

10. Rostad H. Colonic motility in the cat. IV. Peripheral pathways mediating the effects induced by hypothalamic and mesencephalic stimulation // *Acta physiol. scand.*— 1973.—89, N 2.— P. 154—168.
11. Stanghellini V., Malagelada J. R., Zinsmeister A. R. et al. Effect of opiate and adrenergic blockers on the gut motor response to centrally acting stimuli // *Gastroenterology*.— 1984.—87, N 5.— P. 1104—1113.

Ин-т физиологии
Киев. ун-та им. Т. Г. Шевченко
М-ва высш. и сред. спец. образования УССР

Поступила 10.10.87

УДК 612.822.6

Влияние последовательного разрушения гиппокампа и миндалины на условнорефлекторные пищевые реакции у кроликов

Л. С. Рытикова, М. Ф. Поливанная, А. Н. Лишецкая

Гиппокамп и миндалина включены в число структур лимбической системы, однако имеется очень мало работ, посвященных выяснению сути взаимоотношений этих структур при организации адаптивного поведения. Вопрос о наличии анатомических связей между гиппокампом и миндалиной также является дискуссионным [24]. Тем не менее активация цитохимических процессов, происходящих в нейронах гиппокампа и миндалины при выработке условных рефлексов, свидетельствует о совместном функционировании этих структур [5]. Явления генерализации, а именно проявление рефлекса, выработанного на раздражение гиппокампа, при активации ряда структур лимбической системы, в том числе и миндалины, может указывать на существование функциональных связей между гиппокампом и миндалиной [10]. Однако исследование электрической активности при целенаправленном поведении животного показало низкую синхронизацию биопотенциалов миндалины и гиппокампа, а значит, отчасти независимое функционирование этих структур [1]. Показано также, что особенности взаимодействия гиппокампа, миндалины, неокортекса и гипоталамуса во многом определяют индивидуальные типологические черты поведения и некоторые нарушения психических функций человека [16].

Анализ литературных данных показал, что вопрос о характере функциональных взаимоотношений основных лимбических структур еще не ясен, хотя имеет принципиальное значение для выяснения физиологических механизмов высшей нервной деятельности животных и ряда психических расстройств человека. В настоящей работе представлены результаты изучения влияния **комбинированного повреждения** дорсального отдела гиппокампа [ДГ] и миндалевидного комплекса на условнорефлекторное пищевое поведение у кроликов.

Методика

Опыты выполнены на 58 беспородных кроликах, которых оперировали под гексеналовым наркозом (40—50 мг/кг) в стереотаксическом приборе СЭЖ-3М. Мозговые структуры разрушали электролитически анодом постоянного тока от стимулятора ИСЭ-01 в течение 30 с током 3—4 мА. Активный электрод изготавливали из нихромовой проволоки диаметром 0,25 мм в заводской изоляции, кончик электрода длиной 1 мм очищали от изоляции. Индифферентным электродом служила инъекционная игла, которую вводили под кожу животного в области шен. Разрушения гиппокампа и миндалины производили билатерально, координаты разрушений определяли по стереотаксическому атласу мозга кролика [22]. Гиппокамп разрушали в трех точках области дорсального отдела, координаты разрушений ДГ: $M_1AP - 2,0$, $L - 3,5$ Н — 6,0; $M_2AP -$

4,0 L—4,0 Н—6,0; М₃АР—6,0 L—4,5; Н—7,0. Миндалевидный комплекс ядер разрушали в базолатеральной части (БЛМ) либо в кортикомедиальной (КММ), координаты разрушений БЛМ: АР—1,0 L—5,5 Н—18,0; координаты разрушений КММ: АР—0 L—3,0 Н—19,0.

Каждую из указанных структур (ДГ, БЛМ и КММ) разрушали у животных разных групп. Затем животных, у которых был разрушен ДГ, делили на две группы: в первой производили выключение БЛМ, а во второй—КММ. У кроликов, у которых первоначально производили разрушение БЛМ или КММ, разрушали ДГ.

У оперированных (42 кролика) и интактных (16 кроликов) животных до операции или после нее вырабатывали условный рефлекс побежки к кормушке и два инструментальных пищевых рефлекса к правому и левому манипуляторам. После закрепления рефлексов у кроликов вырабатывали классическую дифференцировку и дифференцирование двух рефлексов по месту осуществления инструментальной реакции. Выработанные рефлексы угашали до исчезновения пищевой реакции подряд в трех применениях условных сигналов, восстанавливали их в тот же день. Повторяли угашение 3—5 раз с интервалом 7—10 сут, чтобы избежать тренировки угасательного торможения.

При проведении экспериментов определяли следующие параметры условнорефлекторной деятельности: латентный период условной двигательной реакции, время осуществления условной инструментальной реакции, скорость образования и прочность условных рефлексов, число межсигнальных и неосуществленных реакций. Временные параметры условнорефлекторной деятельности животных определяли с помощью измерителя последовательных реакций ИПР-01. Скорость образования условных рефлексов определяли по числу применений условных сигналов, необходимых для достижения критерия выработки (70 % правильных реакций) в трех опытах подряд, а прочность условных рефлексов оценивали по числу правильных реакций. Локализацию повреждений исследуемых структур определяли по серийным фронтальным срезам мозга толщиной 100 мкм, выполненным на микротом-криостате МК-25.

Результаты

Разрушение ДГ и БЛМ. Последовательное разрушение сначала БЛМ затем ДГ, как и проведение операций в другой последовательности, на фоне выработанного инструментального пищевого рефлекса приводило к кратковременному недостоверному увеличению временных параметров и снижению прочности рефлексов у кроликов после каждой операции. При тренировании рефлексов латентный период, время условной реакции и число правильных реакций восстанавливались к дооперационным.

В отличие от одиночного рефлекса дифференцирование двух рефлексов по месту осуществления инструментальной реакции после разрушения ДГ, а затем БЛМ, нарушалось и не возвращалось к норме несмотря на длительное тренирование. Нарушения проявлялись в увеличении временных параметров (особенно изменялось время осуществления инструментальной реакции) и снижении числа правильных реакций одного из дифференцируемых рефлексов (рис. 1). Показано, что до операции отличия числа правильных реакций при дифференцировании двух рефлексов незначительны, особенно хорошо это заметно на последнем этапе тренировки. После разрушения ДГ число правильных реакций значительно снизилось, причем этот показатель для одного рефлекса вскоре восстановился, а для второго — остался сниженным. Такое превалирование одного рефлекса свидетельствует о трудности дифференцирования рефлексов по пространственному признаку (правый или левый манипулятор) у кроликов после разрушения ДГ. После второй операции (разрушение БЛМ) разница числа правильных реакций обоих рефлексов уменьшилась, в некоторых случаях число адекватных ответов на свет превышало таковые на звонок.

При разрушении мозговых структур в другой последовательности (сначала БЛМ, затем ДГ) после первой операции прочность дифференцирования двух рефлексов снизилась в среднем до 61 % правильных реакций (перед операцией прочность дифференцирования была

74,5 %), а после разрушения ДГ число правильных реакций еще уменьшилось: на звонок — 58,3 %, на свет — 34,0 %.

Классическая дифференцировка к инструментальному пищевому рефлексу вырабатывалась у кроликов на фоне разрушения БЛМ с большой задержкой — $(29,00 \pm 2,68)$ применений дифференцировочного сигнала, в то время как у intactных кроликов она вырабатывалась вдвое быстрее — $(13,5 \pm 2,5)$ применений. И прочность дифференцировки — $(64,5 \pm 4,24)$ % правильных реакций у оперированных животных

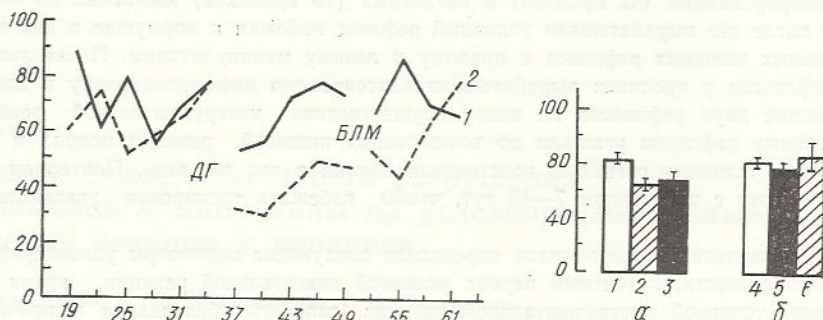


Рис. 1. Динамика числа правильных реакций при дифференцировании двух рефлексов (правый манипулятор — 1, левый — 2) при последовательном разрушении дорсального отдела гиппокампа и базолатеральной части миндалевидного комплекса (ДГ) и (БЛМ).

По оси абсцисс — число опытов, по оси ординат — число правильных реакций. В каждой точке графика представлено среднее число правильных реакций за три опыта.

Рис. 2. Прочность дифференцировки у intactных кроликов и у кроликов с разрушением мозговых структур в разной последовательности (а и б соответственно):

1, 4 — intactные животные; 2, 6 — животные с разрушением базолатеральной части миндалевидного комплекса; 3, 5 — с разрушением дорсального отдела гиппокампа. По вертикали — относительное число правильных реакций, %.

была достоверно ($P < 0,01$) ниже, чем у intactных кроликов — $(84,17 \pm 3,51)$ %. Разрушение ДГ у этих кроликов не приводило к существенным изменениям условнорефлекторной деятельности, прочность дифференцировки оставалась на 15 % ниже по сравнению с таковой intactных животных (рис. 2, а). На рис. 2, б видно, что разрушение ДГ на фоне выработанной дифференцировки вызывало снижение ее прочности на 7 %, а последующее разрушение БЛМ у этих животных не изменяло прочности дифференцировки, и при тренировании она постепенно возвращалась к уровню, наблюдаемому у intactных кроликов.

Угашение инструментального пищевого рефлекса у кроликов, необученных до разрушения БЛМ, задерживалось в среднем до 15,7 применений условного сигнала без пищевого подкрепления, тогда как у intactных животных рефлексы угасали в среднем после 8,1 неподкреплений (рис. 3, а). После второй операции (разрушение ДГ) у этих же кроликов наблюдалось некоторое облегчение угашения пищевых рефлексов — $(11,61 \pm 1,82)$ неподкреплений, при этом скорость угашения рефлексов не достигала значения, установленного для intactных животных. У предварительно обученных животных после разрушения ДГ отмечено незначительное замедление скорости угашения пищевых рефлексов, а после второй операции (разрушение БЛМ) — значительное облегчение угашения не только по сравнению со скоростью угашения у гиппокампэктомированных, но и контрольных кроликов.

Разрушение КММ и ДГ. У кроликов после разрушения КММ условные рефлексы побуждения к кормушке и инструментальные пищевые рефлексы вырабатывались достоверно ($P < 0,05$) медленнее, временные параметры двигательных реакций были значительно больше, а прочность рефлексов ниже по сравнению с соответствующими показателями условнорефлекторной деятельности intactных животных. Последующее разрушение ДГ у этих животных вызывало кратковремен-

ное ухудшение условнорефлекторной деятельности, а в результате тренировки ее показатели восстанавливались и даже превышали значения, отмеченные для интактных животных (рис. 4, а, б).

Дифференцирование двух рефлексов по месту осуществления инструментальной реакции у кроликов с разрушенной КММ вырабатывалось достоверно ($P < 0,05$) медленнее, и число адекватных реакций было снижено по сравнению с таковым в контрольной группе. После второй операции (разрушение ДГ) положительное дифференцирова-

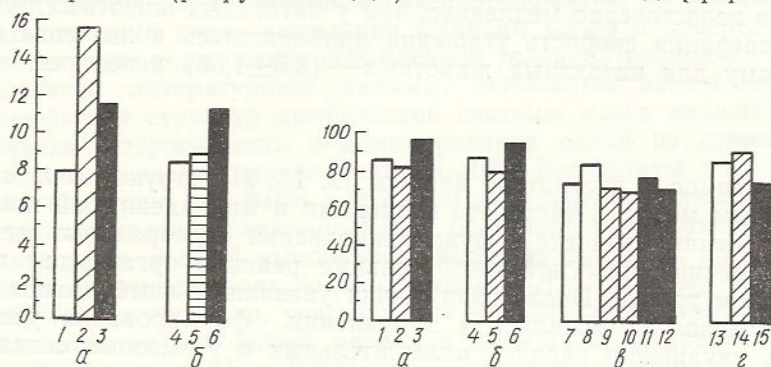


Рис. 3. Скорость угашения пищевых рефлексов у интактных (1, 4) и у последовательно оперированных кроликов:

а — разрушение базолатеральной части миндалевидного комплекса (2) и дорсального отдела гиппокампа (3); б — разрушение кортикомедиальной части миндалевидного комплекса (5) и дорсального отдела гиппокампа (6). По вертикали — число применений условного сигнала без пищевого подкрепления.

Рис. 4. Прочность условнорефлекторных реакций у интактных (1, 4, 7, 8, 13) кроликов и у кроликов с последовательным разрушением кортикомедиальной части миндалевидного комплекса (2, 5, 9, 10, 14) и дорсального отдела гиппокампа [3, 6, 11, 12, 15]:

а — рефлекс побежки к кормушке, б — инструментальные пищевые рефлексы, в — положительное дифференцирование двух рефлексов, г — классическая дифференцировка. По вертикали — относительное число правильных реакций, %.

ние временно ухудшалось, но впоследствии восстанавливалось, превосходя прочность дифференцирования у кроликов после первой операции (рис. 4, в).

При обратной последовательности разрушения структур мозга (сначала ДГ, затем КММ) после первой операции происходило ухудшение выработанного дифференцирования двух рефлексов за счет достоверного ($P < 0,05$) снижения числа адекватных реакций одного из них до $(67,42 \pm 3,13) \%$. После второй операции наблюдалось выравнивание числа адекватных реакций каждого рефлекса в среднем до $77,5 \%$.

Классическое дифференцировочное торможение у кроликов после разрушения КММ вырабатывалось труднее — $(5,33 \pm 0,67)$ применений дифференцировочного условного сигнала, чем у интактных кроликов — $(3,5 \pm 2,5)$ применений, однако различие этих показателей недостоверно. Выработанное дифференцировочное торможение у оперированных кроликов было относительно стабильным и его прочность в среднем достигала $(88,57 \pm 2,55) \%$ правильных реакций, в то время как у интактных животных прочность дифференцировки не отличалась такой же стабильностью и в среднем составляла $(84,17 \pm 3,51) \%$ правильных реакций (рис. 4, г). Последующее разрушение ДГ снижало прочность дифференцировки до $(70,39 \pm 6,08) \%$ правильных реакций и длительная тренировка не приводила к ее восстановлению (рис. 4, г).

У дважды оперированных кроликов (КММ и ДГ) классическая дифференцировка вырабатывалась достоверно ($P > 0,001$) медленнее, чем у интактных животных. Однако прочность выработанной дифференцировки у оперированных кроликов недостоверно отличалась от этого показателя у интактных животных и достигала $(80,0 \pm 4,71) \%$ правильных реакций.

Угашение условного рефлекса побежки к кормушке и инструмен-

тального пищевого рефлекса у кроликов с предварительным разрушением КММ происходило в среднем после 9,0 неподкреплений условных сигналов, что недостоверно отличалось от скорости угашения пищевых условных рефлексов у интактных животных (см. рис. 3, б). Последующее разрушение ДГ у этих кроликов замедляло скорость выработки угасательного торможения в среднем до 11,4 неподкреплений.

При обратной последовательности операций (ДГ и КММ) угашение пищевых рефлексов у кроликов после первой операции происходило также недостоверно медленнее, чем у интактных животных. А после второй операции скорость угашения приближалась к значению, установленному для интактных животных — $(8,5 \pm 1,66)$ неподкреплений.

Обсуждение

По имеющимся в литературе данным [2, 13, 21] структуры лимбической системы мозга, в частности гиппокамп и миндалевидный комплекс ядер, принимают участие в функционировании церебральных механизмов, обеспечивающих приспособительные реакции организма на поведенческом уровне. После разрушения указанных лимбических структур нарушения выражались в замедлении формирования условных реакций, ухудшении анализа положительных и тормозных сигнальных раздражителей, нарушении баланса между конкурирующими мотивациями, изменении эмоционального фона. Считается общепризнанной роль гиппокампа в механизмах подавления восходящих влияний адренергической активирующей системы, установлении уровня возбудимости коры, выработке условных рефлексов и внутреннего торможения [6—8, 12, 15]. Миндалевидный комплекс ядер в отличие от гиппокампа принимает участие в регуляции пищевого поведения путем поддержания адекватного мотивационного и эмоционального возбуждения [12—14, 20]. В частности, базолатеральный отдел миндалины тормозит, а дорсомедиальный — облегчает пищевое поведение [3, 9, 17, 18].

Ряд авторов [3, 4, 11, 23] указывают на то, что БЛМ, как филогенетически молодое по сравнению с КММ образование миндалевидного комплекса, несущее общерегуляторные функции, принимает участие в активном отборе, переработке и оценке биологической значимости информации, а также имеет отношение к тормозной системе мозга. В отличие от БЛМ кортикомедиальные ядра миндалины соответствуют по своей функции латеральному гипоталамусу, их разрушение замедляет образование пищевых условных рефлексов, стимуляция КММ — наоборот, ускоряет формирование этих рефлексов [3, 11, 18].

Как показали эксперименты с последовательным выключением гиппокампа и миндалины, взаимоотношения этих структур на поведенческом уровне имеют сложный характер. Разрушение ДГ и БЛМ в разной последовательности вызывает временные нарушения пищевых условных рефлексов с последующим их восстановлением. Однако прочность дифференцирования инструментальных условных рефлексов по месту осуществления условной реакции и классической дифференцировки снижалась необратимо, ослабленным также оставалось угасательное торможение. Указанные изменения проявлялись в большей мере после первой операции, тогда как после разрушения второй структуры в основном не наблюдали суммарного эффекта повреждения двух структур, а наоборот, происходило частичное облегчение условно-рефлекторной деятельности. Возможно, это объясняется тем, что вторую операцию проводили на фоне хорошо упроченных условнорефлекторных реакций. О важной роли гиппокампа и миндалины в организации целостных форм поведения прежде всего на ранних этапах обучения свидетельствуют более выраженные расстройства выработки новых рефлексов, чем восстановления упроченных до оперативного вмешательства.

Разрушение КММ ухудшало реализацию положительных пищевых рефлексов, но облегчало проявление тормозных реакций. Последую-

щее выключение ДГ улучшало осуществление пищевых рефлексов, но замедляло развитие дифференцировочного и угасательного торможения. Эти результаты подтверждают участие ДГ в формировании внутреннего торможения, а КММ — в образовании пищевых рефлексов. Разрушение КММ после повреждения ДГ облегчало нарушение дифференцирования инструментальных рефлексов и ускоряло выработку угасательного торможения, что, однако, не дает оснований для вывода об усилении тормозных процессов, а связано, вероятно, со снижением пищевой мотивации после выпадения функции КММ и опосредованного этим облегчения торможения ослабленной условной реакции.

Согласно литературным данным, основными закономерностями взаимодействия структур лимбической системы мозга являются функциональная гетерогенность и доминирование одной из структур при реализации поведенческих реакций [3, 19]. Результаты наших исследований показали, что БЛМ и КММ играют противоположную роль в реализации пищевых реакций: КММ облегчает осуществление пищевого поведения, а БЛМ выполняет тормозную функцию, причем доминирующее значение в этих реакциях имеет БЛМ. Поэтому разрушение ДГ и БЛМ как структур, участвующих в реализации тормозных реакций, сказывается в большей мере при выработке внутреннего торможения. Разрушение ДГ и КММ не вызывает однонаправленных изменений осуществления положительных и тормозных пищевых условных рефлексов, не наблюдается также выраженного доминирования одной из этих структур.

THE EFFECT OF THE SUCCESSIVE HIPPOCAMP AND AMIGDALA LESIONS ON THE CONDITIONED-REFLEXIVE ALIMENTARY RESPONSES IN RABBITS

L. S. Rytikova, M. F. Polivannaya, A. N. Lipezkaya

Bilateral electrolytic lesions of the dorsal hippocamp and basolateral amygdalar complex impede the differential and extinctive inhibition. The damage of the corticomedial amygdala against a background of the dorsal hippocamp deficiency facilitates differentiation and extinction of alimentary reflexes induced by a decrease of the alimentary motivation and by weakening of alimentary conditioned reflexes. Lesions of the dorsal hippocamp after the corticomedial amygdala damage facilitates the training of positive alimentary reflexes, but weakens inhibitory conditioned reflexes.

The Institute of Physiology of
T. G. Shevchenko University,
Ministry of Higher and Secondary Education, Kiev

1. Алексанов С. Н. Функциональное состояние мозговых структур при действии предупредяющего и пускового сигналов пищевого поведения // Журн. высш. нерв. деятельности. — 1983. — 33, № 6. — С. 1041—1047.
2. Айрапетянц Э. Ш., Сотниченко Т. С. Лимбика. Физиология и морфология. — Л.: Наука, 1967. — 117 с.
3. Богач П. Г., Макачук Н. Е., Чайченко Г. М., Албайне-Понс Х. Р. Влияние разрушения базолатеральной и кортикомедиальной частей миндалины на осуществление пищевого поведения у крыс // Журн. высш. нерв. деятельности. — 1979. — 29, № 4. — С. 762—767.
4. Богач П. Г., Макачук Н. Е., Чайченко Г. М. Особенности развития внутреннего торможения у крыс с разрушениями различных групп ядер миндалевидного комплекса // Там же. — 1981. — 31, № 4. — С. 771—779.
5. Бразовская Ф. А., Ефремова Т. М. Цитохимические изменения нуклеиновых кислот и белков в лимбических структурах мозга кролика при формировании оборонительного условного рефлекса // Там же. — № 3. — С. 541—549.
6. Вавилова Н. М. Влияние повреждения гиппокампа на следовые двигательные рефлексы у собак разного возраста // Там же. — 1974. — 24, № 4. — С. 720—727.
7. Воронин Л. Г. Сравнительно-физиологические данные о роли гиппокампа в условнорефлекторной деятельности // Структура и функция архипалеокортекса. — М., 1968. — С. 181—196. (Гагр. беседы; Т. 5).
8. Гамбарян Л. С., Коваль И. Н., Гарибян А. А., Саркисян Ж. С. Условные двигательные рефлексы у кошек при повреждении гиппокампа // Журн. высш. нерв. деятельности. — 1972. — 22, № 6. — С. 1158—1165.