**АКАДЕМИЯ НАУК СССР ОТДЕЛЕНИЕ ФИЗИОЛОГИИ**

**О. С. Виноградова**

**Гиппокамп и память**

**ИЗДАТЕЛЬСТВО НАУКА» Моснва 1975**

В монографии приведены собственные и литературные дан­ные по различным аспектам исследований гиппокампа и связан­ных с ним лимбических структур мозга. Рассматриваются ана­томия, тонкая гистология, биохимия, электрофизнология гиппокампа н его роль в поведении человека н животных. На основе морфофункцнонального анализа сделан вывод об участии гиппокампа в процессе регистрации информации. Предлагается гипо­теза об организации гиппокампом и связанных с ним лимбнческнх структур процесса регистрации информации.

Издание рассчитано на нейрофизиологов, физиологов выс­шей нервной деятельности, нейропснхологов, нейрохнмиков и клиницистов.

Илл. 45. Библ. 62 стр.

Ответственный редактор академик М. Н. ЛИВАНОВ

Со времени публикации книги никто не позаботился оцифровать текст, просто выкладывая PDF в виде сканов (есть два таких файла, один перетемненный, второй, наоборот переосветленный да еще и с зазубринами вокруг букв). Так что этот файл был создан после выправления сканов с последующим распознаванием, что, конечно же, привело к некоторому числу ошибок распознавания, часть из которых исправлены при вычитке.

Комментарии к тексту доступны по ХХХХ

Оглавление

[ВВЕДЕНИЕ 4](#_Toc193538477)

[Глава I ОБЩИЕ ДАННЫЕ О СВЯЗЯХ ГКППОКАМПА 6](#_Toc193538478)

[Основной лимбический круг 6](#_Toc193538479)

[Гиппокампо-ретикулярные связи 12](#_Toc193538480)

[Глава 2 ВНУТРЕННЯЯ СТРУКТУРА ГИППОКАМПА 16](#_Toc193538481)

[Деление по полям. Клеточные элементы гиппокампа 16](#_Toc193538482)

[Деление на слои. Внутренние системы связей 18](#_Toc193538483)

[Ультраструктура гиппокампа. Синапсы 22](#_Toc193538484)

[Таким образом, можно сделать следующие выводы. 25](#_Toc193538485)

[Глава 3 НЕКОТОРЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГИППОКАМПА 26](#_Toc193538486)

[Ацетилхолин (АХ) 27](#_Toc193538487)

[Биогенные амины 30](#_Toc193538488)

[Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) 32](#_Toc193538489)

[Zn-содержащая система 33](#_Toc193538490)

[Нуклеиновые кислоты и белок 35](#_Toc193538491)

[Глава 4 О НЕКОТОРЫХ ДИНАМИЧЕСКИХ АСПЕКТАХ МОРФОЛОГИИ ЛИМБИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ 37](#_Toc193538492)

[Тенденция филогенетического развития 38](#_Toc193538493)

[Неокортекс к лимбическая система 40](#_Toc193538494)

[Некоторые особенности онтогенеза 43](#_Toc193538495)

[Глава 5 КРИТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ О СВЯЗИ ГИППОКАМПА С ВИСЦЕРАЛЬНЫМИ РЕАКЦИЯМИ, ПОТРЕБНОСТЯМИ, МОТИВАЦИЕЙ, ЭМОЦИЯМИ 47](#_Toc193538496)

[Истоки представлений об эмоционально-висцеральных функциях лимбической системы 47](#_Toc193538497)

[Эффекты стимуляции и разрушений гиппокампа (висцеро-эмоциональные сдвиги) 49](#_Toc193538498)

[Глава 6 КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ О ФУНКЦИЯХ ГИППОКАМПА И СВЯЗАННЫХ С НИМ ЛИМБИЧЕСКИХ СТРУКТУР 56](#_Toc193538499)

[Глава 7 ФУНКЦИИ ГИППОКАМПА В ПОВЕДЕНИИ ЖИВОТНЫХ 65](#_Toc193538500)

[Влияние разрушения гиппокампа на условные рефлексы 68](#_Toc193538501)

[Изменения ориентировочного рефлекса 73](#_Toc193538502)

[Химические влияния на предполагаемые медиаторные системы гиппокампа 76](#_Toc193538503)

[Морфологические и биохимические изменения в гиппокампе при обучении 79](#_Toc193538504)

[Глава 8 ПРОБЛЕМА «ПОВЕДЕНЧЕСКИХ КОРРЕЛЯТОВ» ТЭТА-РИТМА ГИППОКАМПА 87](#_Toc193538505)

[Тэта-ритм и мотивация 90](#_Toc193538506)

[Тэта-ритм и обучение — память 97](#_Toc193538507)

[Глава 9 РОЛЬ ЭКСТРАГИППОКАМПАЛЬНЫХ СТРУКТУР В ОРГАНИЗАЦИИ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГИППОКАМПА 101](#_Toc193538508)

[Источники влияний, вызывающих тэта-ритм 101](#_Toc193538509)

[Организация тэта-ритма 104](#_Toc193538510)

[Десинхрснизация и тэта-ритм в гипппокампе 105](#_Toc193538511)

[Глава 10 ВЛИЯНИЯ ГИППОКАМПА НА ЗКСТРАГИППОКАМПАЛЬНЫЕ СТРУКТУРЫ 107](#_Toc193538512)

[Общие данные о характере влияний гиппокампа 108](#_Toc193538513)

[Влияния гиппокампа на вызванные потенциалы (ВП) 110](#_Toc193538514)

[Влияния гиппокампа на нейронную активность 112](#_Toc193538515)

[Глава 11 СВОЙСТВА НЕЙРОННОЙ АКТИВНОСТИ ГИППОКАМПА 116](#_Toc193538516)

[Свойства потенцнации 124](#_Toc193538517)

[Анализ афферентных влияний 127](#_Toc193538518)

[Тэта-ритм и нейроны гиппокампа 131](#_Toc193538519)

[Глава 12 РЕАКЦИИ НЕЙРОНОВ ГИППОКАМПА ПРИ ДЕЙСТВИИ СЕНСОРНЫХ РАЗДРАЖИТЕЛЕЙ И ОБУЧЕНИИ 135](#_Toc193538520)

[Тип ответов на сенсорные раздражители 136](#_Toc193538521)

[Динамика нейронных реакций и ориентировочный рефлекс 138](#_Toc193538522)

[Формкрование временных связей 139](#_Toc193538523)

[Глава 13 ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ЛИМБИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В ПРОЦЕССЕ РЕГИСТРАЦИИ ИНФОРМАЦИИ. ФАКТЫ И ГИПОТЕЗЫ 142](#_Toc193538524)

[Методика 146](#_Toc193538525)

[Основные результаты экспериментальных исследований 147](#_Toc193538526)

Монография О. С. Виноградовой «Гиппокамп и память» пред­ставляет собою критический обзор обширной литературы по вопросу о структуре и функциях гиппокампа как центрального звена лимбической системы мозга. Необходимость такого ана­лиза диктуется чрезвычайной противоречивостью данных о гиппокампе, накопившихся за последнее столетие. В результате этой структуре мозга приписываются самые разнообразные функции, что нередко делается без достаточных оснований или посредством применения неадекватных методов 'Исследования.

Автор в результате анализа более двух тысяч литературных источников и собственных экспериментальных данных показы­вает ведущую функцию гиппокампа в процессе регистрации информации (переведение следов из кратковременной памяти в долговременную). При этом применяется комплексный подход к исследуемой проблеме, охватывающий анатомию и тонкую гистологию исследуемой структуры, ее биохимические и электро­физиологические особенности, значение для поведения человека и животных. Все эти данные увязываются и согласовываются между собою и служат обоснованием центрального вопроса о функциях гиппокампа в процессах памяти. В отечественной и зарубежной литературе сводных монографий, посвященных этому вопросу, не существует, и исследователям приходится затрачивать массу усилий и времени на ознакомление с инфор­мацией, рассеянной по множеству источников и не всегда пра­вильно интерпретируемой. С этой точки зрения предлагаемая монография могла бы служить ценным пособием для работаю­щих в области изучения функций лимбической системы.

Предлагаемая теоретическая концепция представляет собою итог 10 лет работы автора и руководимого ею коллектива сотруд­ников лаборатории физиологии и экспериментальной патологии памяти в Отделе проблем памяти Института биологической физики АН СССР. На основании детальных исследований ней­ронной активности различных лимбических образований и взаи­модействий между ними автор предлагает оригинальное струк­турно-функциональное представление о работе лимбической системы в процессе регистрации информации. Центральное место в этих исследованиях принадлежит гиппокампу, который' в свете литературных и собственных экспериментальных данных рассматривается как звено, осуществляющее сравнение налич­ной и следовой информации.

Из приведенных данных отчетливо следует, что уже началь­ные этапы процесса запоминания новой информации имеют сложную, системную организацию, причем различные операции обеспечиваются интегрированной работой разных отделов мозга.

Полагаю, что монография О. С, Виноградовой привлечет внимание широких кругов нейрофизиологов, физиологов высшей нервной деятельности, морфологов, биохимиков, клиницистов и окажется полезной для дальнейшего развития знаний о функ­циях лимбической системы и процессах памяти.

М. И. Ливанов

## ВВЕДЕНИЕ

К середине XX в. были достаточно хорошо изучены строение и функции так называемых классических -сенсорных путей. Открытия в этой области продолжаются, и каждый год приносит новые уточнения в наших представлениях, но сейчас они бази­руются на уже прочно установившихся фактах н теоретических предпосылках.

Естественно, что расшифровка функций оказалась прежде всего возможней в отношении структур, непосредственно связан­ных с приемом информации из внешнего мира, изменения в кото­рых наиболее четко детерминированы внешними воздействиями, находящимися во власти экспериментатора. Естественно и то, что вторым по очереди стал этап выяснения функций тех струк­тур, которые оказываются последующей инстанцией в получении информации, поступающей по классическим сенсорным путям, где конечный эффект зависит не только (и не столько) от объ­ективного содержания получаемой информации, но и от отно­шения активно воспринимающей живой системы к этой инфор­мации. Многообразие факторов, определяющих это отношение, можно свести к двум основным: во-первых, «новизна:», или «значимость», раздражителя, т. е. зависимость от индивидуаль­ного опыта, памяти данного организма и, во-вторых, «значи­мость», или «индифферентность», раздражителя, т. е. связь его с приятными или неприятными последействиями, его эмоцио­нальная окраска. От этих факторов в конечном счете зависит судьба поступающей информации — селекция сигналов, их активный поиск или активное устранение от них, запись в памяти, включение ответного действия или затухание сигнала без всяких видимых последствий.

Все физиологи, бывшие свидетелями открытия активирую­щего механизма ретикулярной формации, без сомнения вспоми­нают это время как начало нового периода в исследовании мозга. Впервые удалось объективно исследовать конкретный меха­низм, определяющий действие сигнала в масштабах всего орга­низма, изменение состояния мозга в результате прихода инфор­мации. Очень скоро выяснилось, что в ретикулярную формацию можно «уложить» внимание с селекцией раздражителей (уже на первом сенсорном синапсе!), что от нее зависит мотивация, что в ней происходит формирование условных рефлексов, а следова­тельно н памяти, и более того — в нее можно «поместить» созна­ние как таковое. Однако в процессе дальнейшего накопления фактов произошло отрезвление, и ретикулярная формация проч­но заняла принадлежащее ей по праву место — место системы, активность которой определяет рабочий уровень остальных структур мозга.

Затем настала очередь исследования других белых пятен на карте мозга и прежде всего лимбической системы. Это привело к огромному росту числа публикаций, посвященных лимбической системе и. в первую очередь, ее ключевому звену — гиппокампу (особенно за последние 10—15 лет). Исследователю, работаю­щему сейчас над физиологией гиппокампа, не приходится жало­ваться на недостаток данных о функциях гиппокампа; камнем преткновения скорее является избыточность информации об этих функциях. Действительно, по мнению различных исследователей, гиппокамп является обонятельным центром, «висцеральным моз­гом», регулятором мотивации и эмоций во всех их видах, струк­турой, осуществляющей сенсорный анализ, ориентировочный рефлекс н внимание, субстратом произвольных движений, орга­ном внутреннего торможения, а также областью, имеющей кри­тическое значение для обучения к памяти. К этому можно доба­вить еще длинный ряд изящных научных терминов, выдвигав­шихся разными авторами по поводу гиппокампа: «детектор-кодировщик временных параметров», «механизм оценки оши­бок», «компаратор», «детектор прагматической неопределен­ности» и т. д. Одни авторы решительно настаивают на осущест­влении гиппокампом лишь одной из перечисленных функций» а другие излагают факты, на которых основываются заключения почти о всех перечисленных функциях. Конечно, структура может быть полифункциональной в известных пределах, но если гиппо­камп действительно осуществляет все функции, упомянутые выше, то трудно представить, какие функции остаются в этом случае на долю остальных образований мозга. Если же мы при­мем представление об «эквипотенциальности» мозга в отношении организации всех этих функций, то остается неясным, с чем свя­зано его деление на структуры и различия в организации этих структур? Вряд ли такой подход найдет много сторонников на современном этапе развития науки о мозге.

По-видимому, данные, подтверждающие зависимость от гиппокампа таких совершенно различных функций, нуждаются в критическом анализе, который позволил бы отбросить некото­рые теоретические интерпретации, а также и некоторые факты, полученные неадекватными методами в несоответствующих экспериментальных условиях. Нам кажется, что уже сама чет­кость морфологической организации гиппокампа, жесткая упоря­доченность и единая логика его строения не позволяют произвольно приписывать ему участие в осуществлении многих принципиально различающихся функций.

Предлагаемый анализ литературных данных о гиппокампе был предпринят как еще одна попытка разобраться в «загадоч­ных», «противоречивых» и «неуловимых», по словам разных авторов, функциях гиппокампа, а также (в меньшей мере) связанных с ним структур. Вместе с тем следует сразу указать, что идеей этого анализа было сведение к минимуму «полифункцнональности» гиппокампа. Для этого необходимо было рас­смотреть самые различные данные — морфологические, биохими­ческие, эволюционные, клинические, поведенческие и электро-ф из но логические. Только те факты и интерпретации, которые логически согласовывались с большинством параллельных рядов данных, были признаны достоверными. Это привело к отбрасы­ванию некоторых представлений о функциях гиппокампа как не подтверждающихся, а также к слиянию некоторых других представлений при подведении окончательных теоретических итогов. Обилие и сложность материала, противоречивость дан­ных (нередко даже принадлежащих одному и тому же автору) делает такую задачу очень сложной и отнюдь не позволяет претендовать на непогрешимость и окончательность суждений. Тем не менее попытки подобного рода необходимы, поскольку только критическая интеграция разнообразных данных может помочь приблизиться к пониманию функций гиппокампа — этого «розеттского камня» нейрофизиологии, как его уже не раз называли.

## Глава I ОБЩИЕ ДАННЫЕ О СВЯЗЯХ ГКППОКАМПА

Строению лимбической системы, описанию ее сложных и запутанных связей посвящено множество работ, написанных специалистами в области морфологии мозга, и в наши задачи не входит детальное изложение этих сведений. Тем не менее опыт нейрофизиологической работы со структурами лимбической системы показывает, что только знание частных особенностей строения каждой из них в отдельности и понимание связей, объединяющих их в единую систему, могут избавить исследова­теля от тяжелых ошибок и подсказать правильную интерпретацию получаемых данных. Такой подход позволяет увидеть лимбические образования мозга именно как интегральную функ­циональную систему. При этом нельзя не обратить внимания на чрезвычайную морфологическую неоднородность лимбической системы, которая объединяет структуры, построенные по ядер­ному и слоистому («экранному:») принципам. Морфофункциональный подход к лимбической системе исключает ее глобаль­ное рассмотрение как общего «седалища» некоего диффузного конгломерата функций. Единая функция системы предстает как тонко интегрированный итог осуществления простых, иерархически построенных операций, каждая из которых в отдельности в значительной мере опирается на определенный морфологически единый и своеобразный комплекс нервных элементов.

Цель краткого обзора морфологии лимбической системы прежде всего состоит в том, чтобы очертить круг основных струк­тур, входящих в нее, и показать, почему некоторые образования мезга остались за пределами, нашего дальнейшего анализа. Необходимо также рассмотреть основные связи между этими структурами; дополнительные связи отдельных структур упомя­нуты, но без специального разбора. Зто позволит нам оценить ведущие афферентные и эфферентные пути системы,

В последние годы наблюдается тенденция расширенного толкования термина «лимбическая система». Нередко к ней при­числяют весь гипоталамус, хотя основной интимно связанной с лимбическнм кругом структурой являются лишь маммиллярные тела; иногда сюда относят и ретикулярную формацию, хотя она имеет собственную специфику, а ее «лимбическая область». выделенная Наутой (1963), не охватывает всей ретикулярной формации и скорее обозначает места окончаний путей от основ­ных лимбических структур. Такое расширительное толкование вряд ли правильно, поскольку на подобных основаниях в лимбическую систему следовало бы включить, например, и кору боль­ших полушарий. Были показаны также связи различных струк­тур собственно лимбической системы с мозжечком, четверо­холмием, наружным коленчатым телом, хвостатым ядром и т. д.

Мы ограничимся описанием структур основного лимбического круга: гиппокампа, маммиллярных тел, передних ядер таламуса и лимбической коры. Необходимо рассмотреть также особое место септума в лимбической системе и идущие через эту область восходящие и нисходящие пути между гиппокампом, с одной стороны, и диенцефально-стволовыми структурами — с другой. Вместе с тем такие структуры, как амигдала и пириформная кора, безусловно относящиеся к лимбической системе, не рассматриваются нами а системе перечисленных выше обра­зований, связанных с гиппокампом. До настоящего времени связи между гиппокампом и амигдалой морфологически досто­верно не показаны; основной эфферентный путь амигдалы — stria terminalis, проходя через базальную часть септума в гипо­таламус и преоптическую область, не контактирует с основными ядрами септума, гиппокампом и другими лимбическими струк­турами. Чрезвычайно мощная и функционально важная система тириформная кора — амигдала — гипоталамус как бы по каса­тельной» контактирует с основной системой гиппокампа, но не включается в нее как одно из последовательных звеньев.

Учитывая, что ключевой структурой лимбики (и предметом нашего особого внимания) является гнппокамп, мы начнем с его основных эфферентных путей и их дальнейших переключений.

### Основной лимбический круг

В течение длительного времени морфологи считали гиппокамп структурой только (или в основном) с однонаправленным ходом процессов, т. е. с одним входом (от лимбической коры) и одним выходом (через форникс). Это представление выдвига­лось в работах Кахаля (Cajal, 1955) и Лоренте де Но (Lorente de No, 1934). В настоящее время известно, что оно является неполным, однако указанное направление соответствует цент­ральному звену четко выделяющегося основного лимбического круга. По ряду морфологических критериев, которые будут рас­смотрены ниже, гиппокамп делится на regio superior и regio inferior, по Кахалю, что соответствует полям CA1 и CА2-4, по классификации Лоренте де Но. Детальное исследование нисходя­щей системы аксонов пирамид гиппокампа показало неоднород­ность этой системы как в отношении ее источников, так и ее конечных адресатов. Прежде всего мы рассмотрим систему свя­зей поля СА1.

Морфологические исследования показывают, что аксоны пирамид CA1 выходят в составе fornix dorsalis и, проходя верти­кально через септум, образуют компактный мощный пучок, составляющий посткомиссуралькый форникс. Основным местом окончания этого пути, не включающего волокон от других полей гилпокампа, являются маммиллярные тела (Gudden, 1881; Cajal, 1955; Nauta, 1956; Raisman et ai., 1966a, и др.). Однако не все нисходящие аксоны поля СА, доходят до этой структуры (Guil-lery, 1955, 1956; Т. Powell et al., 1957). Частично они заканчи­ваются в лежащих на нх пути ядрах септума. п. septo-fimbrialis н medialis (Raisman, 1969). Значительная ветвь отходит на уровне септума и входит в передний таламус (лимбические ядра п. AV и AM, а также интраламинарные ядра). Предпола­гают, что незначительное количество волокон посткомиссурального форннкса заканчивается в латеральной области гипотала­муса; однако большинством авторов эти волокна не были обна­ружены (Sprague, Meyer, 195С; Nauta, 1956; Guillery, 1957; Cragg, Hamlyn, 1959; Lundberg, 196C; Nauta, 1964; Raisman et al., 1966a).

Маммиллярные тела (МТ) подразделяются на меди­альные и латеральные ядра; у низших млекопитающих медиаль­ное ядро является непарным. По морфологическим критериям МТ резко отличаются от всех окружающих гипоталамических образований с их диффузными границами и характерными ней­ронами «ретикулярного типа» (широко ветвящиеся за пределами ядра дендриты и множественные аксонные коллатерали). МТ обособлены от окружающих структур волокнистой капсулой и состоят из нейронов «релейного» типа с дендритами, ветвя­щимися вблизи тела клетки и длинными неветвящимися аксо­нами, напоминая скорее таламические ядра (Леонтович, 1968; Микеладзе, Лазриев, 1969).

Приходящие волокна посткомиссурального форникса закан­чиваются в основном в латеральной и задней части медиального ядра. Окончания в латеральном ядре малочисленны или отсут­ствуют (Sprague, Meyer, 1950; Guillery, 1955, 1956; Cowan et al., 1964; Krieckhause, 1967). Второй мощной афферентной системой чаммиллярных тел являются пути от глубокого и дорсального ядер покрьшки Гуддена, идущие в составе ножки МТ (С. Fox, 1941; Cowan et al., 1964; Appeltauer, 1970; Petrovicky, 1972a). Связи имеют дифференцированный характер: глубокое ядро проецируется на задние две трети медиального ядра, а дорсаль­ное ядро — в основном на латеральное маммнллярное ядро, а также на переднюю часть медиального ядра (Cowan et al., 1964; Briggs, Kaelber, 1971), Дополнительные волокна от неспе­цифических структур ствола МТ, по-видимому, получают через медиальный переднемозговой пучок (MFB). Показано существование прямых волокон от лобной, височной и теменной областей коры к МТ (М. Meyer, 1949; Львович, 1971; Самойлов, 1971), а также наличие противоположно направленных связен (Мото­рика, 1968; Львович, 1973а).

Практически все эфферентные аксоны МТ выходят в составе основного маммиллярного тракта. На некотором расстоянии от МТ основная часть волокон поворачивает вперед и вверх, образуя маммилло-таламический тракт (МТТ, пучок Вик д'Азира), составляющий следующее основное соединительное звено лимбической системы — от МТ к ядрам переднего таламуса. Меньшая часть волокон поворачивает каудально и обра­зует маммнлло-тегментальный тракт, идущий к ядрам покрышки (Наута, 1963; Krieekhause, 1967; Petrovicky, 1972b); проекции также имеют дифференцированный характер и идут от меди­ального ядра к глубокому ядру Гуддена и к ядру покрышки Бехтерева, а от латерального — в основном к дорсальному ядру Гуддена. Небольшая часть волокон маммиллярного тракта отходит в латеральном направлении, заканчиваясь диффузно в субталамусе; возможно, что эти волокна идут к полю Фореля и zona incerta (Nauta, 1958; Fry et al., 1963; W. Fry, 1970).

Передние ядра таламуса являются основным адреса­том связей от МТ. К их числу относятся антеровентраль'ное (п. AV), антеродорсальное (п. AD) и антеромедиальное (п. AM) ядра. Наиболее крупное и прогрессивно развивающееся в фило­генезе ядро — п. AV. По нейронной организации эти ядра отно­сятся к релейному типу. В основном они состоят из клеток специфического типа с дендритами, ветвящимися вблизи от кле­точных тел и длинными аксонами, уходящими за пределы ядер. Кроме того, здесь имеется большое число интернейронов (клетки типа II Гольджи), причем в п. AD их меньше, чем в двух других ядрах (Леонтович, 1968а; Hajdu et al., 1969). В п. AV находятся особые релейные клетки с дендритами, которые идут от тела не ветвясь, а на конце образуют расходящуюся из одной точки кисточку; такие клетки предположительно способны к очень эффективной суммации возбуждения или его оперативному подавлению (Леонтович, 1968а; Somogyi et al., 1969).

Проекции МТ захватывают и еще одно ядро таламуса — п. VM, которое не относят к основным лимбическим ядрам, но пути, идущие к нему, более диффузны и имеют ту особенность, что образуются коллатералями аксонов, составляющих маммнл­ло-тегментальный путь. Аксоны, восходящие к передним лимби­ческим ядрам, не отдают ветвей в этот тракт (W. Fry, 1970; F. Fry, 1972).

Проекции МТ к переднему таламусу имеют дифференциро­ванную организацию, хотя мнения разных авторов относительно их распределения несколько расходятся. Вначале проекции от латерального ядра к таламусу не были обнаружены; считалось, что все таламические проекции идут только от медиального ядра, причем от его задней части — к п. AV, от медиальной — к п. AM и от латеральной — к п. AD (Cowan, Powell, 1954; Powerll, Cowan, 1954). Позднее было показано, что волокна к п. AV и AM действительно идут от медиального маммиллярного ядра, но латеральное ядро является основным источником афферентов для п. AD (Fry et ah, 1963; F. Fry, 1972; Fry, Cowan, 1972; Yamadori, 1973). Волокна, идущие к п. AV, составляют почти половину всех волокон, идущих в составе МТТ.

Кроме этого, основного афферентного пути передние ядра получают упомянутые выше прямые волокна от поля СА» гиппокампа (главным образом п. AV), а также, возможно, от септума (преимущественно к п. AM; к п. AV эти волокна не идут) (Т. Johnson, 1965; Козловская, Вальдман, 1969; Simmons, 1971). Имеются также связи от неспецифических ядер таламуса (интраламинарных, средней линии и ретикулярного ядра) (Леонтович, 1968а; Hajdu, Hassler, 1973). Важное место принадлежит аффе­рентным путям, идущим к ядрам переднего таламуса от сингу­лярной коры, но эти пути мы рассмотрим далее.

Передний таламус не имеет возвратных связей к МТ; сущест­вовавшие в литературе указания на наличие нисходящих воло­кон в составе МТТ (Le Gros Clark, Boggon, 1933; Le Gros Clark, 1938) не были подтверждены последующими работами (Fry et al„ '1963; W. Fry, 1970)- Связи с неспецифическими ядрами таламуса, по-видимому, являются двусторонними.

Основным эфферентным трактом переднего таламуса явля­ется цингулюм, а основным адресатом — цннгулярная кора и области, прилежащие к гяппокампу. Аксоны передних ядер таламуса выходят главным образом через переднюю ножку таламуса, затем в виде пучков передней радиации внутренней капсулы проходят через стриатум, пронзают мозолистое тело и выходят в цингулярную кору; наиболее длинные волокна оги­бают мозолистое тело спереди (Domesick, 1970)- Именно эти таламо-кортнкальные пути составляют основную массу волокон, идущих в составе цингулюма через всю надкаллозальную кору до ретросплениальной и энторинальной областей и пресубику-люма. Прохождение и места окончания цингулюма длительное время были предметом разногласий между исследователями. Некоторые исследователи рассматривали его, в первую очередь, как эфферентный путь самой лимбической коры, направленный в сторону гиппокампа (Cajal, I955; White, 1959). Распространен­ным было также мнение о том, что он представляет собою ассоциативный путь лимбической коры, связывающий различ­ные ее участки, преимущественно в передне-заднем направлении (Beevor, 1891; Adey, 1951; Adey, Meyer, 1952; Замбржицкий, 1966; Яковлев, 1967). В настоящее время, однако, цингулюм рассматривается чаще как основной афферентный путь лимби­ческой коры, через который организуются проекции ядер лимбического таламуса к передней и задней цингулярной коре, пре субикулюму и энторинальной области (Domesick, 1970, 1973; Shipley, I974).

Лимбическая кора представляет собою высший отдел лимбической системы. Основную ее часть составляет лежащая над мозолистым телом на медиальной стенке полушария кора поясной (цингулярной) извилины. По своему сложному клеточ­ному составу и шестислойному принципу организации она отно­сится к неокортексу. Цитоархитектоника лимбической коры неоднократно описывалась (Brodmann, 1909; М. Rose, 1928; J. Rose, Woolsey, 1947; Cajal, 1955; Замбржицкий, 1972, и др.). По основным цитоархнтектоническим критериям она делится на передний, агранулярный, и задний, гранулярный, отделы. В свою очередь оба эти отдела подразделяются в дорсовентральном направлении на дополнительные цитоархитектонические поля: передний отдел — на переднюю лимбнческую (поле 24) и инфра-лимбическую (поле 25) области, а задний — на заднюю цингулярную, или ретросплениальную, аграиулярную (ноле 23) и ретросплениальную гранулярную (поля 29, 26, 30) области.

К лимбической коре относится также энторинальная область, составляющая часть гиппокамповой формации (поле 28, пара-гиппокампова извилина приматов) и лежащая на медиобазальной поверхности полушария. Архитектоника этой области была подробно описана Лоренте де Но (Lorente de No, 1933). Он на­считывал в ней до 30 типов различных нейронов, организован­ных в 6 слоев и подразделял ее на медиальную и латеральную (а и b) подобласти. Через ряд последовательных весьма сложно организованных звеньев -энторинальная кора переходит в собст­венно гиппокамп. Этими звеньями являются четырехслойный парасубикулюм (поле 49), так называемая ретроспленнальная область «е» (поле 29), парасубикулюм (поле 27) и субикулюм гиппокампа (Blackstad, 1956; White, 1959).

Основные афферентные пути от таламуса, идущие к цингу­лярной извилине в составе цингулюма, дифференцированно заканчиваются в разных ее полях. Согласно данным большинства авторов, п. AM проецируется на переднюю лимбнческую область, п. AV — на заднюю (аграиулярную) цингулярную кору, а п. AD — на ретросплениальную гранулярную область (Le Gros Clak, Boggon, 1933; Meyer et al., 1945; Rose, Woolsey, 1947; Cowan, Powell, 1954). К энторинальной коре, таламические афференты (видимо, преимущественно от п. AV) поступают не только прямо, но и после переключения на ипснлатеральном пресубикулюме (Shipley, 1974). Кроме волокон основных лимбических ядер к цингулярной извилине идут афферентные пути от медиодорсального ядра (п. MD) таламуса (преимущественно к передним отделам) и латеродорсального ядра (п. LD) (к задним отделам), а также от медиальных ядер таламуса (Yakovlev et al., 1980; Walker, 1966; Domesick, 1969; Leonard, 1969; Nimi, Inoshita, 1971). Иным путем, через нижний продольный пучок к коре цингулярной извилины, а также к знторинальной области идут прямые волокна от латерального коленчатого тела (Marty et al., 1969; Мс Lean, Creswell, 1970). Передняя лимбическая кора получает прямые волокна от амигдалы (Krettek, Price, 1974).

Источником обширных связей, идущих ко всем рассматрива­емым лимбнческим областям, включая энторинальную кору, является конвекснтальный неокортекс. Эти связи идут от всех отделов коры больших полушарий, исключая первичные про­екционные поля и моторные области. Основными источниками афферентов к цингулярной и энторинальной коре являются вторичные и ассоциативные зоны задней части полушарий и лобно-премоторные поля (Showers, 1959; Asturc, 1970; Pandya et ai., 1971; Nauta, 1972; Shoumura, Itoh, 1972; Замбржицкий, 1972). Подробнее к рассмотрению этих связей мы вернемся позднее.

Получая афферентные связи от таламуса и конвекситального неокортекса, лимбическая кора посылает свои • возвратные эфферентные пути к этим же двум отделам, но топография этих связей несколько иная. Эфферентные пути от лимбической коры к таламусу проходят во внутренней капсуле и входят через боко­вую ножку таламуса. Передняя цингулярная кора проецируется на п AM, а также на п. MD и вентромедиальное ядро (VM). Ретросплениальная гранулярная область является источником волокон к п. AV, а задняя агранулярная область цингулярной коры — к п. LD (Showers, 1959; Larson, I962; Замбржицкий, 1966; Domesick, 1969; Nauta, Domesick, 1970; Simmons, 1971). Возвратные проекции к п. AD многими исследователями не обнаружены. И. А. Замбржицкий (1966, 1972) описал значитель­ные пути от всей лимбической коры к наружному коленчатому телу. Выявлены также пути к неспецифическим ядрам таламуса (Nauta, 1953). .

Прочие нисходящие связи цингулярной коры прослежива­ются к хвостатому ядру, бледному шару, верхнему двухолмию, zona incerta (которую можно рассматривать как ростральное продолжение покрышки среднего мозга), а также к централь­ному серому веществу среднего мозга и моста (A. Ward, 1948; Nauta, 1953; Adey et al., 1956; Замбржицкий, 1966, 1972; Dome­sick, 1969; Siegel et al., 1973). Некоторыми авторами просле­жены длинные волокна от передней лимбической области к серому веществу спинного мозга (Замбржицкнй, 1966, 1972; Nyberg-Hansen, 1969). В отношении связей, идущих от лимбиче­ской коры к гипоталамусу, существуют противоречивые данные. Ряд авторов не обнаружили никаких свидетельств наличия связей к гипоталамусу (Smith, 1945; A. Ward, 1948; Domesick, 1969; Siegel et al., 1973); другими исследователями такие связи к преоптической области, латеральному и заднему гипоталамусу (переключенные через систему медиального переднемозгового пучка) описаны (Showers, 1959; Nauta, 1953). Однако удельный вес этих эфферентных связей лимбической коры невелик (Зам-бржицкий, 1972). Ряд авторов (Domesick, 1969; Е. Powell, I973) подчеркивает, что нисходящие эфферентные проекции лимбиче­ской коры весьма похожи на связи остальных областей неокортекса и, за исключением проекций к лимбическому таламусу, не захватывают других лимбических структур — амигдалы, септума, маммиллярных тел. Отдельные указания на связи н с этими структурами существуют (Замбржицкий, 1972; Kemper et al., 1972),

Следует отметить, что на основании хода эфферентных свя­зей и особенностей цитоархитектоники передней и задней лимби­ческой коры неоднократно высказывались предположения, что, как и вся передняя половина полушария, именно передняя лимбическая кора является истинным эфферентным отделом, связанным с нижележащими структурами (Rose, Woolsey, 1947; Kaada, I960; Nyberg-Hansen, 1969). Задняя область имеет скорее афферентно-ассоциативные функции. Однако пути, иду­щие к неокортикальным областям, в равной мере исходят от обоих отделов лимбической коры и существенно не различаются. Эти пути широко заканчиваются во всех основных отделах полу­шарий, образуя чрезвычайно разветвленные корково-корковые связи (Showers, i 959; Larson, 1962; Замбржицкий, 1966, 1972; Айрапетьяна, Сотниченко, 1967; Pandya et al., 1972; La Vail et al., 1973).

Особую сложность и принципиальное значение имеет оценка эфферентных связей цингулярной коры с гиппокамповой форма­цией и особенно с гиппокампом. Мы уже упоминали о том, что Рамон-и-Кахал, считая цингулюм эфферентным трактом лимби­ческой коры, утверждал, что он входит в энторинальную кору и субикулюм и частично заканчивается в гиппокампе. Это представление легло в основу концепции «лймбического круга» Пейпеца (Рарег, 1937). Рядом исследований было подтверждено наличие связей от передней и задней лимбической коры, про­слеживаемых до пресубнкулюма, сублкулюма, самого гиппокампа или до зубчатой фасции (Allen, I948; Gardner, Fox, 1948; Adey, 1951; Adey, Meyer, 1952). Однако в дальнейшем было уточнено, что при разрушении по ходу цингулярной извилины волокна прослеживаются только до энторинальной коры, пара-субикулюма и пресубнкулюма и только в том случае, если повреждение захватывает цингулюм; наличие дегенерации в субнкулюме, гиппокампе и зубчатой фасции не подтвердилось (White, 1959; Сотниченко, 1968b, 1970, 1972; Domesick, 1969). У высших млекопитающих (хищных и приматов) при разруше­ниях, захватывающих только серое вещество цингулярной извилины, вообще не обнаруживается никаких признаков дегенерации в гиппокамповой формации (включая энторинальную кору), хотя в неокортексе дегенерировавшие связи отчетливо выявляются (Сотниченко, 1970, 1972; Pandya et al.f 1972). Этот факт подтверждается и физиологическими данными, показав­шими, что методом стрихнинной нейронографии с передней и задней лимбической области в гиппокампе нельзя получить стрихнннных спайков (Bailey et a!., 1944; Dunsmore, Lennox, 1950; Pribram et a!.. 1950). Таким образом, весьма вероятно, что лимбическая (цингулярная) кора в действительности представ­ляет собою «конечный общий путь» лимбической системы, откуда информация поступает в конвекситальный неокортекс к подкорково-стволовые структуры.

Основным кортикальным источником афферентов гиппокампа является энторинальная кора, Кахаль (Cajal, 1955) и Лоренте де Но (Lorente de N6, 1934) описывали основной прямой гомолатеральный путь, идущий от латеральной части энторинальной коры через субикулюм. Этот путь частично заканчива­ется в str. lacunosum-molecutare полей СА,\_8 гиппокампа; пучки его волокон, перфорируя субикулюм, пересекают облитерированную щель между гиппокампом и зубчатой фасцией и заканчивакься в средней части ее str. moleculare. Наличие этого пути подтверждено всеми последующими исследованиями. Кроме того, Кахалем был описан перекрещенный темпороаммонов тракт, заканчивающийся в тех же областях, а Лоренте де Но указал на наличие альвеарного тракта, идущего от медиальной энториналыюЙ коры в субикулюм и начальную часть СА, гиппокампа.

Преимущественным местом окончания кортикальных аффе­рентов считается верхний отдел гиппокампа (по Кахалю) и зуб­чатая фасция (Blackstad, 1956; Raisman et a1, 1965). В дальней­шем было показано, что так называемый перекрещенный темпо­роаммонов тракт Кахаля, проходящий в дорсальном псалтериуме («угловой пучок» Кахаля), содержит волокна к контра-латеральному полю САЬ субикулюму и энторинальной области (Raisman et a!., 1965; Hjorth-Simonsen, Jeune, 1972; Steward et al.. 1973; Zimmer, 1S73). Подтверждений существования альвеарного тракта не получено — его волокна, по-видимому, не доходят до гиппокампа и заканчиваются в субикулюме (Hoesen, Pandya, 1971; Hjorth-Simonsen, 1972). В последнее время пока­зано, что основной перфорирующий путь идет от медиальной энторинальной коры; к нему добавляется идущий аналогичным образом путь от ее латеральной области, заканчивающийся в более поверхностных участках тех же слоев гиппокампа к зуб­чатой фасции (Hjorth-Simonsen, 1972; Hjorth-Simonsen, Jeune, 1972; Zimmer, 1973). Упоминаются также пути к субикулюму и полю СА, от препириформной коры (Hjorth-Simonsen, 1972), а также афференты к зубчатой фасции от периринальной коры (поле 35), получающей афферентацию от неспецифических кортикальных областей (Cnronister, White, 1972). Наконец., существуют указания о наличии прямых волокон от коры полу шарнй, входящих в гиппокамп через субикулюм (Белокриниц-кий, 1968).

Таким образом, основной лимбнческий круг, по-видимому, обходит цингулярную кору и замыкается через энторинальную область. Существование короткоексонных связей между этими отделами окончательно не опровергнуто; взаимодействие между ними может осуществляться и через общие неокортикальные проекции.

Следует отметить вместе с тем, что связи основных звеньев этого цикла (маммиллярные тела — передний таламус — лимбическая кора) имеют чрезвычайное значение для поддержания не только нормального функционирования, но и существования этих структур. Повреждение одного из звеньев, несмотря на чрезвычайное богатство связей из прочих источников, приводит к дегенерации остальных элементов «лимбического круга». Именно на этой системе Гудденом (Gudden, 1881) было описано явление транснейрональной дегенерации: удаление цингулярной коры привело к поэтапной атрофии передних ядер таламуса, а затем и маммиллярных тел. Это явление наблюдали впослед­ствии и другие авторы (Cowan, Powell, 1954; Bleier, 1969). Оно особенно выражено у молодых животных (у кроликов до трех недель) и в меньшей мере (но несомненно существует) у взрос­лых. Явление транснейрональной дегенерации в основном лимбическом круге объясняли эффектом «неупотребления» (Cowan, Powell, 1S54) или необходимостью каких-то транссинаптнческих метаболических влияний (Bleier, 1969). Во всяком случае этот факт указывает на чрезвычайную важность функциональных взаимодействий структур основного лимбического круга.

### Гиппокампо-ретикулярные связи

Хотя связи основного лимбического круга являются доста­точно сложными, ход его основных проекционных систем, легко выделяемых даже макроскопически (таких, как посткомис-суральный форникс и МТТ), сравнительно хорошо изучен. Это в значительно меньшей мере относится ко второй большой циклической системе связей гиппокампа, носящих более диффуз­ный и мультисинаптический характер. Тем не менее, чрезвычайно важное функциональное значение этих связей показано различ­ными физиологическими методами и необходимость их учета при анализе работы гиппокампа не вызывает сомнения.

Не менее 50% аксонов пирамид гиппокампа не входит в посткомиссуральный форникс. Эти аксоны, идущие от клеток полей САз-4 в составе fimbria, образуют диффузную систему прекомиссурального форннкса (Lundberg, 1960; Raisman et al., 1966). При повреждении аксонов пирамид рядом авторов было обнаружено наличие прямых связей от гиппокампа к ростральной трети центрального серого вещества среднего мозга. Число таких волокон невелико у крысы, но значительно возрастает у кошки и обезьяны (Nauta, 1956, 1958, 1964; Valenstein, Nauta, 1959; Lundberg, 1960; Genton, 1969). Однако большая часть волокон прекомиссурального форникса прерывается на клетках латерального ядра септума (Raisman, 1966a, 1969) или, проходя далее, на клетках латеральной преоптической области и лате­рального гипоталамуса (Наута, 1963; Raisman, 1966b; Millbouse, 1969). От этих образований начинается нисходящая часть MFB, образующего мощную систему связей с неспецифическими струк­турами среднего мозга и моста. Эта система прерывается рядом синаптических переключений и образует две группы нисходящих волокон — к центральному серому веществу и ядрам шва, а так­же к вентромедиальноЙ покрышке среднего мозга, ядрам Бех­терева и Гуддена {Guillery, 1956, 1957; Наута, 196J; Е. Powell, 1963, 1966, Т. Johnson, 1965; Wolf, Satin, 1966).

Часть волокон, идущих от септума (преимущественно — от септо-фимбриального ядра, но не от гиппокампа), направляется через stria medullaris в медиальное ядро уздечки (Nauta, 1958; Cragg, 1961; Raisman, 1966a; Genton, 1969). Некоторые волокна заканчиваются в дорсомедиальном ядре таламуса (Guillery, 1959; Cragg, 1961; Trembley, Sutin, 1961). Диффузная система волокон идет к ростральной интраламинарной и медиальной области таламуса (Наута, 1963). Существуют данные о наличии прямых связей от септума к медиальному коленчатому телу и нижнему двухолмию (Powell, Hoelle, 1967). От ядер уздечки начинается хабенуло-педункулярный тракт (fasciculus retrofle-xus), связывающий их с интерпедункулярным ядром, ядрами Гуддена и центральной областью покрышки среднего мозга (Наута, 1963; Smaha, Kaelber, 1973). На протяжении всего сво­его хода система, идущая к стволовым структурам, тесно кон­тактирует с проходящими более дорсально восходящими путями ретикулярной формации (Millhouse, 1969).

Резюмируя описание отделов, получающих нисходящие лимбнческие проекций, Наута перечисляет вентральную область покрышки Тцая (являющуюся ростральным продолжением ретикулярной формации, с которой она имеет единое строение), интерпедункулярное ядро, ядро Бехтерева, дорсальное и вен­тральное ядра покрышки Гуддена и медиальную часть центрального серого вещества. Это и дало ему основание обозначить указанные структуры как «лимбическая область».

Примерно от этой же области начинаются восходящие пути к лимбической системе. Выше мы упоминали пути от ядер покрышки Гуддена, идущие через ножку маммиллярных тел к этим ядрам основного лимбического круга. Кроме этой связи существуют еще две важных восходящих системы волокон. От области вентральной покрышки, ретикулярного ядра Бехтерева и ядер Гуддена начинается восходящий компонент медиального переднемозгового пучка. Путь этот является мульти-синаптическим, но число переключений невелико, и в основном on представлен толстыми, длинными волокнами. В заднем гипо­таламусе он проходит через медиальную область вентральной покрышки Тцая, частично идет также в ножке маммиллярных тел, но обходит последние, выходя в передний гипоталамус. В этой области в нем выделяется медиальный компонент, вос­ходящий от среднего мозга и моста, и латеральный компонент, составляемый присоединяющимися волокнами гипоталамуса (Guillery, 1956, 1957; Nauta, Kuypers, 1958; Cowan et al., 1964; Shute, Lewis, 1967a; Petrovicky, 1972a). Далее MFB идет в латеральном гипоталамусе и латеральной преоптической обла­сти, а затем, поворачивая в дорсомедиальном направлении, входит в ядро диагонального пучка и медиальное ядро септума.

Второй путь идет в основном от центрального серого вещества и входящего в его состав дорсального ядра Гуддена. Это так называемые продольные пучки Шютца, составленные диффуз­ной системой тонких, многократно переключенных волокон. Ростральным продолжением этого пути является перивентрикулярная система волокон. Часть их направляется к неспецифиче­ским ядрам таламуса, но другая часть поворачивает вниз и, занимая более медиальное положение, присоединяется к MFB и следует вместе с ним к септуму (Nauta, Kuypers, 1958; Morest, 1961; Cowan et al, 1964). Таким образом, исходя частично от одних и тех же структур и тесно контактируя в некоторых местах друг с другом (вентральная покрышка Тцая), эти системы сле­дуют к одному и тому же звену лимбнческой системы, причем второй путь отличается более сложным ходом своих тонких волокон и мультиеннаптичностью (см. обзор A. Grantyn, R. Gran-iyn, 1970a).

Согласно данным подавляющего большинства авторов, основ­ным релейным эвеном восходящих путей от неспецифических структур ствола является медиальное ядро септума. Вопрос о том, все ли восходящие волокна, прежде чем вступить в гиппокамп, прерываются на клетках септума, длительное время оста­вался спорным. Большинство авторов не наблюдало дегене­рации в гиппокампе при разрушении стволовых структур (Nauta, Kuypers, 1958; Wolf, Sutin, 1966; Moore, Heller, 1967). Однако -отдельные указания на существование прямых связей имелись {Guillery, 1957; Raisman, 1966a). В последнее время были опи­саны прямые пути от ядер шва (п. centralis tegmenti superior), восходящие к полю САа (Hedreen, 1973). Об этом же говорит и выявление моноаминэргических волокон в гиппокампе (см. да­лее), хотя основная масса восходящих афферентов к гнппокампу, все же переключается в септальной области.

Септум является чрезвычайно важным функциональным зве­ном на путях между гиппокампом и ретикуло-гипоталамиче-скими структурами. К основным ядрам септума относятся медиальное (п. MS), латеральное (я. LS) и септофимбриальное ядра; медиальное ядро вентрально переходит в ядро диагональ­ного пучка (п. DB). Ядра ложа передней комиссуры и stria terminals, по-видимому, имеют к септуму лишь топографическое отношение, а п. accumbens septi занимает особое положение, отличаясь некоторым своеобразием связей, которые мы не бу­дем рассматривать здесь.

Центральное положение в септуме занимает медиальное-ядро, в вентральном направлении переходящее в ядро диаго­нального пучка. Нейронный состав медиального ядра относи­тельно разнообразен. В основном он представлен собранными в отдельные скопления средними и крупными мультиполярными и веретенообразными нейронами, а также мелкими овальными клетками, возможно, относящимися к типу Гольджи II (Tombol, Petsche, 1969; Petsche, Tombol, 1970). Мультиполярные клетки этого ядра Т. А, Леонтович (1968а) относит к «ретикулярному» типу — с идущими во все стороны от тела клетки толстыми дихо­томически ветвящимися дендритами и аксонами, дающими множественные коллатерали. Малые клетки часто контактируют со средними и большими, образуя преимущественно аксодендритные контакты (Valverde, 1963; Tombol, Petsche, 1969). Воз­можно, что внутренняя интернейронная система медиального ядра имеет значение в функциональной организации его, как «пейсмекера тэта-ритма» (см. далее).

В отличие от этого, второе большое ядро септума — лате­ральное, охватывающее с обеих сторон медиальную часть, состоит из однотипных округлых или мультиполярных клеток средней величины, пространство между которыми заполнено удиви­тельно однородным нейропилем (Raisman, 1969). Связи этих ядер имеют принципиальное значение для интерпретации неко­торых функциональных особенностей гиппокампа.

В отношении места окончаний волокон МРВ в септуме существуют некоторые противоречия. Гнллерн (Guillery, 1957) указывал на то, что толстые волокна, составляющие MF3, заканчиваются в медиальном ядре, но более тонкие волокна идут к латеральному ядру. Эти данные не подтверждены рядом исследователей, показавших, что при повреждении MFB дегене­рация наблюдается в медиальном, но не в латеральном ядре (Morest, 1961; Raisman, 1966a). Райзманом было показано, что до 44% синапсов в медиальном ядре образуется волокнами MFB; из них до 24% синапсов относится к аксосоматическому типу; в латеральном ядре такие окончания идентифицированы не были (Raisman, 1969).

Вторым мощным источником афферентов септума является гиппокамп. Его окончания в септуме имеют некоторую топогра­фическую организацию. Аксоны пирамид поля СА, заканчива­ются в медиальном, септофимбриальном ядрах и наиболее медиальной части латерального ядра. Поля СА,\_4 проецируются на латеральное ядро, причем, кроме гомолатеральных, имеют еще частичные перекрещенные проекции (Raisman, 1966a). Соотношение терминальных синапсов гиппокампального про­исхождения для п. MS и п. LS является различным—\*в П. MS оно составляет около трети (аксодендрнтных) синапсов, а в п. LS, где общая плотность синапсов вдвое выше, чем в п. MS, • гиппокампу принадлежит до 55—57% всех синаптических окон­чаний (Raisman, 1969).

Восходящие влияния, подвергшиеся переработке в медиаль­ном ядре септума, через fimbria поступают в гиппокамп. Пере­резка этой системы приводит к полной ретроградной дегене­рации нейронов в п. MS и частичной — в ядре диагонального пучка (Daitz, Powell, 1954). От латерального ядра связи к гиппокампу, по-видимому, не идут; они прослеживаются в основ­ном к медиальному ядру и п. DB; таким образом, латеральное ядро является внутренним релейным ядром септо-гишюкампальной системы (Raisman, 1966a).

Эфферентные волокна от септума в пределах самого гиппо­кампа идут к str. oriens и str. radiatum полей CA3\_t и к зубчатой фасции, не доходя до более медиальных полей (Gragg, 1961; Raisman et al., 1965; Raisman, 1966a; Genton, 1969). Kperr и Хэмлин (Cragg, Hamlyn, 1957) считали, что волокна от септума могут проходить по системе дорсального форникса в пресубикулюм (но не субикулюм и далее). Обширная дегенерация, полученная ими, возможно, зависела от сопутствующего повреж­дения цингулюма. Основные морфологические представления о септо-гиппокампальных связях можно резюмировать следующим образом; от медиального ядра связи идут к полям СА1-4 и зуб­чатой фасции. Возвратные связи от СА1\_4 поступают, с одной стороны, на латеральное ядро, а, с другой — на поле CA1, откуда связи вновь конвергируют к медиальному ядру септума. Морфологические данные о топографических отношениях сеп­тума и гиппокампа были подтверждены рядом электрофнзиологических работ (De France et al, 1973г). В последние годы, однако, появились исследования, указывающие на сов­сем иную топографию связей, не согласующуюся с большинст­вом имеющихся данных, а именно, на преимущественную связь дорсального гиппокампа с медиальным ядром септума и вентрального гиппокампа с латеральным ядром септума (Brust-Carmona et at., 1973; Edinger et al., 1973; Siegel et al., 1974). Возможность подобных дифференцированных по отделам гиппо­кампа проекций отрицается другими морфологами (Cragg, 1961; Raisman, I960).

В последнее время представления о существовании связей ко всем отделам гиппокампа только от медиального ядра сеп­тума были проверены с применением метода ретроградного транспорта перекиси из хрена (Segal, Landis, 1974). При этом было показано, что вентральные отделы гиппокампа получают связи от более латеральной части медиального ядра. По-види­мому, факт наличия медиолатерального градиента распреде­ления связей от медиального ядра к дорсовентральным отделам гнппокампа объясняет причину возникновения указанных про­тиворечий.

Связей к септуму (и гиппокампу) от обонятельных структур и амигдалы (как и обратных связей к этим структурам) не обнаружено (Наута, 1963; Raisrnan, !966a; Genton, !969; Druga, 1972). Прослеживание связей, идущих от амигдалы в составе stria terminalis, показало, что они проходят через базальную часть септума, но не заходят в основные ядра этого образования (кроме п. accumbens) (De Olmos, Ingram, 1972).

Таковы в самой краткой и общей форме основные цикличе­ские системы связей гиппокампа, образуемые при участии его основного эфферентного тракта — форннкса и переключений последнего. Форникс часто рассматривался как единственный эфферентный путь гиппокампа. Однако уже Кахалем были описаны пирамидные нейроны поля СА, с аксонами, делящи­мися под прямым углом на две ветви, одна из которых уходит в сторону субикулюма. Лоренте де Но проследил эти аксоны через субикулюм до знторннальной коры. Наличие мощной про­екции пирамидных нейронов поля СА, к субикулюму было под­тверждено злектрофизиологически (Andersen et al., 1973). В дальнейшем были описаны дополнительные пути, идущие. по-видимому, от поля СА, к IV слою медиальной знторннальной коры (Hjorth-Simonsen, 1971).

Существуют также данные о наличии прямых волокон от гиппокампа к височной области неокортекеа (Votaw, 1959; Ипекчян, 1970). Наиболее детально они были прослежены Н. М. Ипекчяном, который показал, что у кошки они следуют от всех полей гиппокампа двумя путями. Первая система воло­кон идет через субикулюм, пресубикулюм, энторинальную к цннгулярную извилины в цингулюм; вторая присоединяется к ней и ланцизиевым полоскам через дорсальный псалтериум и splenium мозолистого тела. Далее этн волокна выходят в белое вещество больших полушарий и заканчиваются в нижней части задней эктосильвиевой и задней сильзиевой извилин. Часть этих волокон может переходить на контралатеральную сторону, заканчиваясь в тех же областях. Связей от гиппокампа к дру­гим областям неокортекса морфологически не было выявлено, хотя коротколатентные ответы на стимуляцию гиппокампа были обнаружены в различных областях коры (Хасабов, i 974).

\* \* \*

**Если теперь кратко резюмировать перечисленные данные**, то связи между лимбическимй структурами можно схематически представить как две большие циклические системы, узловыми звеньями которых являются разные отделы гиппокампа.

Первая система (основной лимбический круг) исходит от поля СА, гиппокампа. Через посткомиссуральный форникс она проецируется на маммиллярные тела (в основном медиаль­ное ядро). Оттуда через маммилло-таламическнй тракт связи от разных отделов маммиллярных тел дифференцированно про­ецируются на переднюю (лимбическую) группу ядер таламуса: п. AV, AM и AD, а также, возможно, на п. VM. Эти ядра в свою очередь через поясной пучок — цингулюм — проецируются на различные области цингулярной коры: п. AM — на переднюю лимбическую область, а п. AD и AV — на заднюю цингулярную и ретросплениальную области. Кроме того, есть проекции от п. MD, LD к латерального коленчатого тела. Предполагалось. что пути от цингулярной коры входят в знторинальную область и через нее замыкают кольцевую связь с гиппокампом. Более вероятно, однако, что цингулярная кора является оконечным общим путем» описанной системы и через нее выводится инфор­мация, обрабатываемая в основном лимбическом круге. В этой системе связи от гиппокампа к маммиллярным телам, а также от последних к переднему таламусу являются односторонними и не дублируются связями, идущими в обратном направлении. Они дополняются прямыми волокнами от гиппокампа к перед­нему таламусу.

Кроме того, эта система имеет две дополнительные цикличе­ские субсистемы связей. Первая замыкается между ядрами переднего таламуса и лимбической корой, дающей к ним (возможно, за исключением п. AD) возвратные проекционные связи; эти связи идут также к п. MD, VM, LD и, возможно, латераль­ному коленчатому телу.

Вторая циклическая субсистема связывает маммиллярные тела через маммилло-тегментальиый тракт с ретикулярными ядрами покрышки Гуддена, от которых идет возвратный путь в ножке маммиллярных тел.

Следует учитывать также наличие мощных двусторонних связей между лимбической корой и неокортексом поверхности больших полушарий.

Вторая система идет от regio inferior гиппокампа, полей CA1-4, дающих начало прекомиссуральному форниксу. Переклю­чаясь в латеральном ядре септума, латеральной преоптической области н латеральном гипоталамусе, эта система подключается к нисходящей части MFB и доходит до центрального серого вещества и ретикулярных ядер среднего мозга и моста. Допол­нительный путь от септума, переключаясь на ядрах уздечки, доходит до тех же областей в составе хабенуло-педункулярного тракта (fasciculus retroflexus). От этих же образований среднего-мозга и моста через вентральную покрышку Тцая и гипоталамус идут восходящие пути; восходящий компонент MFB и присоеди­няющиеся к нему в ростральных отделах волокна продольных пучков Шютца (перивентрикулярная система). Второй путь имеет более сложный ход, большее число переключений н\* составлен более тонкими волокнами.

Через гипоталамус и преоптическую область эти пути вос­ходят к септуму. Прямые волокна в гиппокамп, видимо, входят лишь в ограниченном числе. Большинство волокон предвари­тельно переключается — в основном на нейронах медиального ядра септума и ядра диагонального пучка — и лишь после этого входит в regio inferior гиппокампа.

Септум является чрезвычайно важным релейным ядром как нисходящих, так и восходящих путей этой системы. Восходящие влияния, поступающие на поля СА|\_4, переключаются, через медиальное ядро, являющееся пейсмекером гиппокампального тэта-ритма. Нисходящие влияния тех же полей гиппокампа переключаются главным образом на латеральном ядре, которое короткими связями соединяется с медиальным ядром. Таким образом, между гиппокампом и септумом замыкается дополни­тельная циклическая связь.

Соединительным звеном между двумя основными циклами является внутренняя система связей гиппокампа, представлен­ная мшистыми волокнами, передающими переключенные через зубчатую фасцию кортикальные влияния к regio inferior гиппо­кампа, и коллатералями Шаффера, соединяющие regio inferior с regio superior гиппокампа. Местом максимальной конверген­ции афферентных влияний из разных источников является его regio inferior.

## Глава 2 ВНУТРЕННЯЯ СТРУКТУРА ГИППОКАМПА

Лимбическая система как единая интегральная функцио­нальная система включает структуры принципиально различные по плану своего строения. Если гиппокамп и лимбическая кора построены как выраженные слоистые, экранные структуры, то остальные образования, находящиеся с ними в непосредственной связи, представляют собою типичные ядерные структуры. Уже исходя из этого факта, можно с уверенностью утверждать, что, по-видимому, они связаны с осуществлением каких-то диффе­ренцированных субфункций, различающихся по уровню и харак­теру анализа приходящей информации и степени дискретности эфферентного сигнала. Известно, что образования, связанные с анализом больших объемов вариативной дискретной информа­ции, как правило, обладают более или менее выраженной слои­стой структурой (четверохолмие, коленчатые тела, неокортекс). В этом отношении гиппокамп представляет собою наиболее яркий пример такой организации, позволяющей упорядоченное и дифференцированное оперирование с поступающей информа­цией. В его строении поражает принцип структурной упорядо­ченности, доведенный почти до геометрического совершенства. Четкое представление о конструкции гиппокампа необходима для анализа его функций.

### Деление по полям. Клеточные элементы гиппокампа

Исчерпывающее описание нейронов гиппокампа п его цито-архитектоники было дано в работах Кахаля (Cajal, 1893, 1955) и Лоренте де Но (Lorente de No, 1934). Собственно, гиппокамп представляет собою плотную ленту клеток, тянущуюся в дорсо-вентральном (у низших млекопитающих) или переднезаднем (у приматов) направлении. Основные клеточные элементы гиппокампа представлены типичными пирамидными нейронами с длинными апикальными дендритами, ориентированными строго перпендикулярно к плоскости клеточного слоя, и отходящие в противоположном направлении ветвящимися базальными дендритами.

Детали строения и расположения пирамид являются основа­нием для деления гиппокампа на морфологические субъединнцы, последовательно располагающиеся в медиолатеральном плане, перпендикулярно продольной оси гиппокампа. Кахаль делил гиппокамп на два основных отдела — regie superior и regie inferior. Лоренте де Но на основании тонких морфологических критериев счел возможным выделить четыре основных поля гиппокампа (CA1—СА4); эта классификация чаще всего при­меняется в настоящее время. М. Розе (М. Rose\* 1928) и И. Н. Филимонов (1949) выделяли пять полей (h1—h5).

В соответствии с данными Лоренте де Но, различия пирамид, характеризующие различные поля, сводятся к следующему. В поле СА1 клетки расположены очень плотно и объединяются в два слоя — поверхностный и более глубокий. Тела их невелики, апикальный дендрит, отдавая лишь тонкие боковые ветви, идет на значительном расстоянии от тела клетки как единый ствол и дихотомически делится лишь в str. lacunosum-moleculare (см. далее); он не имеет крупных шипиковых выростов. Аксоны тонки, часто делятся под прямым углом на две ветви, одна из которых идет в посткомиссуральный форникс, а другая про­слеживается вплоть до эиторинальной коры. В поле СА2 пира­миды значительно крупнее, не образуют двух слоев, но ствол апикального дендрита также не покрыт шипиками. Бетви аксо­нов имеют такой же ход, как в поле СА1. Пирамиды поля СА2 очень крупны и расположены не так плотно. Их мощные апи­кальные дендриты образуют бифуркацию недалеко от клеточного тела (в str. radiatum). Проксимальная часть дендритной шахты покрыта мощными шипиковыми выростами («excroissances», по Кахалю), контактирующими с синапсами мшистых волокон. Аксоны их толсты и выходят через fimbria в прекомиссуральный форникс. В подполях САаЬ и особенно САвс они отдают очень толстые (не уступающие основному стволу по диаметру) миели-низированные келлатерали, описанные Шаффером (Schaffer, 1892), идущие к полю СА1. В поле СА4 клетки представлены модифицированными пирамидами, расположение их менее орга­низованно, чем в других полях. Их аксоны также идут в fimbria, но не все клетки посылают коллатерали Шаффера к полю СА1. Из перечисленных полей, поле СА2 сравнительно невелико. Некоторые морфологи не считают морфологические особенности поля CA2 достаточным основанием для его выделения в само­стоятельную единицу. Против этого высказывается, в частности, Блакстед (Blackstad, 1963, 1970), считающий СА2 краевой, пере­ходной зоной поля СА1 от которого оно не слишком отличается по характеру связей и гистохимическим критериям. Однако ЭнджваЙн (Angevine, 1965) показал, что в эмбриогенезе это поле закладывается первым, как водораздел между поздно образующимися полями СА3 и СА1, а Мак Ларди (Мс Lardy, 1963) указывает на выпадение именно этой зоны в области uncus гиппокампа приматов.

Не вполне ясная ситуация существует и в отношении поля СА4, лежащего в hilus зубчатой фасции, где оно образует у более высокоорганизованных млекопитающих дважды изогнутый слой («first and second reflected blades», no Лоренте де Но). Ряд авторов вообще не относит CA4 к собственно гиппокампу, вклю­чая его в зубчатую фасцию. Такой позиции придерживался, например, Эллиот Смит (Elliot Smith, 1896), относивший все клеточные элементы хилуса к полиморфным- нейронам и. рас­сматривавший их как глубокий клеточный слой зубчатой фас­ции; клетки хилуса он называл собственным ядром зубчатой фасции. Ряд современных авторов подтверждает эту точку зрения на основании морфологических и гистохимических пока­зателей (см , например, Genser-Jensen, 1972a, b). Другие авторы полностью относят клеточные слои хилуса к гиппокампу, а третьи (в числе которых был и Лоренте де Но) предлагают компромиссное решение, относя второй изогнутый слой к зуб­чатой фасции, а первый — к собственно гиппокампу.

Таким образом, типичными полями гиппокампа являются поля СА1 и СА3. Морфологически деление гиппокампа на два основных отдела основывается также на том принципиальном факте, что поля CA3-4 связаны с системой мшистых волокон, а поля CA1-2 не получают аксонов гранулярных клеток. Это деление подтверждается и по ряду биохимических и физиологи­ческих критериев (см. далее), так что в целом можно считать, что принципиальное деление гиппокампа на regio superior н regio inferior, введенное Кахалем, несомненно является верным.

Кроме пирамидных клеток в гиппокампе находится значи­тельное число полиморфных нейронов с коротким аксоном, среди которых Лоренте де Но насчитывал 12 различных типов. Наи­более известными из этих элементов являются корзинчатые клетки, лежащие вблизи от пирамидного слоя или в самом этом слое, имеющие широко разветвленные горизонтальные дендриты н образующие мощные корзинчатые сплетения вокруг тел пира­мидных клеток. Следует отметить, что среди корзинчатых клеток были описаны два типа элементов с длинным апикальным ден­дритом, идущим так же, как дендриты пирамид. Эти клетки отличаются тем, что в поле СА, они не получают контактов от зубчатой фасции, не отдают коллатералей Шаффера и образуют типичное корзинчатое аксонное сплетение. Корзинчатых клеток значительно меньше, чем пирамид, н между ними имеется соот­ношение 1 ;.200 или 1:500 (Andersen et a!., 1964a). Кроме кор­зинчатых нейронов в гиппокампе описаны различные типы гори­зонтальных нейронов, дендриты и (или) аксоны которых ветвятся в горизонтальной плоскости, объединяя одинаковые дендритные уровни ряда пирамидных клеток. Описаны и клетки другого рода — с аксоном, делящимся на две ветви, которые восходят к апикальным и базальным дендритам одних и тех же пирамид, объединяя таким образом различные синаптические уровни одного нейрона (Purpura, Pappas, 19S8).

К собственно гиппокампу прилежит зубчатая фасция, кото­рую Эллиот Смит (Elliot Smith, 1896) рассматривал, как локаль­ную гипертрофию поверхностных корковых слоев. Она представ­ляет собою одиночный слой, состоящий из плотно расположен­ных округлых гранулярных клеток. Эти клетки однородны на всем протяжении фасции и не дают оснований для ее деления на субъединицы. Дендриты гранулярных клеток образуют мно­жественные ветвления вблизи от клеточных тел и направлены к внешней поверхности фасции. С противоположной стороны, по направлению к гиппокампу отходят очень тонкие (0,1 мк) немиелинизированиые аксоны, начинающие ветвиться вблизи от тела клетки. По своему дальнейшему ходу индивидуальные аксоны могут объединяться в пучки. Зубчатая фасция уникальна в том отношении, что она представляет собою только внутреннее реле гиппокампа. Ни один аксон гранулярных клеток не уходит за пределы гиппокампа своей стороны в составе проекционных или комиссуральных путей (Cajal, 1955; Blackstad, 1958; Rais-man et al., 1965, Blackstad et al., 1970). Эта структура — аффе­рентная по отношению к regio inferior гиппокампа, и контакты ее аксонов с пирамидами являются одним из важнейших крите­риев разделения гиппокампа по структурным и функциональным признакам. Как и в собственно гиппокампе, по обе стороны от гранулярных клеток расположены многочисленные нейроны с короткими аксонами, формы которых особенно многочисленны в полиморфном слое. Часть клеток полиморфного слоя, по-види­мому, аналогичная корзинчатым клеткам гиппокампа, образует мощные терминальные сплетения вокруг тел гранул.

### Деление на слои. Внутренние системы связей

Организация гиппокампа в «горизонтальном» (медиолатеральном) направлении сочетается с его организацией в «верти­кальном» направлении. Строгая ориентация отростков клеток гиппокампа и зубчатой фасции позволяет четко выделить раз­личные его слои. Это деление особенно важно, если учесть, что оно в основном совпадает с разграничением синаптических зон различного происхождения.

Слой, лежащий на вентрикулярной поверхности гиппокампа, alveus, состоит в основном из идущих в горизонтальном направ­лении, миелинизироваиных аксонов гиппокампальных пирамид всех полей. Базальные дендриты пирамид в основном состав­ляют следующий слой — str. onens, где находятся также начальные сегменты аксонов и полиморфные (в частности, корзинчатые) клетки. За str. pyramidale, содержащим тела пирамид, следует str. radiatum, содержащий основные шахты апикальных дендритов, а затем — str. lacunosum и str. moleculare, где рас­полагаются соответственно претерминальные и терминальные ветвления апикальных дендритов. Полиморфные элементы имеются во всех этих трех слоях. Str. lacunosum особенно четко выявляется в поле СА1, что связано с окончанием в этой зоне системы коллатералей Шаффера от клеток полей CA3-4. В последних выделяется дополнительный слой, отсутствующий в СА1\_2 —str. lucidum, где заканчиваются мшистые волокна от зубчатой фасиии. Этот слой резко обрывается на границе с полем CA2, где мшистые волокна круто поворачивают к пирами­дам, образуя так называемую end bulb (Blackstad, I963J.

Сама зубчатая фасция, начиная от внешней поверхности, делится на str. moleculare, где находятся дендриты гранулярных клеток, str. granulosum, содержащий их тела, и str. polymorphe, в котором проходят аксоны гранулярных клеток и расположены многочисленные полиморфные нейроны.

Как в самом гиппокампе, так и в зубчатой фасции горизон­тальные клетки с коротким аксоном имеют тенденцию скапли­ваться на границах между этими слоями, образуя узкие цепочки, располагающиеся на определенных уровнях дендритов и осо­бенно четко выявляющиеся при некоторых гистохимических реакциях (см. далее). Такие цепочки полиморфных нейронов проходят, в частности, на уровне бифуркации апикальных ден­дритов— зоны весьма важной в функциональном отношении, поскольку она является дополнительной триггерной зоной пирамид.

Упомянутые выше пути — мшистые волокна, соединяющие зубчатую фасцию с проксимальными сегментами апикальных дендритов пирамид СА3-4, и коллатерали Шаффера, соединяю­щие клетки СА3\_4 с нижней частью неразветвленных стволов апикальных дендритов поля СА1, составляют два основных ассо­циативных пути гиппокамповой формации, соединяющих воедино его основные элементы. До недавнего времени считали, что эти пути являются отчетливо однонаправленными, а соответствую­щих реципрокных связей не существует. Это, однако, верно только в отношении связи полей СА3— СА1. Между СА3\_4 и зуб­чатой фасцией гистологическими и авторадиографическими мето­дами выявлен путь, образованный коллатералями аксонов пирамид, заканчивающимися в проксимальной трети str. mole­culare зубчатой фасции, на ближней к телу клетки части ден­дритов (Zimmer, 1971; Cowan et al., 1972; Gottlieb, Cowan, 1972). Выявляемая зона окончаний имеет ширину всего 30—40 мк.

Связи между тремя основными морфофункциональными под­разделениями гиппокамповой формации до недавнего времени рассматривались морфологами и физиологами как весьма диф­фузные, объединяющие систему в целом, без признаков топического распределения. Такое мнение высказывалось, в частности; в отношении системы мшистых волокон, которая рассматри­валась как нейропильное сплетение, обеспечивающее контакт каждой точки зубчатой фасции со множеством пирамид СА3\_4 (Мс Lardy, 1959, I960). При прослеживании дегенерации мшистых волокон после очень ограниченных разрушений грану­лярных клеток выяснилось, что в каждом случае перерождается лишь очень узкий «луч» этих волокон (Blackstad et al., 1970), не более широкий, чем само повреждение. В некоторых случаях пучок дегенерировавших волокон не превосходил по ширине 10С—300 мк. Таким образом, как пишут Блакстед и соавторы,. система гранулярные клетки — мшистые волокна «выступает как великолепный образец точной локализации, причем каждый уровень зубчатой фасции проецируется лишь на узкий сегмент regio inferior гиппокампа» (Blackstad et al., 1970, стр. 446).

Физиологические исследования показали, что основной аффе­рентный путь, подходящий к зубчатой фасции.— перфорирующий тракт — топически проецируется на нее, так что стимуляция-ограниченного Пучка волокон вызывает ответы в пределах узкого поперечного сегмента зубчатой фасции (L0ino, 1971a). Гисто­логические подтверждения этого факта также существуют (Hjortli-Simonsen, Jeune, 1972; Lynch et al., 1973a). По-видимому, такую же топическую организацию имеют коллатерали Шаффера и аксоны поля СА1, идущие в сторону субикулюма (Ander­sen et al., 1969, 1973).

Таким образом, следует сделать вывод, что строгая упорядо­ченность гиппокампа по общему плану строения имеет еще более тонкую организацию, позволяющую представить его как набор последовательных морфофункциональных сегментов, которые в значительной мере могут работать относительно независимо. Взаимодействие между сегментами может осуществляться системой корзинчатых клеток, поскольку их индивидуальные функциональные поля, возможно, являются более широкими, чем отдельные сегменты. Кроме того, Лоренте де Но (Lorente-de-No» 1934) описал продольный ассоциативный пучок гиппокампа, образуемый немиелинизированными коллатералями пирамид в супрапирамидном слое. Этот пучок идет вдоль продольной оси гиппокампа и соединяет различные сегменты.

Ни общий план строения функциональных сегментов гиппо­кампа, ни входящие в них афферентные пути не претерпевают принципиальных изменений на всем протяжении гиппокампа (Raisman et al., 1965; Ibata et al., 1971; Hjorth-Simonsen, Jeune, 1972, и др.). Некоторые различия (в основном в количественных соотношениях пирамидных и полиморфных элементов) были отмечены только в одной работе (Белокриницкнй, 1972). Таким образом, часто применяемое физиологами деление гиппокампа на дорсальный и вентральный отделы в целом не имеет струк­турных оснований.

Внутренние ассоциативные системы связей дополняются топически организованными комиссуральными связями между гиппокампами двух сторон. Основной комиссурой гиппокампа является вентральный псалтериум. Предполагалось, что прохо­дящие через него коллатерали пирамидных аксонов образуют связи между всеми гомотопическими участками гиппокампа. Гистологическими и авторадиографнческими методами показано, что местами окончания комиссуральных волокон являются str. oriens и str. radiatum всех полей гиппокампа (Blackstad, 1956; Raisman et al., 1965; Cowan et al., 1972). Более поздние морфо­логические исследования показали, что истинные гомотопиче­ские связи существуют в основном между контралатеральными полями СА3. Поле СА1 получает комиссуральные связи только от поля СА3 противоположной стороны (Gottlieb, Cowan, 1973). Аналогичным образом поле СА2 является источником комиссу­ральных волокон и к зубчатой фасции. Место их окончания — проксимальная треть дендритов гранулярных клеток, т. е. место окончания ипсилатеральных афферентов от тех же полей (Zimmer, 1971; Cowan et al., 1972; Gottlieb, Cowan, 1973). Блакстед (Blackstad, 1956) предполагал также, что частично комис­суральные связи гиппокампа могут проходить через дорсальный псалтериум (н систему дорсального форникса). Однако, как показали в дальнейшем морфологические (Raisman et al., 1965) и физиологические (Sperti et al., 1970a, b) исследования, в этом образовании содержатся комиссуральные волокна энториальной коры (перекрещенный темпороаммонов путь Кахаля), а не самого гиппокампа.

Ламинарная организация свойственна и для расположения синапсов афферентных путей гиппокампа. Кахаль и Лоренте де. Но описывали несколько зон окончаний кортикальных афферентов в пределах гиппокамповой формации. Основной (перфо­рирующий) путь от энторинальной коры частично заканчивается в str. lacunosum-moleculare; составляющие его волокна заметно редеют в направлении от СА1 к СА2 и, вероятно, не доходят до СA1 (Raisman et al., 1965; Steward et al., 1973). Наиболее мощ­ной зоной окончаний перфорирующего пути является средняя треть молекулярного слоя зубчатой фасции. Гистологическими и физиологическими методами было показано, что основная зона окончаний этого пути очень локальна и захватывает не более 110 мк у крыс и 300 мк у кролика (Nafstad, 1967; Blackstad et al., I97C; Lemo, 1971a, b). Позднее было показано, что корти­кальные афференты идут и к наружной трети молекулярного слоя зубчатой фасции (Hjorth-Simonsen, 1972). При этом в зонах окончания кортикальных афферентов наблюдается дополнитель­ная топографическая организация; в пределах зоны и в гиппокампе и в зубчатой фасции проксималькее лежат окончания медиальной энторинальной коры, а дистальнее — от ее латераль­ной области (Hjorth-Simonsen, 1972; Hoesen et al., 1972; Zimmer, 1973). Поле СА1 получает дополнительную проекцию от контра-латеральной энторинальной коры через дорсальный псалтериум.. Проекции к СА2 и зубчатой фасции строго гомолатеральны. Кроме того, Лоренте де Но описал уже упоминавшийся альвеарный тракт, идущий по границе между alveus str. oriens от энторинальной коры в начальной части СА1.

Следует отметить, однако, что классическая топография окон­чаний кортикальных афферентов к собственно гиппокампу под­верглась критике в последние годы. Ряд авторов утверждает, что в str. lacu nos um-moleculare CAi при разрушении энторинальной коры наблюдается очень слабая терминальная дегенерация (Nafstad, 1967; Hjorth-Simonsen, 1972; Hjorth-Simonsen, Jeune, 1972)- Основной зоной терминальной дегенерации является тот же слой в СА3; в СА1 дегенерируют только синапсы en passage; до СА4 волокна не доходят. Другие авторы вновь подтверждают наличие дегенерации в СА1, но считают очень незначительными изменения, указывающие на существование альвеарного тракта (Hoesen, Pandya, 1971). Однако некоторые физиологические и морфологические данные продолжают подтверждать наличие прямого кортикального входа к полю СА1 заканчивающегося в str. lacunosum-moleculare (Sperti et al., 1970b; Segal, 1972; Zimmer, 1973; Steward et al., 1973).

В отношении септальных афферентов гиппокампа рядом авторов было показано, что в основном они заканчиваются в str. oriens и str. radiatum полей CA3\_4 гиппокампа (Raisman et al., 1965; Raisman, 1966a; Genton, 1969). Райзман настойчиво подчеркивал, что ни одно дегенерировавшее волокно после раз­рушения септума не прослеживается до САД. Применение более тонких гистологических методик позволило проследить более широкое распространение септальных афферентов. Действи­тельно, наиболее мощные связи выявляются в regio inferior, но слабые проекции прослеживаются в поверхностной части str. oriens поля СА1, а также (по данным разных авторов) в виде отдельных волокон к его str. radiatum или moleculare (Ibata et al, 1971; Hjorth-Simonsen, 1973; Mosko et al, 1973). Значи­тельная часть волокон септального происхождения идет к зуб­чатой фасции, но точное место их окончаний долго было пред­метом споров. Большинство авторов считает основной зоной окончаний полиморфный слой (Storm-Mathisen, filaclcstad, 1964; Raisman et al., 1965), однако другими окончания в этой зоне не были обнаружены (Genton, 1969; Ibata et al., 1971). Очень узкая зона окончаний септальных афферентов была обнаружена в части str. moleculare, непосредственно прилежащей к слою гранулярных клеток, проксимальнее зоны окончаний комиссу-ральных путей (Mosko et al., 1973). Основным предположитель­ным адресатом этих влияний считают систему интернейронов зубчатой фасции.

Ситуация с анализом мест окончаний основных афферентных систем гиппокампа осложняется также тем, что, по-видимому, афференты кортикального происхождения могут частично входить через fimbria (Белокрнницкнй, 1968), а ретнкуло-септальные афференты — со стороны субикулюма (через дор­сальный форникс) (Cragg, Hamlyn, 1957; Lewis, Shute, 1967). Таким образом, выяснение мест окончании афферентных входов гиппокампа еще не завершено, хотя их ламинарная организация не вызывает сомнений. В последнее время появилось много работ, показывающих возможность значительных пластических перестроек сохранных афферентных систем гиппокампа при разрушении одной из них. Перестройки происходят за счет вет­вления афферентных аксонов соседних синаптическнх областей и захвата ими освободившихся зон. Они более массивны у моло­дых животных, но частично сохраняются и у взрослых. При разрушении гомолатеральной энторииальной коры ее контра-латеральные проекции усиливаются в поле CA1 и появляются в СА3 и зубчатой фасции (Steward et al., 1973). Комиссуральные и ипсилатеральные волокна гиппокампа появляются в sir. mole-culare гиппокампа и проксимальной части str. moleculare зубча­той фасции (Lynch et al., 1973b; Zimmer, 1973). В наружных двух третях str. moleculare зубчатой фасции обнаруживаются септальные афференты (Lynch et al, 1972b; Nadler et a!., 1973).

Эти данные следует учитывать при оценке морфологических работ, в которых для более четкого выявления афферентных систем производились предварительные операции (например, постнатальное рассечение комиссуральных связей гиппокампа), а также при оценке физиологических результатов работ с раз­рушением различных звеньев гнппокампальной системы.

Итак, в поле СА1 гиппокампа самая отдаленная от тела клет­ки зона терминальных ветвлений апикальных дендритов (str. mo­leculare) занята окончаниями перфорирующего и перекрещенного темпороаммонова трактов, идущих от энторииальной коры. Эти окончания лишь частично распространяются в следующий слой (str. lacuriosiim), где большая часть контактов образована тер-мнналями коллатералей Шаффера от поля СА3. На проксималь­ной части апикальных дендритов заканчиваются комиссуральные волокна от поля СА3 контрадатерального гиппокампа. В str. pyramtdale, на клеточных телах заканчиваются только аксоны' внутренней системы корзинчатых клеток. На проксимальной части базальных дендритов (str. oriens) также заканчиваются комиссуральные пути. На,границе \_Me)Kfly.\_str^ oriens ...и alvens, возможно, проходит альвеарный тракт от энторииальной коры, а также пути от септума. Таким образом, в CA1 на крайних точках дендритной зоны находятся синапсы от афферентных, в основном кортикальных путей, стратегическая позиция у триггерной зоны занята ассоциативным входом от СА4, а проксималь­ные к телу клетки области дендритов являются местом оконча­ния координирующих комиссуральных афферентов.

В поле СА3 распределение синапсов иное. Афферекты от перфорирующего тракта также заканчиваются в str. lacunosum-moleculare (в поле СА4 они не доходят). В str. radiatum, кроме комиссуральных волокон, заканчиваются пути, восходящие через септум. Ближе всего к телу клетки, занимая стратегически мак­симально выгодное положение, находятся терминальные синапсы мшистых волокон зубчатой фасции. На телах пирамид, так же как в СА1, заканчиваются синапсы от корзинчатых клеток. В str. oriens на базальные дендриты выходят так же, как и в str. radiatum, комиссуральные связи и афференты от септума. Таким образом, прямой кортикальный вход в этом поле также занимает крайнее положение на апикальном дендрите. Более проксимальные зоны на большом протяжении с двух сторон заняты синапсами ретнкуло-септального пути и координацион­ных комиссуральных афферентов, а в наибольшей близости к телу пирамиды находится дополнительный мощный вход от зубчатой фасции, через которую также переключаются корти­кальные влияния.

В самой зубчатой фасции, в наружную треть молекулярного слоя, на терминала дендритов приходит путь от латеральной знторинальной коры. В средней трети заканчивается основной перфорирующий путь от медиальной области, а в проксимальной трети — гомолатеральные и комиссуральные пути от поля СА3. Узкая зона, ближайшая к телу клеток, занята септальными афферентами. На телах гранул и в этом случае заканчивается внутренняя интернейронная система типа корзинчатых клеток. Во внутренний полиморфный слой, возможно, заходят волокна септального происхождения, которые могут заканчиваться здесь на короткоаксонных клетках или начальных сегментах аксонов гранулярных клеток. Таким образом, на клетках зубчатой фас­ции встречаются афференты из обоих источников, и, кроме того, она находится под возвратным контролем со стороны regio inferior гиппокампов обеих сторон.

Уникальное распределение синаптических систем гиппокампа по узким локальным зонам приводит к концентрации синапсов одного происхождения и, по-видимому, передающих единую информацию, что может обеспечивать повышение эффективности и избирательности их действия.

### Ультраструктура гиппокампа. Синапсы

Пирамидные клетки гиппокампа не отличаются существенно от подобных им нейронов неокортекса. Диаметры их сом варь­ируют от 15 мк в CA1j до 30 мк в поле СА3. Ряд авторов отмечал опезвычайную плотность их расположения — между соматиче­скими мембранами соседних нейронов расстояние часто состав­ляет 100—200 А, т. е. равняется ширине синаптической щеги (J. Green, 1960; Green, Maxwell, 1961; Hamlyn, 19.63; Геиис, Майский. 1972). Специализации мембран по обе стороны такого контакта, протяженность которого составляет несколько микрон, не наблюдается. Однако неоднократно высказывались предположения, что при столь тесном прилежании мембран между клетками может существовать сильная эфаптическая связь. Некоторые авторы предполагали, что именно этот факт является причиной генерации судорожной активности в гиппокампе (Green, Maxwell, 1961; Генис, Майский, 1972). В действи­тельности, мощные внутркгиппокампальные тормозные влияния, видимо, весьма эффективны в ограничении распространения судорожной активности (Diechter, Spencer, 1969a, b). Особенно плотно расположены округлые тела гранулярных клеток, с диаметрами сом 11—17 мк (Laatsh, Cowan, 1966; Ibata, 1968).

Тело пирамидной клетки содержит обычные органеллы (Blackstad, 1963; Niklowitz, Bak, 1965), но в полях СА1-2 их мало (особенно полисом н митохондрий), а в полях CA3-4, на­против, очень много (Ibata, 1968). Особенностью гранулярных нейронов является бедность цитоплазмой и органеллами (Laa­tsh, Cowan, 1966; Ibata, 1968).

Для обоих типов клеток характерно наличие множественных цитоплазматических цистерн, часто связанных с гранулярным эндоплааматическим ретнкулумом. Эти образования обычно свя­зывают с особо возбудимыми структурами (Blackstad, 1963; Laatsh, Cowan, 1966).

Толщина апикальных дендритов пирамидных нейронов составляет 7—8 мк. Уже на основании этого показателя выска­зывались предположения о возможности проведения по ним распространяющихся спайков (Green, Maxwell, 196I). Аксоны пирамид толсты, миелиновая оболочка покрывает их вскоре после отхождення от тела клетки. Грин и Максвелл, утверж­дают, что начальный немиелинизированный сегмент аксона покрыт многочисленными синапсами. Характер этих синапсов не был описан, но в других структурах, где они были обнаружены (мозжечок, препириформная кора, стриатум), такие синапсы обычно являются тормозными (Jones, Powell, 1969; Westrum, 1970; Fox et a!., 1972). Сами аксоны пирамид, как комнссуралькые, так н эфферентные (в латеральном ядре септума) не образуют контактов en passage. Их терминальные бутоны содер­жат сферические везикулы диаметром 400—600 А в чистом виде, или с примесью небольшого числа везикул с плотным центром и диаметром 800—10С0 A (Raisman, 1959). Терминальные синапсы комиссуральных аксонов в str. oriens и str. radiatum гнппскампа, а также в ближней к телам клеток части str. mole-culare зубчатой фасции заканчиваются главным образом непо­средственно на дендритных стволах, и в меньшей степени на шипиках (Westrum, Blackstad, 1962; Laatsh, Cowan, 1966). Эти синапсы обычно относятся к типу Грея 1 (Alksne et al., 1966).

Особый интерес представляют синаптические контакты терминалей коллатералей Шаффера. По-видимому, именно они образуют многочисленные контакты с главными стволами дендритов в str. lacunosum поля СА,. Эти стволы обычно окружены сплошными «манжетами» из синапсов, протяженностью до 4 мк и более (каждое окончание имеет диаметр 0,5—1 мк) (Hamlyn, 1963). Хзмлин обнаружил утолщение мембран по обе стороны синаптического контакта и предположительно относил его к типу II, по Грею. Аналогичные синапсы со стволом дендрита были описаны им в эоне окончания комиссуральных волокон в str. radiatum CA1. Характер окончаний коллатералей Шаффера в области триггерной зоны дендритов клеток СА1 указывает на чрезвычайную эффективность их действия. Если они являются активационными, то их высокая плотность и расположение прямо на стволе дендрита делают их типичными сдетонаторными» синапсами, по терминологии Андерсена и Ломо (Andersen, Lamo, 1970), т. е. позволяет им без редукции и с высокой надежностью передавать возбуждение. Если они действительно относятся к типу П, по Грею, и являются тормозными, то их положение позволяет им эффективно препятствовать распространению воз­буждения с триггерной зоны дендрита на сому клетки.

Ряд физиологических и морфологических данных заставляет принять предположение о возбудительной природе коллатералей Шаффера (и других аксонных систем поля СА3) (Andersen et al., 1966a; Wenzel et al., 1973). Однако, наличие тормозных синапсов на шахтах и толстых ветвях дендритов (в частности, в зоне окончания коллатералей Шаффера) подтверждено морфологами. В разных зонах гиппокампа они составляют 1—8% от общего числа аксодендритных синапсов (Gottlieb, Cowan, 1972a), Ана­логичные тормозные контакты с голыми дендритными ветвями еще в большем количестве (до 10%) встречаются в зубчатой фасции (Gottlieb, Cowan, 1972a; CQtman et al., 1973). Пред­полагается, что их образуют короткоаксонные нейроны, обеспе­чивающие возможность торможения вблизи от дендритных трнггерных зон.

Аксосоматические синапсы гиппокампа и зубчатой фасции, образуемые, по мнению большинства авторов, внутренней систе­мой корзинчатых клеток, имеют общий характер во всех отделах, но в CA1 их меньше, чем в СА3 (Blackstad, Flood, 19S3). Оконча­ния эти относительно велики (более 2 мк), на их мембранах и противоположных участках соматических мембран имеется несколько симметричных утолщений. По всем критериям эти синапсы относятся к типу II, по Грею (Blackstad, Flood, 1S63; Kamlyn, 1963). Позднее было показано также, что аксосоматические синапсы гиппокампа и фасции содержат эллипсоидные (F) пузырьки (Gottlieb, Cowan, 1972b; Uchizono, 1972), которые, по классификации Учизоно, свойственны контактам с \_\_\_зным типом действия. Таким образом, в этом случае заключения морфологов полностью согласуются с представлениями нейрофизиологов н нейрохимиков о тормозном характере этих нейронов.

Уникальная во всех отношениях синаптическая система гиппокампа представлена синапсами мшистых волокон. Следует отметить, что мшистые волокна образуют контакты и типа en passage — вздутия, образуемые по ходу аксонов, на которые обратил внимание еще Кахаль, Эти синапсы контактируют с дендритами пирамид {и, возможно, других клеток в зоне hilus), образуя контакты типа I, по Грею. Сами волокна очень тонки, редко достигают более 0,1 мк, чем объясняется медленное про­ведение влияний с фасции на пирамиды СА3-4.

Однако терминальный бутон этих тонких аксонов имеет огромную величину — до 4-6 мк в поперечнике и очень сложное строение (Blackstad, 1961, 1963; Blackstad, Kjaerheim, 1961; Hamlyn, 1962; Laatsh, Cowan, 1966; Schwartz et al., 1968; lbata, 19S8; lbata, Otsuka, 1968). Гигантские синапсы мшистых волокон контактируют только с шипиками, представляющими крупные выросты проксимальной к телу клетки шахты апикального ден­дрита. Иногда эти шипиковые выросты отходят и непосредст­венно от нижней части сомы пирамид (Blackstad, 1961, 1963; Hamlyn, 1963), но никогда не наблюдается прямых контактов с дендритным стволом или сомой клетки. Шипики обычно глубоко инвагннируют в пресинаптические бутоны и могут даже пронзать их насквозь, выходя в свободное пространство (Blackstad, Kjaerheim, 1961; Blackstad, 1963). В синапсе может находиться до 6 митохондрий. Синаптические пузырьки многочисленны и относятся к двум видам: обычные прозрачные везикулы 200— 400 А в диаметре и гранулированные везикулы диаметром 500— 2000 A (Laatsch, Cowan, 1Э66; Niklowitz, 1966; lbata, Otsuka, 1968), В синаптических пузырьках гигантских синапсов выявля­ется цинк (Haug, I967; lbata, Otsuka, 1968). В большинстве случаев ширина синаптической щели равна 200 А и имеет утол­щение с одной стороны, что позволяет отнести синапсы к типу I, по Грею, однако ряд авторов наблюдал и синапсы II типа (Hamlyn, 1962; Blackstad, Flood, 1963), причем синапсы обоих типов мог образовывать один и тот же аксон. Хэмлин склоняется, однако, к мнению, что в данном случае контакты с симметрич­ным утолщением мембран могут представлять особую форму фиксации пресинаптического элемента.

В целом с функциональной точки зрения система мшистых волокон имеет весьма противоречивую организацию: с одной стороны, сверхтонкое волокно, замедляющее проведение и сни­жающее надежность передачи; с другой,— гигантский синапс, по-видимому, обладающий большими функциональными возмож­ностями. Этот синапс заканчивается очень близко к телу клетки и даже на самом теле, т. е. в стратегически очень выгодной пози­ции, но находится на шипике, а шипики имеют очень высокое продольное сопротивление, что затрудняет переход возоуждения (Llinas, Hillman, 1969). В целом этот вид синапсов безусловно является «синапсом-интегратором», по терминологии Андерсена и Ломо (Andersen, Lemo, 197С).

Возможно, что в этом случае справедливы гипотетические представления ряда авторов о том, что дендритный шипик —это приспособление для изоляции субсинаптической мембраны от электрических явлений в остальном дендрите даже ценой сни­жения эффективности синапса (Diamond et ah, 1969, 1970; V. Palay, S. Palay, 1970). В этом случае изменения, связанные, например, с обучением и памятью, будут носить локальный характер н не подвергаться действию помех со стороны синаптической активности, генерируемой в остальных участках клетки. К этому следует добавить, что в большинстве шипиков, с кото­рыми контактируют гигантские синапсы, содержится шипиковый аппарат — высокоспециализированное образование, описанное только в неокортексе и гиппокампе млекопитающих и лишь в последнее время обнаруженное в некоторых нейронах стриатума (Fox et al., 1972). С шипиковым аппаратом Хэмлин связывал способность к памяти и обучению (Hamlyn, 1Э62); некоторые экспериментальные подтверждения этой гипотезы существуют (Манина, 1972).

Наименее дифференцированные данные касаются типа кон­тактов, образуемых афферентными терминалами в гиппокампе и зубчатой фасции. Их синапсы различаются мелкими деталями, но основные черты сходны. В основных терминальных афферент­ных зонах — str. oriens, str. lacunosum-moleculare всего гиппокампа, в str. radiatum CAe н внешней части str. moleculare зуб­чатой фасции синаптические контакты чаще образуются с шнпиками, выростами и терминальными веточками дендритов, чем с поверхностью более крупных дендритных ветвей. Многие из этих шипиков, особенно в зоне контактов перфорирующего пути (например, в str. lacunosum и moleculare CAt) обладают шипи­ковым аппаратом; в str- oriens шипиковый аппарат встречается реже (Hamlyn, 1963). В СА, волокна перфорирующего пути в основном образуют контакты' en passage (Westrum, 3lack-stad, 1962; Nafstad, 1967). Многие постсинаптические элементы имеют особое образование —тонкий вырост, пронзающий под­ходящий синаптический контакт и, может быть, придающий ему особую жесткость («спннула») (Westrum, Blackstad, I962; Black-stad, 1963; Laatsch, Cowan, 1956). Большинство авторов утверж­дает, что все эти контакты относятся к типу I, по Грею. Однако, как мы указывали выше, в str. radiatum гиппокампа и str. mole­culare зубчатой фасции имеются и синапсы типа П. Во всяком-случае, видимо, основная Масса афферентов образует на дендритах возбудительные синапсы. Тормозные синапсы, возможно, образуются аксонами полиморфных интернейронов и являются более редкими. Разнообразие постсинаптнческнх элементов гиппокампа и их размещение по дендритной системе пирамид и гранул может быть основой для дальнейшей функциональной дифференциации приходящих на него влияний.

### Таким образом, можно сделать следующие выводы.

1. Синаптические образования гиппокампа, принадлежащие разным источникам, различаются по структуре и уровням раз­мещения на сомадендритной мембране основных нейронов, что подтверждает «ламинарный» принцип организации гиппокампа.

2. Комиссуральные связи гиппокампа могут образовывать контакты непосредственно на гладких ветвях дендритов, хотя не исключаются контакты с относительно простыми типами шипиков. Непосредственно на стволе основной шахты апикальных дендритов пирамид СА1 вблизи от их второй триггерной зоны заканчиваются и коллатерали Шаффера. Можно предположить, что синапсы такого рода функционально высоко эффективны, но вряд ли могут длительно сохранять измененное состояние постсинаптического элемента.

3. Контакты афферентных волокон, входящих в гиппокамп, в основном осуществляются с дендритными шипиками, часто содержащими шипиковый аппарат. Сложность шипиков в целом выше в зоне контактов перфорирующего пути (str. lacunosum-moleculare), чем в зонах окончаний ретикуло-септальных афферентов (в str. oriens и radiatum).

4. Уникальная синаптическая система гиппокампа представ­лена гигантскими синапсами мшистых волокон на сложных шипиках проксимального сегмента апикальных дендритов пирамид СА1-4. Эти синапсы обладают рядом кажущихся противо­речивыми особенностей конструкции и в основном, как и выше­перечисленные системы, относятся к возбудительному типу (хотя отдельные указания на возможность образования ими контактов тормозного типа также существуют). В гигантских синапсах, видимо, в крайней степени выражена способность к медленному накоплению и длительному сохранению приходящих влияний.

5. Синапсы, образуемые системой корзинчатых клеток и их аналогов, по ряду морфологических критериев имеют тормозную природу и размещаются на сомах пирамид и гранул. Для обеих этих групп нейронов не исключена также возможность аксоаксональных контактов на начальных сегментах аксонов.

6. Концентрация синапсов одного типа и происхождения в относительно узких зонах может значительно повышать эффек­тивность их действия на соответствующие нейроны.

\* \* \*

Анализ внутреннего строения гиппокампа показывает, что принципы дифференцированного развертывания поступающих сигналов и их последующей интеграции заложены в самом его строении. Деление гиппокампа «по вертикали» (по слоям) ока­зывается делением уровней афферентации, а близость или удаленность от триггерных зон клетки определяет функциональ­ный вес данного синаптического входа. Деление гиппокампа «по горизонтали» {по полям), связанное с различиями афферентации этих областей и различиями адресатов, к которым они направляют свои выходные сигналы, определяет ряд функцио­нальных особенностей как подразделений гиппокампа, так и структур, стоящих на их выходах. Сегментарность строения гиппокампа говорит о возможности дискретного срабатывания функциональных единиц во времени и пространстве.

На основании морфологических особенностей гиппокампа ряд морфологов и физиологов приходит к выводу, что струк­тура, обладающая такой конструкцией, должна выполнять какую-то очень тонкую функцию, связанную с приемом боль­шого объема информации и ее упорядоченным анализом и инте­грацией (Мс Lardy, 1959; Blackstad et al., 1970; Lemo, 1971b}. Уникальная морфология гиппокампа не раз внушала исследова­телям предположение о его сходстве с вычислительным устрой­ством и способствовала созданию целого ряда моделей на осно­вании схематизации принципов его конструкции. Его рассматри­вали как детектор-кодировщик временных параметров информа­ции (Мс Lardy, I959), как устройство для обработки информа­ции при обучении {J. Olds, 1968, 1970), как систему со способ­ностью к острой настройке при обучении (Kilmer, 1970; Kilmer, Мс, Lardy, I970, 1971), как простое запоминающее устройство (Магг, 1971). Хотя эти модели различаются по своей сути, учи­тывают разные структурные элементы гиппокампа и иногда отправляются от не вполне правильных представлений, они сходятся в одном отношении — связывают функции гиппокампа с обучением и памятью.

Действительно, вряд ли такой дифференцированно организо­ванный аппарат нужен для управления висцеральными реакци­ями; вряд ли нужен он и для организации мотивации (жажда, голод, половое влечение) или реализации эмоций (страх, ярость и т. д.). Сама суть этих состояний заключается в том, что широко варьируя по интенсивности, они целостны по своему качеству и нe представляют собой континуума со сложным дифференциро­ванием и выбором. Это—«пороговые» состояния, которые полу­чают специфическое оформление, как только вызывающие их стимулы достигают определенной силы. Ядерные образования, с возможностью глобального и диффузного в пределах ядра (или части ядра) распространения возбуждения, являются иде­альной структурой для реализации таких состояний. Именно так построены гипоталамус и амигдала, связь которых с мотивационно-эмоциональными состояниями не вызывает сомнений, что касается гиппокампа, его конструкция приспособлена скорее для выполнения какой-то простой, но, безусловно, логической функции, требующей дискретного и последовательного приема и обработки информации.

## Глава 3 НЕКОТОРЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГИППОКАМПА

Представление об организации и функциональной дифферен­циации гиппокампа было бы неполным, если бы мы ограничи­лись анализом его морфологических особенностей. Анализ био­химических свойств гиппокампа подтверждает принцип диффе­ренциации, а также выявляет своеобразие некоторых характе­ристик гиппокампа. С этой точки зрения мы и рассмотрим некоторые данные о биохимии гиппокампа и его афферентов, не вдаваясь в анализ деталей и не затрагивая многочисленных исследований по влиянию фармакологических веществ на струк­туры лимбической системы по электрофизиологическим и пове­денческим показателям.

Принципиальное деление гиппокампа на regio superior и regio inferior, введенное Кахалем на основании морфологиче­ских критериев и в дальнейшем подтвержденное не только мор­фологическими, но и нейрофизиологическими исследованиями (см. ниже), находит подтверждение и в подавляющем большин­стве нейрохимических работ при использовании самых различ­ных нейрохимических показателей. По-видимому, именно этими, различиями основных полей гиппокампа объясняется странная избирательность поражений гиппокампа при различных патоло­гических состояниях. Так, поле СА1 в первую очередь обнару­живает патологические изменения дендритов при любых аноксических условиях. Здесь же наблюдается нейрофибрильная деге­нерация с гибелью клеток при сенильной деменции и болезни Альцгеймера. На этом основании по клинической терминологии «сектор Зоммера» (CA1) противопоставляется «резистентному сектору» (или «сектору Братца», CA2-3).

Однако сам этот «резистентный» сектор полностью дегенери­рует (вместе с зубчатой фасцией) при амавротической идиотии, хотя сектор Зоммера остается почти интактным (Seitelberger, Nagy, 1958; Friede, 1366). Эти избирательные поражения сов­падают с описанными выше морфологическими границами полей гиппокампа. Такие же избирательные эффекты могут быть полу­чены и экспериментальным путем. Например, антиметаболиты никотинамида — 3-ацетилппнридин и пиридоксина (витамин В,) — метоксипиридоксин — вызывают избирательные тяжелые дегенеративные изменения, начинающиеся в поле СА4 и захваты­вающие поле СА3, но не затрагивающие других областей гиппо­кампа (Coggeshall, Mc Lean, 1958; Purpura, Gonzales-Montea-quide, 1960; Niklowitz, 1966a, 1972).

Эта химическая дифференциация «по горизонтали» (по по­лям) дополняется и дифференциацией «по вертикали» (по сло­ям). Выраженная стратификация в размещении продуктов раз­личных нейрохимических реакций, подкрепленная морфологиче­скими аналогиями, делает гиппокамп излюбленным объектом исследований для гистохимиков. Во многих нейрохимических работах подчеркивается удобство гиппокампа как объекта исследования, поскольку строгая ламинаризация терминален-афферентов в гиппокампе может дать возможность точно соот­нести выявляемые гистохимические свойства с определенными группами афферентных окончаний. Как мы увидим ниже, это не всегда удается, и в ряде случаев достаточно убедительные мор­фологические данные ставятся под сомнение по мере накопления нейрохимических фактов. Тем не менее, они отчетливо пока­зывают в высшей степени дифференцированную и упорядочен­ную организацию гиппокампа. Прежде всего мы рассмотрим размещение в гиппокампе веществ, связанных с предполагае­мыми меднаторными системами.

### Ацетилхолин (АХ)

Многочисленные поведенческие и электрофизиологические исследования делают правомерным предположение о важном значении холинэргического механизма нервной передачи в гип­покампе. Введение различных веществ, влияющих на систему ацетилхолина, может полностью имитировать основные черты синдрома гилпокампэктомии (см. ниже). Эти же вещества при системном или внутрицеребральном введении существенно и специфически влияют на суммарную электрическую активность гиппокампа (Monnier, Romanowski, 1962; Stumpf, 1965b; Bappa-мнн, 1966; Domino et al., 1967; Barker, Kratky, 1968 и мн. др.) и на работу его нейронов (Stumpf, 1965; Ильюченок, Пастухов, 1968а; Бородкиы и др., 1972). Согласно мнению большинства авторов, проводивших нейрофармакологический анализ, пре­обладающее значение в гиппокампе принадлежит мускариновым рецепторам (Barker, Kratky, 1968; Ильюченок, Пастухов, 1968а, б; Гусель, Ротледер, 1972).

Однако ионофоретнческие исследования нейронов гиппокампа показали либо почти полное отсутствие эффекта АХ, мехолина и карбахола (Herz, Gogolak, 1965; Herz, Nacimento, 1965), либо выявили эффект не более чем у 50% обследованных нейронов. При этом эффект (чаще активационный) возникал с очень боль­шим латентным периодом (5—15 сек) и сохранялся длительное время после прекращения введения (Ш—15 сек) (bisco, btrau-ghan, 1955, 1966; Salmoiraghi, Stefanis, 1965). Лишь в одной работе были отмечены реакции с задержками менее 1 мсек, что сближает их с эффектами, получаемыми при аппликации АХ иэ клетки Реншоу (Steiner, 1968). В последней работе описанные эффекты наблюдались в поле СА4 и зубчатой фасции (т. е., нс-видимому, в области hilus), Другие авторы утверждают, что именно в этой области (в отличие от СА1-3,) ионофорез АХ вызы­вает тормозные эффекты (Salmoiraghi, Stefanis, 1965). Мускарановый характер рецепторов был подтвержден и этими рабо­тами и, несмотря на особенности наблюдавшихся нейронных реакций, были высказаны предположения об осуществлении АХ функции истинного медиатора в гиппокамповой формации.

Гистохимические исследования должны были выявить при­вязку этого медиатора к клеточным и синаптическим элементам структуры. Поскольку наличие ацетилхолинэстеразы (АХЭ) является косвенным показателем присутствия функционального АХ, относительная простота методов ее выявления и удивитель­ная специфичность распределения в гиппокампе привели к по­явлению большого числа работ с описанием распределения АХЭ в гиппокампе и связанных с ним структурах лиыбической систе­мы (Poncelat, 1960; Gerebtzoff, 1963; Mathisen, Blackstad. 1964; Krnjevic, Silver, 1965; Girgis, 1967, 1968; Lewis, Shute, 1967b; Торская, Бурчинская, 196Э, 1970; Культас и др., 1969; Storm-Mathisen, 1970; Gen ser-Jensen, 1972a, b; Mellgren, Srebro, 1973; Pepsu et at., 1973). Правомерность использования окраски по АХЭ как показателя наличия АХ механизма была доказана био­химическим определением содержания в тех же областях гиппо­кампе фермента, синтезирующего АХ,—- холинацетилазы, кото­рая обнаружила идентичное АХЭ распределение и параллельные с АХЭ изменения уровня активности при некоторых воздейст­виях на гиппокамп (см. ниже) (Lewis et al., 1967; Fonnum, 1970). Основная часть холинацетилазы выявляется во фракции синаптосом (Fonnum, 1Э70).

Распределение АХЭ у животных различных видов имеет ряд различий, однако некоторые характерные особенности распре­деления появляются уже у рептилий (Baker-Cohen, 1969), а в ряду млекопитающих принципиальные особенности прослежи­ваются во всем ряду, вплоть до приматов и человека (Friede, 1965).

На основании перечисленных работ можно резюмировать раз­мещение АХЭ в гиппокамповой формации следующим образом. Regio superior no всем имеющимся сведениям: (кроме работы Wender, Kozik, 1970) имеет значительно более низкую актив­ность АХЭ, чем regio inferior, что подтверждается и данными количественного биохимического анализа по отделам (Каранова. Культас, 1973; Культас и др., 1973), Послойный анализ разме­щения АХЭ показывает, что максимальная выраженность окраски приурочена к нейропилю супра- и субпирамндного слоя,-а также к супрагранулярному и полиморфному слоям зубчатой фасции. Окраска довольно интенсивна также в str. oriens и Jb меньшей степени) в sir. radiatum полей CA3-4; в CA1 реакция значительно менее выражена, а в его sir. radiatum практически отсутствует. Активность наблюдается в str. lacunosum-moleculare по всему гиппокампу, а также в наружных двух третях молеку­лярного слоя зубчатой фасции. В str. lucidum — зоне окончаний мшистых волокон — наблюдаются значительные видовые раз­личия в интенсивности окраски (Genser-Jensen, 1972a}, но в целом она умеренна или отсутствует. Такое послойное размеще­ние АХЭ подтверждено и количественными гистохимическими методами (Storm-Ma this en, 1970). В alveus и fimbria окраши­ваются отдельные волокна, в активность АХЭ, выявляемая био­химическими методами, в этих областях незначительна (Burgen, Chipman, 1951; Каранова, Культас, 1973)j

Что касается основных клеточных элементов гиппокампа — пирамидных и гранулярных клеток, они полностью лишены фер­мента, за исключением одиночных элементов в полях CA3-4. Однако многочисленные полиморфные нейроны str. oriens, radi­atum, lacunosum-moleculare, а также str. polymorphe и moiecu-lare зубчатой фасции, как правило, окрашиваются на АХЭ; к их числу относятся и корзинчатые клетки (Культас и др., 1969; Торская, Бурчннская, 1969, 1970; Storm-Matnisen, Fonnum, 1972; Культас, 1973).

Попытки связать холинергический нейропиль и терминальные синапсы с какой-либо морфологически определяемой системой гиппокампа наталкиваются на определенные логические труд­ности. Несомненно ясно одно: основные клеточные элементы гиппокампа — пирамиды и гранулы с их отростками, образую­щими ассоциативные и комиссуральные пути,— не привносят ничего существенного в эту картину. Наиболее «чистые» зоны окончания аксонов пирамид в гиппокампе (str. radiatum CA1 и проксимальная треть str. rnoleculare зубчатой фасции) имеют наиболее низкую активность АХЭ. То же относится и к зоне окончаний мшистых волокон, где хотя холинэргический нейро­пиль и присутствует, но сами пучки волокон, особенно в месте их крутого поворота на границе с СА2 (так называемая end bulb), и их терминальные гигантские синапсы безусловно лишены АХЭ (Mathisen, Blackstad, 1964; Genser-Jensen, 2972b, и др.). Нехолинэргическая природа аксонов пирамид подтверж­дается также тем, что в месте наиболее концентрированного их окончания — латеральном ядре септума, где их синапсы состав­ляют до 60% всей синаптической популяции (Raisman, 1969), активность АХЭ чрезвычайно низка (Bialowas et al., 1972; Культас, 1973).

В таком случае можно предположить, что источником АХЭ в гиппокампе являются АХЭ-тюзитивкые полиморфные нейроны. представляющие внутреннюю интегративную систему гиппокампа. Хотя эти нейроны и не образуют четких слоев, подобно пирамидам и гранулам, они имеют упорядоченное расположение, особенно четко выявляющееся как раз при окраске на АХЭ. Часть крупных полиморфных (корзинчатых) нейронов лежит вблизи от тел основных клеточных элементов гиппокампа и зуб­чатой фасции и вполне может быть источником того мощного холинэргическсго нейропиля, который наблюдается в около­клеточных слоях. Точно так же высокий уровень окраски в hilus зубчатой фасции может быть отнесен за счет полиморфных нейронов этой области. Остальные короткоаксонные элементы рассеяны по дендритным слоям 'гиппокампа и фасции, но тяго­теют к определенным локальным зонам, выглядящим из-за их скоплений при окраске на АХЭ, как тонкие темные полосы. Их размещение совпадает с границами между разнородными синаптическими зонами на дендритах и с зонами бифуркации апикальных дендритов гиппокампа (Культас, 1973). Эти полосы находятся па границе между str, radiatum и lacunosum-molecu-lare (переход от комиссуральных афферентов к кортикальным и зона бифуркации), между str. lucidum и radiatum (переход от зоны окончаний мшистых волокон к зоне комиссуральных и септальных афферентов), между проксимальной и медиальной третью str. moleculare зубчатой фасции (также зона перехода от комиссуральных афферентов к кортикальным).

Такое положение короткоаксонных нейронов может служить указанием на их чрезвычайно важное значение в интегративных функциях гиппокампальных нейронов, а размещение АХЭ доста­точно хорошо согласуется с их топографией. Этот факт прямо позволил некоторым авторам утверждать, что влияния поли­морфных нейронов, в частности корзинчатых клеток, являются холинэргическимн (Торская, Бурчииская, 1970). Однако извест­но, что корзинпатые клетки образуют аксосоматическне синапсы на телах пирамид, а подавляющее большинство исследователей не обнаружило никаких признаков присутствия АХЭ на сомати­ческих мембранах, именно в поле СА„ где расположены наи­более типичные корзинчатые клетки. Это было подтверждено и электронно-микроскопическими исследованиями (Shute, Lewis, 1966). Кроме того, в настоящее время можно считать доказан­ным, что решающая роль в осуществлении влияний этих клеток принадлежит ГАМК (см ниже). Это, по-видимому, верно и в отношении остальных короткоаксонных нейронов гиппокампа. Поэтому их аксоны и синапсы не могут являться источником холинэргических волокон гиппокампа. Тогда остается искать такой источник среди внешних эфферентных систем гиппокампа.

В одной из первых работ, в которой исследовалась АХЭ в гиппокампе (Mathlsen, Blackstad, I964), было обращено внима­ние на то, что высокое содержание АХЭ в str. lacunosum-mole-cuiare гиппокампа и наружных двух третях str. moleculare зубча той фасции совпадает с местами окончаний перфорирующего пути, входящего через субикулюм от энторинальной коры. Одна­ко количество холинэргических клеток в месте отхождения это­го пути очень малб {Mathisen, Blackstad, 1964; Genser-Jensen, Blackstad, 1971); не обнаруживается АХЭ и по ходу его следо­вания. Кроме того, перерезки перфорирующего пути не вызыва­ют исчезновения АХЭ в зонах его окончания (Stcrm-Mathisen, Fonnum, 1972). Более того, описано усиление окраски по АХЭ в местах окончания перфорирующего тракта после его перерезки; это происходило вследствие того, что место дегенерировавших синапсов занимали окончания иного происхождения (Lynch et al, 1972a; Nadler et al., 1973; Storm-Mathisen, 1974).

Таким образом, кортикальные афференты гиппокампа нехолинэргичны.

В таком случае остается только одна возможность — аффе­ренты, входящие через селтофимбриальный вход. Они могут 6ыть источником холинэргической системы гиппокампа; это под­тверждается тем фактом, что высокая активность АХЭ наблюда­ется в полях CA3-4 (str. oriens и str. radiatum), где заканчива­ется большинство септальных афферентов. Этим же может объ­ясняться высокая активность в hilus зубчатой фасции. Льюис и Шьют (Lewis, Shute, 1967а) проследили холинзргические во­локна, восходящие через септум к гиппокампу от вентральной покрышки, составляющие холинэргический компонент медиаль­ного передне мозгового пучка (Morgane, Stem, 1972). Их пере­ключение происходит на ядре диагонального пучка н медиаль­ном ядре септума, где активность АХЭ высока и фермент выяв­ляется в телах клеток. Зависимость АХЭ гиппокампа отсептальных афферентов подтверждается фактом полного исчезновения АХЭ в гиппокампе после перерезки септального входа [Ререи et al., 1971; Storm-Mathisen, Fonnum, 1972; Mellgren, Srebro, 1973, 1974; Культас и др., 1974; Oderfeld-Novak et al., 1974). Со­держание АХЭ в гиппокампе падает при этом на S0% (Storm-Mathisen, Fonnum. 1972); одновременно резко снижается коли­чество холинацетилазы (Lewis et al, 1967).

Однако некоторые авторы справедливо указывают на то, что и это объяснение является противоречивым: области распреде­ления АХЭ и холинацетилазы не совпадают полностью с топо­графией селтальных путей. Зона терминалей септального пути значительно уже, не описана дегенерация густых сплетений, прилежащих к пирамидному слою или в области str. lacunosum-moleculare после перерезки этих путей. Если учесть, что в со­став септальных афферентов входят не только хслинэргнческие волокна, то доля приходящихся на них дегенерирующих воло­кон должна быть еще меньше (Storm-Mathisen, Fonnum, 1972). Таким образом, с одной стороны, несомненно, что честь септаль­ных афферентов образует холинэргический нейролиль и терми­нальные синапсы в гиппокампе; с другой стороны, ясно, что н в количественном отношении, и по характеру распределения они не соответствуют морфологическим представлениям.

Этот парадокс, а также факт наличия АХЭ в системе вста­вочных интернейронов гиппокампа, медиатором которых явля­ется ГАМК, и совпадение распределения АлЭ с их топографи­ей на основе гистологических данных позволили выдвинуть ги­потезу о возможности окончания септальных афферентов, по­мимо дендритной системы пирамид СА3-4 (и, возможно, зубча­той фасции), на полиморфных нейронах гиппокампа (Культас, 1S73; Культас и др., 1974). С этой точки зрения полиморфные нейроны всех слоев являются холиноцептивными, но не холинэргнчными. Септофимбрильные афференты имеют прямые аксо-дендрнтные контакты с пирамидами (преимущественно regio in­ferior) и опосредованные через вставочный нейрон со всеми ос­новными клеточными элементами гиппокампа. Потеря АХЭ и холинацетилазы после перерезки септума рассматривается как следствие феномена «disuse» или транснейроиальной дегенера­ции. К аналогичным выводам о двойственной природе оконча­ния септальных афферентов на дендритах пирамид и гранул и тормозных интернейронах пришли и другие авторы (Гусель, 1973; Mosko et al., 1973; Oderfeld-Novak et al., 1974).

### Биогенные амины

Адренэргнческие вещества, а также предшественники серотонина действуют на нейронную и суммарную электрическую активность гиппокампа, хотя и менее четко, чем вещества АХЗ ряда (Baran et al., 1963; Stumpf, 1965; Крауз, Бородкин, 1972, и др.). Адреномнметики, подобно холинэргическим и антихолинэстеразным препаратам, могут вызывать тэта-ритм в гиппокампе, но при этом не повышают, а снижают частоту разря­дов пирамид. Серотонин и его предшественник триптофан так­же вызывают появление медленного тэта-ритма с параллельно происходящими дифференцированными по отделам гиппокампа сдвигами клеточной активности. Спонтанная активность пира­мидных нейронов и клеток субнкулюма, как правило, снижа­лась до полной остановки; гранулярные клетки, напротив, реаги­ровали резким учащением, иногда до полной деполяризации мембраны (Вагап et al., 1963). На основании этих и других данных высказывались предположения о прямом действии мо­ноаминов и серотонина на синаптическне механизмы гиппокам­па. Это было подтверждено и в исследованиях, выполненных ионоферетнческим методом. Большинство авторов указывает на исключительное или резко преобладающее тормозное влияние аппликации норадреналина и серотонина на пирамидные ней­роны (Stefanis, 1964; Biscoe, Straughan, 1965; 1966; Herz, Gogo-lak, 1965; Herz, Nacimento, 1965; Salmoiraghi, Stefanis, 1965).

Бнско и Страухан указывали, что наиболее эффективное, пре­имущественно тормозное (реже активационное), влияние ока­зывает серотонин, более слабое — допамин, а влияние норадреналнна (тормозное) встречается довольно редко. Тормозные реакции возникают через 10—15 сек после аппликации вещества и могут удерживаться до нескольких минут. Сегаль и Блум (Se-gaf, Bloom, 1974a) подтвердили медленное развитие торможения пирамидных нейронов гнппокампа при ионофорезе корадреналина и серотоннна и высказали предположение о том, что они являются истинными тормозными медиаторами в гиппокампе. Аналогичные эффекты были получены ими в гиппокампе при стимуляции норадренергических клеток в области locus coeru-leus (Segal, Bloom, 1974b).

Высокое содержание в гиппокампе серотонина и фермента, участвующего в декарбоксилировании его предшественника — триптофана, было отмечено многими авторами (Bogdanski et al.> 1957; Paasonen et al., 1S57); содержание норадреналина в гиппокампе значительно ниже и составляет 1/5—1/15 его содержа­ния в гипоталамусе (Better, Rosengren, 1959).

В ряде работ было показано, что восходящие монаминэргические пути идут в составе MFB от соответствующих систем ней­ронов моста и среднего мозга (locus coereleus, ядра шва, по­крышка среднего мозга) (Dahlstrom et al., 1964; Anden et al., 1S66; Moore et al., 1971; Maeda, Shimizu, 1972; Morgane, Stern, 1972; Jacobs et al., 1974; Lorens, Guldberg, 1974). Состав волокон MFB сложен и, кроме упомянутых выше восходящих н нисхо­дящих холинэргических путей, включает серотонин-, допамин- и норадренэргические волокна. Эти пути проходят через септум в область гиппокампа. Разрушения в областях отхождения во­локон MFB или по их ходу приводят к значительному падению содержания серотонина и норадреналина в теленцефалитических структурах (Fuxe, 1965; Barry, 1967; Breckenridge, Johnson, 196S; Morgane, 1970). При разрушении септума в лежащих кпе­реди структурах, особенно в гиппокампе, резко падает содержа­ние серотонина и связанных с ни-м ферментов, а также норадре­налина (Heller, Moore, 1968; Мс Geer et al., 1969; Storm-Mathisen, Fonnum, 1972; Storm-Mathisen, Guldberg, 1974). Повреждение гиппокампа не влияет на общий уровень моноаминов мозга (Hel­ler, Moore, 1965). Стимуляция указанных путей приводит к по­вышению выхода серотонина и норадреналина в области септу­ма и гиппокампа (Arbuthnott et al., 1970; Holman, Vogt, 1972).

Гистохимические люминесцентные методы выявляют общую топографию монаминэргидеских (в основном норадренергиче­ских— НА) систем в гиппокампе: Как и в случае АХЭ, количе­ство НА-терминалей в ragio inferior значительно выше, чем в regio superior (Fuxe, 1965). В полях CAe\_t НА-волокна обнаруживаются в str. oriens и особенно в str. radiatum. Волокна прохо­дят во внутренней части этого слоя, но не совладают с пучками мшистых волокон (Blackstad et al.t 1967). В sir. lacunosum-mole-culare моноаминэргических волоки довольно много, при этом в этом слое их больше в СА, (Торская и др., 1972; Буданцев, Гурьянова, S973). Местом высокой плотности люминесцирую-щих волокон является hilus зубчатой фасции, в ее же str. mole-Ыаге они практически отсутствуют (Blackstad et al., 1967). Во­локна, образующие моноаминзргический нейропиль, согласно мнению перечисленных авторов, входят в гиппокамп в составе септальных афферентов через fimbria; эти элементы ответствен­ны в основном за интенсивное свечение в полях САя-4 н hilus зубчатой фасции. Второй путь, возможно, входит через дорсаль­ный форннкс и образует терминальное сплетение в str. lacuno-sum-raoleculare поля СА,. На основании характера хода моно­аминэргических волокон в области энторинальной коры и субнкулюма высказывались также предположения, что они могут приходить в составе cingulum (Blackstad et al., 1967).

Большинство этих волокон образует, по-видимому, аксодендрнтные синапсы, но описаны и аксосоматические синапсы на телах пирамидных, а также гранулярных и полиморфных ней­ронов (Eidelberg et al, 1967; Торская д др., 1973). По характе­ру свечения одни авторы считали чти аксосоматические синап­сы серотонинэргическими, а другие — норадренэргическими.

Что касается собственных клеточных систем гиппокампа, то в соответствия с общепринятыми представлениями о том, что тела нейронов, содержащие моноамины, не выявляются рост-ральнее диэицефального уровня, шведские авторы не обнаружи­ли признаков мсноаминов в клеточных телах гиппокампа (Fuxe, 19S5; Blackstad et al., 1967). Имеются, однако, указания на су­ществование-единичных (около 1%) пирамидных нейронов поля СА,, содержащих НА. Он наблюдался также в 3% полиморфных нейронов, где в некоторых случаях выявлялся и серотоннн (Тор­ская и др., 1973). На этом основании указанные авторы относят часть моноаминэргического нейропиля и соответствующих тер­минальных синапсов гиппокампа к внутренней системе его ней­ронов.

Следует отметить попутно, что, возможно, влиянием на серо-тон и нечувствительные структуры объясняется специфическое действие дизтиламида лизергиновой кислоты на пирамидные нейроны гиппокампа (Bogdanski et al., 1957; Stumpf, 1965b). Эф­фект ее введения очень близок к эффектам серотонина. ЛСД не влияет на ритмическую активность клеток септума и зубчатой фасции, но снимает тэта-ритм в гиппокампе и подавляет разря­ды пирамид, что говорит о возможности прямого действия ЛСД на клетки гиппокампа (Brucke et al.,1961; Stumpf et al., 1962b). В целом, однако, можно утверждать, что моноамины не яв­ляются медиаторами клеток самого гиппокампа. В то же время они участвуют в передаче афферентных влияний, главным обра­зом от септального входа. Общее распределение моноаминэргичесхих афферентных терминалей в гиппокампе в основном сов-. падает с зонами повышенной холинэргической активности, что может говорить об общности хода этих волокон в составе гете­рогенного MFB. Однако распределение моноаминэргическнх пу­тей в гиппокампе значительно более диффузно; как указывает Блакстед, они не имеют никакого определенного паттерна, что может говорить с фундаментальном отличии их действия, воз­можно имеющего общерегуляторный характер (Blackstad et al.» 1967).

### Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК)

В настоящее время ГАМК рассматривается как истинный тормозной медиатор нервной системы. Доказанным может счи­таться и тормозное влияние ГАМК на нейроны гиппокампа. М икрой оно форетическое введение ГАМК, по данным ряда авто­ров, подавляет активность его клеток. При этом пороговые коли­чества ГАМК, вызывающие торможение, очень малы (значительно меньше, чем в случае серотонина и норадреналина), торможение возникает с очень малым латентным периодом и прекращается через i сек после окончания введения (Biscoe, Straughan, 1965, I96S; Herz, Gogolak, 1956; Curtis, 1968, Segal, Bloom, 1974a). Торможение, вызываемое ГАМК, можно избирательно подавить бикукулином (Curtis et at., 197C, 1971; Melldrum et al., 1973; Se­gal, Bloom, 1974a); в то же время торможение в гнппокампе ус­тойчиво к действию стрихнина (Andersen et al., 1963b; Curtis et al., 1970), что характерно для тормозных синапсов, медиатором которых является ГАМК- На этом основании было высказано предположение о том, что тормозное действие корзннчатых кле­ток гиппокампа осуществляется с участием ГАМК.

При введении меченой ГАМК было установлено чрезвычайно высокое содержание ГАМК в гиппокампе, причем в основном метка обнаруживалась во фракции нервных окончаний (Iversen, Bloom, 1971; De Feudis, Black, 1973). При этом в мозжечке чис­ло меченых окончаний составляло 13%, а в гиппокампе оно до­ходило до 42%.

Различными косвенными гистохимическими методами, выяв­ляющими ферментные системы, связанные с ГАМК (Knyh5r, Csillik, 1970; Csillik, Knyhar, 1970; Csillik et al., 1971; Pohle, Mat-hies, 1970; V. Meyer et al., 1971), прямыми флюоресцентными и авторадиографнческими методами (Walman, 1971; Hokfelt, Ljungdahl, 1971), а также методами послойного количественно­го биохимического определения содержания глутамат декарбоксилазы в гиппокампе (Fonnum, Storm-Mathisen, 1969; Storm-Mat-hisen, Fonnum, 1971) были получены весьма однородные и убе­дительные данные о распределении ГАМК в гиппокампе. Здесь ее активность по всем данным значительно выше, чем в осталь­ных структурах мозга. Распределение принципиально одинаково для гиппокампа и зубчатой фасции и несколько выше для поля СА3 чем для поля СА1. Максимум активности совпадает с клеточными слоями обеих структур, однако выявляется при этом только в нейропияе, плотно окружающем клеточные тела, и полностью отсутствует в перикарионах самих нейронов. Поэто­му при люминесцентном методе определения светятся узкие ли­нии, окружающие пустые перикарионы, так что клеточные слои выступают, как «яркое желтое кружево на зеленом фоне» (Wal-man, 1971). Второй максимум активности наблюдался в str. mo-leculare всего гиппокампа и зубчатой фасции (Pohle, Matthies, 1970; Storm-Mathisen, Fonnum, 1971).

Перерезки септальных и кортикальных афферентов гиппо­кампа не влияют на содержание н распределение ГАМК (опре­деляемой по уровню глутамат декарбоксилазы) (Storm-Mathi-sen, 1972; Storm-Mathisen, Fonnum, 1972). На этом основании авторы приходят к выводу о размещении в^ей ГАМК во внут­ренней системе короткоа-ксонных нейронов пннюкаыла. Для кле­точных слоев гиппокамповой формации такие тормозные интер-нейроны хорошо идентифицируются как система корзинчатых клеток н их аналогов в зубчатой фасции. Менее понятно очень высокое содержание ГАМК в молекулярном слое, но по-видимому, и там она связана с многочисленными в этом слое поли­морфными элементами. Высокое количество ГАМК-одержащих синаптосом в гиппокампе заставляет считать, что все полиморф­ные элементы должны обладать сходными химическими харак­теристиками. По данным Чилика с сотрудниками (Czillik et al., 1972), ГАМК в гиппокампе находится также в местах глионевральных контактов.

Область размещения ГАМК совпадает с зоной максималь­ной активности околоклеточного холинэргнческого нейропиля {Storm-Mathisen, Fonnum, 1972). Повторяется и преобладание вещества в regio inferior, хотя значительно слабее выраженное, чем для АХЭ.

В пирамидах н гранулах, как мы видели, ГАМК отсутствует, что подтверждается и ничтожным содержанием ГАМК в систе­ме форникс — фимбриа, хотя места окончания некоторых гиппокамиадьных волокон (медиальное ядро септума и ядро диаго­нального пучка, а также маммиллярные ядра) имеют высокое содержание ГАМК-трансамйназы (Leonardelli, Hermand, 1972).

### Zn-содержащая система

Из приведенных выше данных видно, что ни одна из попыток выявить вещества предполагаемой медиаторной природы в ос­новных клеточных элементах гиппокампа не увенчалась успе­хом. Пирамидные нейроны всех полей гиппокампа в этом отношении остаются абсолютной tabula rasa в буквальном смысле слова, поскольку на гистохимических препаратах они выглядят пока только пустыми пятнами.

В отношении зубчатой фасции существует несколько иное положение. Хотя ее тоже не удалось связать ни с одной из из­вестных медиаторных систем, она обладает уникальной особен­ностью химизма, которая привлекала большое внимание иссле­дователей со времени ее открытия в 1S55—1958 гг. (Maske, 1955; Fleischhauer, 1957, 1959; 1962; Timm, 1958). При введении дитизона, образующего розовоокрашенное соединение с цинком, или при обработке срезов HSS в гиппокампе (и только в нем) наблю­далась интенсивная реакция, свидетельствовавшая о высокой концентрации цинка. Реакция ограничивалась только областью regio inferior и зубчатой фасции.

На следующем этапе исследований этот факт был многократ­но подтвержден, причем выяснилось, что Zn выявляется только в зоне окончаний мшистых волокон (str. lucidum) и отсутствует в клеточных элементах зубчатой фасции и CA3-4 (Мс Lardy, Ы62; Friede, 1966; Otsuka, Ibata, 1966). Авторадиографическне исследования с введением меченого Zn подтвердили, что выяв­ляемый в гиппокампе тяжелый металл действительно является цинком; метка выявлялась в зоне окончаний мшистых волокон (Euler, 1962; Otsuka, Kawamota, 1963; Ни, Friede, 1968; Hassler, Soremark, 1968; Otsuka, Ibata, 1968). Количественное определе­ние содержания Zn различными биохимическими методами дало величины, в 2—6 раз превосходящие показатели для других от­делов мозга (Schmidt, Manhart, 1969; Fjerdingstadt et al., 1974). Концентрация Zn в гиппокампе составляет не менее 8-Ю-3 М (Кузнецов, Новоселов, 1972). Zn выявляется уже в примордиальном гиппокампе рептилий, где не имеет еще определенной привязки к структуре (Baker-Cohen, 1969; Ketelslegers et at., 1969); его характерное распределение наблюдается в гиппокам­пе всех млекопитающих без исключения (Friede, 1965; Ketelsle­gers et al., 1969). В онтогенезе незрелорождающихся млекопи­тающих он появляется по окончании формирования зубчатой фасции, причем этот период связан с существенными качествен­ными изменениями поведения (у крыс Zn в гиппокампе появля­ется на 20-й день постнатального развития — Fleischhauer, 1959; CrawFord, Connor, 1972).

Дальнейшие исследования, проведенные методом электрон­ной микроскопии, позволили еще более уточнить и ограничить локализацию Zn (Haug, 1967; Otsuka, Ibata, 1967; Ibata, Otsuka, 1969). В перикарионах гранул и пирамид, их дендритах, аксо­нах, составляющих мшистые волокна, Zn не был обнаружен. Он отсутствовал также в глинастроцитарной оболочке капилля­ров; не было обнаружено и бесструктурного преципитата. Zn отчетливо выявлялся только в гигантских синапсах мшистых волокон, причем в них он не был связан с митохондриями, а на­ходился в синоптических везикулах (Haug, 1967; Ibata, Otsuka, 1969). На постсинаптических инвагинированных шипиках дендритов пирамид он отсутствовал. Как указывают Ибата и Оцука, эта ситуация очень сложна для объяснения и может означать-либо, что Zn находится в гранулярных нейронах в каком-то не-выявляемом соединении и становится видимым только в окон­чаниях аксонов, либо, что Zn адсорбируется непосредственно нервными окончаниями из каких-то других структур, напримерглии.

Следует упомянуть также данные о существовании второй-Zn-содержащей системы гиппокампа, идущей от селто-фимбрнального ядра к горизонтальным клеткам на границе alveus и str. orlens поля CAi гиппокампа (Мс Lardy, 1964, 1970b).

При начальных исследованиях Zn-содержа щей системы гип­покампа, когда тонкая локализация в нем была еще не выявле­на, его наличие пытались связать с окислительными фермента­ми, в активации которых он играет существенную роль (кислая фосфатаза, сукцинат дегидрогеназа, карбоаигидраза и др.) (Timm, 1958; Fleischhauer, 1962; Мс Lardy, 1962). Однако экспериментальная проверка опровергла такую возможность (Klee, Lieflander, 1965; Fujii, 1967; Ketelslegers et al., 1969). Было вы­яснено, что Zn не нужен и для структурного поддержания ги­гантских синапсов (Haug et al., 1971). В дальнейшем было пока­зано, что Zn присутствует в относительно быстро обменивающей­ся форме (Otsuka, Kawamoto, 1966; Danscher, Haug, 1Э71; Haug et al., 3971; Кузнецов и др., 1973). Егосвязьс синапсами и синаптическими везикулами сделала правомерными гипотезы об его участии в механизме синаптической передачи возбуждения с зубчатой фасцией на пирамиды гиппокампа.

Это предположение нашло частичное подтверждение в физио­логических экспериментах (Euler, 1962; Tsue, 1970; Segal, 1972). Стимуляция перфорирующего пути вызывает двухфазные сдви­ги Zn в стимулируемом сегменте regio inferior гиппокампа: на­чальное быстрое повышение с последующим более длительным снижением (Кузнецов и др., 1973). Конкретная форма соедине­ния, для которого необходим Zn, остается неизвестной. На ос­новании некоторых экспериментальных данных (Niklowitz, 1972: Crawford, Connor, 1973), а также косвенных заключений (Hang et al., 19/1; Кузнецов, Новоселов, '1972) предполагается, что он может находиться в комплексе с катехоламинами, серотонином глутаматом или гистамином.

Однако любое из этих предположений нельзя считать дока­занным. Трудно представить также, почему известные медиаторные системы мозга именно в мшистых синапсах могут нуждать­ся в присутствии Zn для эффективности своего действия. Уста­новлено, что Zn входит в состав кислого белка, выявляемого только в regio inferior (Кузнецов, Новоселов, 1972; Кузнецов и др., 1973). Высказывались предположения, что Zn в синапсах зубчатой фасции участвует в стабилизации высокомолекулярных соединений поскольку известна его роль в синтезе и стабилизации структуры белка и РНК и участие в ингибировании рибонуклеазы. Решение проблемы Zn в гиппокампе несомненно расширит наши представления о природе медиаторных процессов.

Следует упомянуть также, что в последнее время биохимическими методами было показано высокое содержание в гиппокампе другого металла —свинца (Fjerdinsfad et al., 1974b). Содержание свинца в сухой ткани гнппокампа в 10 раз выше, чем в половине мозга (без гиппокампа). Поскольку науке неизвестны естественные биологические соединения, включающие свинец, эта загадка биохимии гиппокампа еще ждет своего решения.

### Нуклеиновые кислоты и белок

Содержание нуклеиновых кислот в гиппокампе очень высоко. Было замечено, что количество ДНК на ядро пирамиды выше, чем для общей популяции ядер клеток мозга —3-10-" и 7 -10'1\* г соответственно (Endrocsi, Fekete, 1967). Это, по-видимому, связано с предполагаемой тетраплоидностью пирамид гиппокампа (Herman, Lapham, 1968, 1969; Novakcva et al., 197Ca; Цветкова, 1973). Остальные клетки гиппокампа\* как и большинство нейронов мозга, диплоидны.

Уровень синтеза РНК и белка н содержание аминокислот значительно различаются по отделам гиппокампа. В полях СА3\_4 уровень их синтеза значительно выше, чем в CA1. (T. Fujita, 1963; Endroczi, Fekete, 1967; Вавилов 1Э68, 1970, 1971; Carreras-Queve-do et al., 1971b). Концентрация СООН- и SH-групп белков в цитоплазме пирамид СА3-4 была значительно выше, чем в CA1-2, а среди больших пирамид regio inferior выделялись группы клеток с очень высокой концентрацией белков, которая не наблюдалась в других образованиях мозга, включая неокортекс (Вавилон, 1971). Содержание аминокислот в regio inferior и особенно в CA4 было на 50% выше, чем в других отделах гиппокампа (End-roczi, Fekete, 1967).

По-видимому, высокий уровень метаболизма нуклеиновых кислот и белка в гиппокампе приводит к его особой чувствительности к воздействию ряда ингибиторов их синтеза. Актиномицик D, подавляющий зависимый от ДНК синтез РНК, вызывает тяжелые дегенеративные изменения нейронов гиппокампа; набухание ядра, потерю ультраструктуры (Appel, 1965;Nakajima, I960). Доза актиномнцииа D, недостаточная для существенного подавления общего синтеза РНК в мозге, приводит к подавлению электрической активности гиппокампа и гибели его клеток (Squire, Barondes, 1970). Специфические нарушения электрической активности гиппокампа возникают и при введении ингибитора •синтеза белка — пуромнцина (Cohan et al., 1966). В энторинальной коре при этом наблюдаются нарушения тонкой структуры нейронов (Gambettl et al., 1968). К рассмотрению сдвигов нуклеопротеидного синтеза в гиппокампе мы еще вернемся в связи с вопросами обучения и памяти.

Возможно, что с особенностями рибонуклеопротеидиого обмена в гиппокампе связана еще одна его своеобразная биохимическая характеристика. В работах Мак Ивена с сотрудниками (Мс Ewen et al, 1969; Мс Ewen, Weiss, 1970) -была обнаружена способность ядер пирамид гиппокампе связывать меченый кортекос-терон; позднее это было подтверждено другими исследователями (Kinzley, 1972). Кроме гиппокампа подобное явление наблюдается в амигдале и коре больших полушарий, но значительно меньше оно выражено в гипоталамусе и преоптической области (Мс Ewen, Wallach, 1973). Связывание кортикостерона в гиппокампе было больше выражено в полях СА,\_|( чем в CAi-» (Gerlach, Mc Ewen, 1972). Предполагается, что связывание кортикостерона ядрами клеток приводит к дерепрессированию ДНК, ведущему к повышенному синтезу РНК и белка клеткой (Мс Ewen et al., 1969). Возможность влияния АКТГ, регулирующего уровень кортикостерона, на синтез РНК в нейронах была показана экспериментально (Jakoubek et al., 1972). Другие стероидные гормоны клетками гиппокампа не связываются.

"Кортикостероиды оказывают тормозное влияние на поведение (Мс Ewen et al, 1969; Koranyi, Endroczi, 1970). АКТГ и кортнкостерон влияют на «общий уровень беспокойства», который повышается при действии АКТГ и снижается при действии кортикостерона. Введение последнего значительно облегчает внутреннее торможение (Korenyi, Endroczi, 1970; Endroczi, Fekete, 1973; Bonus, 1974) и снижает устойчивость тэта-ритма в гиппокампе (Endroczi, Nykas, 1972), что интерпретируется как снижение ориентировочной активности. АКТГ, напротив, растормаживает угасшие реакции (Bohus et a!., 1970; Endroczi et al., 1970). Эти вещества оказывают существенное влияние на скорость обучения и память {Bchus et al., 1970; Endroczi, Nikas, 1971; Horn, 1971).

Однако влияний АКТГ на клетки гиппокампа при ионофоретическом введении обнаружено не было (Steiner et al., 1969), а при внутрнбрюшинном введении кортизола, снижающего уровень кортикостерона плазмы, отмечалось лишь неспецифическое повышение активности нейронов гиппокампа, более слабое, чем в других областях мозга (Dafny et al., 1973). Другие авторы при регистрации множественной нейронной активности и внутри-брюшинном введении веществ наблюдали снижение активности клеток гиппокампа при действии кортекостерона и ее повышение при действии АКТГ (Pfaff et al., 1971; Michal, 1974), откуда следует, что при связывании кортекостерона ядрами клеток гиппокампа их электрическая активность подавляется.

Следует отметить, что кроме перечисленных биохимических факторов, во многих работах исследовалось размещение в гиппоной коре при этом наблюдаются нарушения тонкой структуры нейронов (Gambettl et al., 1968). К рассмотрению сдвигов нуклеопротеидного синтеза в гиппокампе мы еще вернемся в связи с вопросами обучения и памяти.

Возможно, что с особенностями рибонуклеопротеидиого обмена в гиппокампе связана еще одна его своеобразная биохимическая характеристика. В работах Мак Ивена с сотрудниками (Мс Ewen et al, 1969; Мс Ewen, Weiss, 1970) -была обнаружена способность ядер пирамид гиппокампе связывать меченый кортекостерон; позднее это было подтверждено другими исследователями (Kinzley, 1972). Кроме гиппокампа подобное явление наблюдается в амигдале и коре больших полушарий, но значительно меньше оно выражено в гипоталамусе и преоптической области (Мс Ewen, Wallach, 1973). Связывание кортикостерона в гиппокампе было больше выражено в полях СА,\_|( чем в CAi-» (Gerlach, Mc Ewen, 1972). Предполагается, что связывание кортикостерона ядрами клеток приводит к дерепрессированию ДНК, ведущему к повышенному синтезу РНК и белка клеткой (Мс Ewen et al., 1969). Возможность влияния АКТГ, регулирующего уровень кортикостерона, на синтез РНК в нейронах была показана экспериментально (Jakoubek et al., 1972). Другие стероидные гормоны клетками гиппокамла не связываются.

Кортикостероиды оказывают тормозное влияние на поведение (Мс Ewen et al, 1969; Koranyi, Endroczi, 1970). АКТГ и кортнкостерсн влияют на «общий уровень беспокойства», который повышается при действии АКТГ и снижается при действии кортикостерона. Введение последнего значительно облегчает внутреннее торможение (Korenyi, Endroczi, 1970; Endroczi, Fekete, 1973; Bonus, 1974) и снижает устойчивость тэта-ритма в гиппокампе (Endroczi, Nykas, 1972), что интерпретируется как снижение ориентировочной активности. АКТГ, напротив, растормаживает угасшие реакции (Bohus et a!., 1970; Endroczi et al., 1970). Эти вещества оказывают существенное влияние на скорость обучения и память {Bchus et al., 1970; Endroczi, Nikas, 1971; Horn, 1971).

Однако влияний АКТГ на клетки гиппокампа при ионофоретическом введении обнаружено не было (Steiner et al., 1969), а при внутрнбрюшинном введении кортизола, снижающего уровень кортикостерона плазмы, отмечалось лишь неспецифическое повышение активности нейронов гиппокампа, более слабое, чем в других областях мозга (Dafny et al., 1973). Другие авторы при регистрации множественной нейронной активности и внутрибрюшинном введении веществ наблюдали снижение активности клеток гиппокампа при действии кортекостерона и ее повышение при действии АКТГ (Pfaff et al., 1971; Michal, 1974), откуда следует, что при связывании кортекостерона ядрами клеток гиппокампа их электрическая активность подавляется.

Следует отметить, что кроме перечисленных биохимических факторов, во многих работах исследовалось размещение в гиппокампе различных гликолитнческих и окислительных ферментов: аденозннтрифосфатазы, сукцинатдегидрогеназы, кислой фосфатазы, лактат- и малеатдегидрогеназы, тетразолредуктазы и др.

Распределение этих ферментов также отражает морфологическую стратификацию гиппокампа н соответствует его делению по полям. Различные ферменты обнаруживают максимумы активности в разных полях и слоях гиппокампа и зубчатой фасции, но в большинстве случаев границы зон с различной выраженностью ферментов совпадают с морфологическими подразделениями структуры.

\* \* \*

Анализ биохимических характеристик гиппокампа выявляет ряд своеобразных черт этой структуры, которые могут быть использованы для потеков новых методических подходов к исследованию ее физиологических функции (см., например, Мс Lardy, 1970b; Segal, 1972). В ряде случаев они подтверждают и уточняют структурную дифференциацию гиппокампа, выявленную морфологами, и дают дополнительные критерии при оценке приходящих путей и внутренних связей между нейронами. Основные факты, имеющиеся в настоящее время, можно резюмировать следующим образом.

1. Ни одно из известных химических веществ медиаторного действия не выявляется в основных клеточных элементах гиппокампа. Во всяком случае, медиаторами пирамид и гранул не являются ацетилхолнн, норадреналин, допамин, серотонин и ГАМК. Высказываемые предположения о природе медиаторов {глутамат, гистамин?) не имеют экспериментального подтверждения.

2. В отношении клеток зубчатой фасции достоверно показано, что их гигантские синапсы на пирамидах СА1-4 гиппокампа содержат цинк, по-видимому участвующий в механизме синаптической передачи (связь с синаптическими везикулами). Однако остается неизвестным характер соединения, в которое он входит, л его функциональная роль.

3. Более определенные данные существуют в отношении короткоаксонных полиморфных элементов гиппокампа и зубчатой фасции. Их медиатором, видимо, является ГАМК, что подтверждает мнение о тормозном характере действия этих нейронов. Сами они являются холиноцептивными элементами, что, учитывая нехолинзргичность пирамид и гранул, приводит к необходимости признания окончания на них системы внешних афферентов (по-видимому, в основном от септума, см. ниже). Это не исключает, конечно, возможности окончания на них возвратных кол-латералей клеток гиппокампа и зубчатой фасции с иным синаптическим медиатором.

4. Хотя химическая природа медиаторов нейронов различных полей гиппокампа, а также зубчатой фасции в равной мере неизвестна, их дифференциальная чувствительность к различным-фармакологическим веществам и патологическим факторам позволяет предполагать, что речь может идти о нескольких различных, пока неизвестных, медиаторах.

5. Гистохимические методы не выявляют реакций, связанных с местами окончания кортикальных афферентов гиппокампа. Медиатор этих путей также остается неизвестным.

6. Выявляется широкая химическая гетерогенность путей, входящих со стороны септума, которая соответствует известной гетерохимичности восходящего медиального переднемозгового пучка (MFB). Среди этих афферентов выявляются холин-, серотсннн- и норадреналин-эргические компоненты. Функциональное значение этих компонентов, по-видимому, различно, что зависит не только от разной природы их медиаторов, но и от принципиального различия их размещения в гиппокампе —локально разграниченного для холинэргических систем и относительно диффузного для моноаминэргическнх.

7. Пирамиды гиппокампа имеют очень высокий уровень нуклеинового и белкового обмена, что, вероятно, связано с их предполагаемой тетраплоидностыо. Ядра пирамидных нейронов обладают уникальной способностью связывать кортнкостерон.

8. По большинству нейрохимических показателей поля СА2-4 (regio inferior) обнаруживают более высокий уровень активности, чем поля CA1-2 (regio superior). В полях СА2-4 выше уровень ацетнлхолинэстеразы, больше моноаминэргических волокон, выше уровень синтеза РНК и белка и активность ряда окислительных и тликолитическнх ферментов. По-видимому, функционирование нейронов поля СА, может быть более дифференцированным и локальным, а нейроны CA3\_4 выполняют какую-то более глобальную и интенсивную функцию, требующую высокого уровня биохимической активности.

## Глава 4 О НЕКОТОРЫХ ДИНАМИЧЕСКИХ АСПЕКТАХ МОРФОЛОГИИ ЛИМБИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

Морфология мозга и отдельных его структур обычно интере­сует физиолога не столько сама по себе, сколько как один из путей более глубокого и точного проникновения в функции мозга. Конечно, представление о том, что достаточно полностью выявить и описать морфологию и связи какой-либо структуры для пони­мания того, как она работает, наивно, но несомненно, что без достаточно полного учета этих данных можно прийти к ложным выводам, ибо, как указывает Сперрн (Sperry, 1964)), функции мозга кристаллизируются в его структуре. Сложная и запутан­ная морфология лимбичесхой системы» не связанной непосредст­венно ни с афферентными, ни с эфферентными системами мозга, не дает оснований для простых и однозначных функциональных интерпретаций. Обычно справедливо считают, что морфофункциональные особенности, с трудом поддающиеся расшифровке в завершенной, высокоразвитой форме, легче проанализировать, наблюдая их становление в процессе видового и индивидуального развития. В случае лимбической системы и этот подход дает основания для диаметрально противоположных функциональных интерпретаций, поскольку и в этом случае предвзятые концепции могут накладывать отпечаток на истолкование морфологических фактов. Тем не менее необходимо рассмотреть некоторые общие тенденции в фило- и онтогенезе гиппокампа и прочих лимбиче­ских структур, показывающие своеобразие их положения н мозге.

### Тенденция филогенетического развития

В отношении лимбических структур широко известно, что они относятся к числу «древних» образований мозга. Эта древность зачастую считается неопровержимым аргументом в пользу пред­ставлений о «низших», вегетативно-гуморальных функциях зтих образований. Однако древность лимбических образований отно­сительна, а смысл их раннего возникновения весьма сложен для оценки.

Одни из исследователей, приписывающие лимбической систе­ме высшие функции адаптивного поведения, обучения, памяти| склонны к переоценке ее «молодости». Так, Крикхауз пишете «Наиболее развитые из существующих рептилий имеют лишь-незначительный гиппокамп, или вовсе не имеют его н форннкса, обладают лишь слабодифференцированными маммиллярными телами, МТТ у них не идентифицируется, а передний таламус не существует или лишь слабо развит» (Krieckhause, 1971, стр. 1).

Напротив, А. И. Карамян (1972) считает, что гиппокамп представляет собою надстройку над гипоталамическнми образованиями, и подчеркивает, что примордиум гиппокампа (как и зачатки неокортикальных структур) существуют уже у круглоротых (минога). Однако диффузные скопления атипичных нейронных элементов, расположенные в стенке зачаточного полушария круглоротых и амфибий, с трудом аналогизируются с соответствующими структурами более высокоорганизованных животных.

Большинство исследователей считает, что возникновение истинного гиппокампа с его характерными клеточными элементами происходит на стадии рептилий (Elliot Smith, I896; Herrick, 1910; Girgis, 1970; Гончарова, Давыдова, 1971, и др.). хотя у них действительно еще нет аналогов медиального маммиллярного ядра, маммилло-таламического тракта и передних ядер таламуса (Le Gros Clark, Meyer, 1950). Появление дифференцированной кортикальной пластинки связывают с принципиальным этапом эволюции позвоночных — переходом от водного существования к наземному. Это приводит к резкому усложнению среды существования, развитию дистантных рецепторов, усложнению двигательной сферы. Усложнение условий существования должно было предъявлять высокие требования к адаптивным способностям организмов и требовать перехода от поведения на основе опыта вида к поведению на основе опыта индивида.

Вряд ли можно утверждать, что черепаха или ящерица обладает более «эмоциональным» поведением, чем лягушка или минога, в связи с появлением у них гиппокампа, но они безусловно обладают более выраженной способностью к обучению. Об этом говорят как эксперименты, так и наблюдения зоологов (Блом-берг, 1968), На основании зволюцнонно-морфологнческих данных. Херрик (Herrick, 1933) пришел к предположению о «неспецифическом» действии лимбической системы, влияющей на поведение в целом, способность к обучению и запоминанию. Упрощение условий существования и поведения, напротив, приводит к резкой редукции гнппокампа: например, у домашних свиней по сравнению с дикими гиппокамп и знторинальная кора меньше на 40—43%, хотя другие структуры различаются значительно меньше (Kruska, Stephan, 1973).

У рептилий закладка гиппокампа располагается на передне-медиальной поверхности полушария и представляет собою линейную структуру, где в один ряд расположены пирамидные нейроны (дорсальная часть) в гранулярные клетки (медиальная. часть) зубчатой фасции (см. обзор: Гончарова, Давыдова, 1971).

Такой план строения частично сохраняется и у примитивных бесаллозальных млекопитающих — однопроходных и сумчатых (El-Hot Smith, 1896). Б дальнейшем развивающийся неопаллиум и, в частности, его комиссура — мозолистое тело — оттесняют сулракаллозальную часть гиппокампа, превращая ее в рудиментар­ный Museum griseum. При дальнейшем росте мозолистого тела дорсальный перегиб становится также дистрофичным, превраща­ясь в lasciola cinerea и g. fasciolaris приматов (White, 1966).

Однако инволюция отдельных частей гиппокампа компенси­руется прогрессивным развитием оставшейся части, которая уве­личивается настолько, что человек обладает относительно а абсолютно самым большим гиппокампом (М. Rose, 1935). Розе считает, что число областей, выделяемых по цитоархитектониче­ским показателям в гиппокампе и энторинальной коре, у челове­ка выше, чем у обезьяны. Гиппокампову извилину он рассматри­вает не как рудиментарный, а как специфически человеческий орган, что подтверждают и другие авторы (Kappers et al., 1936).

К числу структур, увеличивающихся в филогенетическом ря­ду, относятся и ядра септума (Andy, Stephan, 1963, 1966). В це­лом прогрессивный характер эволюционных изменений гиппокам­па и связанных с ним структур не оставляет сомнений у морфо­логов (Srodal, 1947; Powell et al., 1957; Girgis, 1970; и др.). Это особенно отчетливо выступает при подсчете числа волокон в раз­личных комиссуральных и проекционных волокнистых системах гиппокампа. Общее число волокон в вентральном псалтериуме равно 365 500 у крысы, 325 700 —у кролика и 1191 000 —у кошки (Andersen, 1960c). Такие же данные получены и для нисходящих волокон форникса. Эта величина для верхней части форкикса у крысы равна примерно 40000, для кролика и кошки — околс 200 тыс. (Powell et al., 1957), у обезьяны — 500 тыс. (Simpson, 1952), а у человека — 2700 тыс. (Daitz, 1953).

Таким образом, в филогенезе возрастает число волокон в форниксе, причем основной количественный скачок происходит на уровне обезьяна—человек, где число волокон форникса увеличивается в 5 раз. Для сравнения следует иметь в виду, что число волокон в пирамидном тракте на этом же рубеже только удваи­вается (Gas'aut, Lammers, I961). Из числа этих волокон форник­са все большая доля входит в маммнллярные тела, не теряясь по дороге в гипоталамусе и не проходя в стволовую ретикулярную формацию. У крысы, кролика и кошки до миммиллярных тел до­ходит только треть волокон форникса, у обезьяны—меньше поло­вины, а у человека — больше половины (Powell et al., 19§7). В макмиллярных телах латеральные ядра не претерпевают осо­бых эволюционных изменений и сохраняют относительно посто­янный объем. В отличие от этого медиальные маммнллярные яд­ра, где в основном заканчиваются волокна форникса, бурно эволюционируют (J. i^ose, 1939). Число клеток в' этом ядре (еще не разделяющемся у грызунов на парное образование) у крысы равно 35 тыс., для кролнка, кошки и макаки оно колеблется между 80 н 100 тыс., у человека же оно содержит 390 тыс. клеток, т. е. б 4—5 раз больше, чем у основной группы животных, дости­гая наибольшей не только абсолютной, но и относительной вели­чины н наивысшей степени дифференциации (Le Gros Clark, 1938).

Существенно, что параллельно происходит редукция тегменто-маммиллярных связей. Они хорошо развиты у крысы и кролн­ка, уменьшаются у кошки и относительно малы у приматов (Guillery, 1955). Отношение числа афферентов маммиллнрных тел в форниксе к числу афферентов в ножке маммиллярных тел равно 2 : 1 для кролика и 3: 1 для кошки. Эти данные указывают на прогрессивное развитие гиппокампо-маммиллярных связей при относительной регрессии связей к МТ от ретикулярной фор­мации среднего мозга.

Такое же прогрессивное развитие характерно для маммилло-таламнческого тракта. Число волокон в нем меняется следующим образом: 25 тыс. у крысы, 80—100 тыс. у кролика, кошки и мака­ки, 550 тыс. у человека (Powell et al., 1957), т. е. опять на уровне обезьяна — человек происходит увеличение МТТ в 5 раз. Ядра переднего таламуса обнаруживают дифференцированное разви­тие. Антеродорсальное ядро таламуса претерпевает регрессию, и у приматов {особенно у человека) это ядро очень мало и днффузно. Редукции у приматов подвергается и антеромедиальное ядро (Sheps, 1945; Toncray, Krieg, 1946; Rose, Woolsey, 1947; Nimi, Kuwahara, 1973), но основной адресат МТТ и источник афферен­тов к задней цингулярной коре — антеровентральное ядро — про­грессивно развивается. Суммарное число всех клеток переднего таламуса равно 64 тыс. у крысы, 130—145 тыс- у кролика, кошки н макаки и 680 тыс. (без включения рудимента антеродорсального ядра) у человека (Powell et al., 1957). Существенно, что в эво­люции весь таламус прогрессивно возрастает по сравнению с гипоталамусом — отношение их объемов равно 2,5 у грызунов, 3,7 у хищных и 5,0 у человека (J. Rose, I939). Однако при этом от орангутана к человеку объем всего таламуса лишь удваива­ется, а объем антеровентрального ядра утраивается.

Эти особенности развития ядер таламуса отражаются и в эво­люции их проекционных зон в лимбической коре, где ретросплениальная область (проекция п. AD), хорошо развитая у кролика и кошки, оказывается редуцированной у приматов, а задняя цингулярная кора (поле 23, проекция п. AV) обнаруживает очень высокую днфференцнровку и прогрессивное развитие по сравнению с ретросплениальной (поле 29) и передней лимбиче­ской (поле 24^ корой (М. Rose, 1935; Rose, Woolsey, 1947; Фили­монов, 1949; Замбржицкий, 1959). В сравнительном исследова­нии лимбической коры крысы, кошки и собаки было показано, что у более высокоорганизованных животных лимбическая кора приобретает черты, свойственные неокортексу, в то время как у крысы она ближе по строению к палеокортексу (Айрапетьянц, Сотниченко, 1967).

Таким образом, нет никакого сомнения, что система гиппокамп —форникс — медиальное маммиллярное ядро —маммилло-таламический тракт — антеровентральное ядро таламуса — цингулярная кора (особенно задняя) является прогрессивно разви­вающейся в количественном и качественном отношениях в ряду млекопитающих, причем особенно значительный скачок в разви­тии этой системы происходит при переходе от обезьяны к чело­веку. На этом основании морфологи (Kappers et al., 1936; Вго-dall, 1947; Le Gros Clark, Meyer, 1950; Powell et al., 1557} и фи­зиологи (Krieckhaus, 1967; Passouant, Cadillhac, 1962b; Mc Lean et al., 1958, и др.) неоднократно указывали, что, хотя функция этих образований неясна, вряд ли можно сомневаться, что это важная ассоциативная и ннтегративная система, значение кото­рой повышается в ряду млекопитающих и достигает максималь­ной выраженности у человека. Существенное количественное возрастание структуры вместе с усложнением нейронной органи­зации может лежать в основе не только количественного роста значения функции, но и ее принципиальной перестройки. Напом­ним в связи с этим, что драматические последствия поражения гнппокампа у человека выделяются клиницистами наряду с на­рушениями речи как специфическая особенность человеческого мозга (Drewe et al., 1970). К рассмотрению последнего вопроса мы вернемся ниже.

### Неокортекс к лимбическая система

Разбирая афферентные связи гнппокампа, мы касались част­ных вопросов морфологии кортико-гиппокампальчых отношений, топографии и характера окончания этих путей- Однако один из аспектов этой проблемы заставляет нас рассмотреть некоторые морфологические работы в связи с той прогрессивной тенденцией филогенетического развития лимбической системы, которая была рассмотрена в предыдущем разделе.

Проекции от конвекситальной поверхности неокортекса к лимбической коре, а от нее к гиппокампу весьма значительны. При этом в ходе эволюции неокортикальные выходы к лимбическим структурам постоянно смещаются к «высшим» для данного уров­ня развития мозга интегративным зонам. У кошки основные кор­тикальные афференты к лимбнческим структурам идут от вто­ричных ассоциативных зон, а у приматов — от третичных зон больших полушарий. Наиболее тщательное исследование неокортнкальных проекций к лимбическнм структурам дано в работах на приматах (Nauta, 1964, 1966, 1971; Pandya, Vignolo, 1369, 1971; Pandya et al., 1969; Pandya, Xuypers, 1969; .'ones, Powell, 1970; Hoesen et ai., 1972).

Еще в 1964 г. Наута показал, что в лобном отделе полушарий, в области средней трети sulcus principalis, начинаются волокна, которые идут в цингулярную, ретросплениальную и пресубикулярную кору. Одновременно были показаны связи орбитофроитальной коры к этим областям {Schneider et al., 1963). Изучение эфферентных кортнко-кортикальных связей лобных отделов по­казало, что они идут к передневисочной, нижнетеменной и лимби­ческой (цингулярной и парагиппокампальной) коре. Фронтолимбический путь представлен компактным пучком волокон, следую­щих в белом веществе цингулярной коры вплоть до пресубикулюма (Nauta, 1971; Butters et al, 1972). Связи к лимбической {цингулярной и ретросплениальной) коре были прослежены так­же от области аркуатной борозды (Pandya, Vignolo, 1971) н прореальной извилины (Ахметелашвили, Иоселиани, 1973; Vonei-da, Royce, 1974). Были обнаружены связи к лимбической коре от ассоциативной слуховой области (Adey, Meyer, 1952; Pandya et al., 1969), а также от высшей ассоциативной области задней по­ловины полушария приматов — нижнетеменной доли (Pandya, Kuypers, I969; Pandya, Vignolo, 1969). Последняя проецируется в те же области (включая парагиппокампову извилину, т. е. энторинальную кору приматов), что и лобная кора. Связь ассоциа­тивных областей неокортекса с лимбической корой является настолько постоянной, что она используется как один из критериев причисления области к числу ассоциативных (см. Pandya, Vignolo, 1971).

Наиболее подробно и систематически связи конвекситального неокортекса с лимбической системой были рассмотрены Джон­сом и Пауэллом (Jones, Powell, 1970). Ими была прослежена последовательная иерархическая конструкция неокортекса. Каж­дая первичная сенсорная область проецируется на вторичную («локальную») область в той же доле и одновременно в соответ­ствующее премоторное поле лобной доли. Фронтальные проекции реципрокными связями соединены с локальными проекциями, но обратных связей к первичным проекционным полям нет. Каждое из вторичных полей посылает дальнейшие связи к следующему (третичному) «локальному» полю и к новому премоторному полю. По-видимому, на этом уровне происходит нарушение топо­графического представительства чувствительности, характерно­го для более ранних этапов этих проекций. На этом уровне пре­кращаются их непосредственные связи с моторной или премоторной корой, и на следующем этапе происходит конвергенция всех трех сенсорных систем. Зонами финальной конвергенции являют­ся сзади верхние две трети верхней височной извилины и нижне­теменная область, а спереди — аркуатная борозда, фронтоорбитальная кора н лобные полюса. Эти области тесно взаимосвяза­ны двусторонними ассоциативными путями. Третьи уровни «локальных» проекций (т. е. поле 7 в соматосенсорной области, поле 21 б зрительной и поле 22 в слуховой) посылают волокна в цингулярную кору (поля 23, 24 и 25) и к парагиппокамповой из­вилине (поле 28); к последней подходят также зрительные проек­ции от более раннего этапа переключения проекций зрительной коры (поле 2С). Эти неокортико-лимбические проекции от еще раздельных сенсорных представительств дублируются связями, выходящими на переднюю лимбическую кору и парагиппокампову извилину от передней и задней высших областей конверген­ции всех трех модальностей. Таким образом, как заключают ав­торы, проекции в лимбическую систему осуществляются непо­средственно до и сразу же после внутри кортикальной конвер­генции трех основных сенсорных систем.

Связи цннгулярной коры с гиппокамном морфологическими исследованиями последнего времени поставлены под сомнение (Domesick, 1969; Сотниченко, 1970), однако наличие мощного пути от энторинальной коры является безоговорочно доказанным. Влияния практически всех областей неокортекса (за исключени­ем первичных) на знторинальную кору и гиппокамп были под­тверждены и методами стрихлинной нейронографни (Мс Lean, Pribram, 1953; Pribram, Mc Lean, 1953).

Почему же широчайшая информация от непервичных областей переднего и заднего нео­кортекса стекает в узкую воронку гиппокампа?

Каково бы ни было функциональное значение этих связей, интерпретация функций лимбической системы должна прово­диться с учетом того факта, что в процессе эволюции лимбическая кора, гиппокамп, а также непосредственно связанные структуры получают связи от высших и прогрессивно развиваю­щихся областей неокортекса. Этот факт плохо вяжется с идеей «висцерального моэга» и прочими представлениями о примитив­ности функций лимбической системы.

На основании своих данных о связи лобной коры с лимбическими и гипоталамическими структурами, а также существующих представлений о связи лнмбики с висцеро-эмоциональнымн функциями и некоторых особенностях лобного синдрома Наута (Nauta, 197I) выдвигает предположение, что именно лобная кора является основным модулятором и триггером лимбической активности. Через зти связи, по его мнению, происходит интег­рация сомато-моторных и висцерально-эндокринных взаимодей­ствий; последние необходимо фиксировать, чтобы осуществлять те формы деятельности, которые нарушаются при лобном синдро­ме: планирование действие предвидение последствий, измене­ние поведения в соответствии с ситуацией, удержание внутрен­ней инструкции а т. д. Однако факт наличия не менее обширной связи с лимбическими структурами не только высших передних, но и высших задних отделов неокортекса, говорит об известной ограниченности такого суждения.

Джонс и Пауэлл (Jones, Powell, 1970), учитывая этот факт, по-иному подходят к анализу гипотетического значения связей высших отделов коры с лимбической системой. Исходя из традиционного представления о том, что заднне проекции связаны с гвозисом, а передняя часть полушария—с праксисом, они указывают, что задняя область конвергенции, проецирующаяся на лимбику, является гомологом тех областей у человека, кото­рые связаны с наиболее драматическими проявлениями агно­зий, а также (при поражении на доминантной стороне) наруше­ний речи. Аналогично этому область конвергенции у обезьян в аркуатной и орбитальной зонах может быть гомологом полей 44. 45 и 47, которые на доминантной стороне включают область Брока.

Таким образом, с лимбической системой связаны области с высшими функциями, у человека — со специфическими рече­выми функциями. Джонс и Пауэлл цитируют расюту Гешвинда (Geshwtad, 1965), который считает, что повреждение соответст­вующей ассоциативной зоны может специфически разъединить гиппокамп с представительством определенной модальности и вызвать дефект памяти в отношении только этой модальности. Отъединение гиппокампа от конвергентных зон соответственно может привести к общим (надмодальным) нарушениям памяти.

К аналогичному заключению на основании анализа связей к энторнальной коре пришли Ван Хозен с сотрудниками (Hcesen et al^, 1972). Они пишут: «Энторинальная кора является конечным кортикальным звеном между сенсорными системами неокортекса, с одной стороны, и гиппокампом и зубчатой фасци­ей — с другой. Это поддерживает предположение, что мультимодалькая, а не модально-специфическая информация поступа­ет в энторинальиую кору... Поразительные нарушения памяти, наблюдающиеся после повреждения этих областей мозга, воз­можно, становятся более понятными, если учесть, что сенсорная информация, поступающая в них, видимо, является в высшей степени тонко обработанной» (стр. 1472—1473).

По-видимому, задние ассоциативные и конвергентные обла­сти действительно связаны с гнозисом, т. е. с «объективным» приемом внешней информации, ее синтезом, анализом и хранением, а передние премоторные и префронтальиые' области — не только с праксисом, но и с «субъективным» в широком смысле слова отношением к получаемой внешней информации, к своим действиям и их результатам, включающим мотивационно-эмоциональное звено. В этом случае переднюю кору можно считать хранилищем «субъективной» «эмоциональной» информации, в такой же мере, в какой заднюю кору — хранилищем «объектив­ной» информации. Вероятно, двусторонняя связь этих областей с лимбической системой необходима для нормального функцио­нирования системы фиксации нового опыта и воспроизведения старого. Если лимбическая система действительно участвует в регистрации информации, как мы попытаемся показать далее, любой опыт (объективный или субъективный) и любая информа­ция (от внешней или внутренней среды) должны поступать в зту систему. Это и может быть решением пресловутого вопроса о роли лимбики в мотивации и эмоциях, —без нее они не фикси­руются в памяти, как любая другая ферма информации.

### Некоторые особенности онтогенеза

Ряд авторов, занимавшихся детальным анализом онтогене­тического развития гиппокамповой формации, указывает на не­соответствие между ранним филогенетический и поздним индивидуальным развитием этой структуры. Можно сказать, что данные онтогенеза гиппокампа согласуются скорее с прогрессив­ным развитием структур основного лимбического круга в фило­генезе 'позвоночных, чем с их давним появлением.

Наиболее систематическое исследование онтогенеза гиппокампа было проведено на грызунах в работах Альтмана, Даса к Энджвайна. Они использовали методику пренатального или раннего достнатального введения меченого тимидина, который в пролиферативной стадии нейробластов включается в состав хро­мосомной ДИК. Нейробласты, проходящие деление в другие сро­ки или уже мигрировавшие из центра гермияацки, при этом не метятся. Таким образом, метод позволяет выявить, в какие сро­ки дифференцируются нейроны, составляющие различные уча­стки мозга.

Исследования Энджвайна (Angevine, Sidman, 1962; Angevine, 1963—1&65) показали, что формирование лимбической коры и субикулярвой области у мыши начинается на i 1-й день эмбрио­нального развития и идет по общему принципу формирования корковых структур в направлении «изнутри наружу» (т, е. первыми закладываются наиболее глубокие слои). Ретросплениалькая и экторинальная кора, парасубикулюм и субикулюм заканчивают период формирования (т. е. в них прекращается миграция нейробластов) к 15-му эмбриональному дню. Конвекситальный неокортекс также начинает формироваться на 11-й эмбриональный день, но процесс идет более медленно, достигая пика на 13—15-й день, и прекращается незадолго до рождения. Основные клеточные элементы гиппокамповой формации образу­ются позднее клеток конвекситальной коры (Angevine, Sidman, 1962). Пирамиды полей CA1 и СА2 продолжают возникать до момента рождения (19-й день эмбрионального развития}, причем поле СА2 опережает по быстроте формирования поле СА1 (Acgevlne, 1963). Появление новых нейронов в гиппокампе кро­лика в последние два дня перед рождением отмечено также И. П. Цветковой (3969). Ею описано резкое увеличение ядер клеток в этот период, что может объясняться возникновением полиплоидности.

Однако наиболее поздним развитием обладает зубчатая фас­ция, развивающаяся в отличие от других областей «снаружи внутрь» и частично формирующаяся за счет миграции нейробластов из пролифератявной области в str. oriens гиппокампа, а частично за счет пролиферации глубоких нейробластов в са­мом гранулярном слое. Даже у зрелорождающихся животных — морская свинка — формирование зубчатой фасции идет в зна­чительной мере постиатально (Altman, Das, 1962), а у незрело-рождающихся животных она практически вся формируется после рождения (Крылов, Кочегарова, 1974; MereS, Lodin, 1974). По данным Альтмана (Altman, Das, 1965; Altman, 1966a, b, 1970), щренатально сформированный слой гранул составляет не более 10—15%; от рождения до 3 месяцев число гранулярных клеток у крыс возрастает в 6 раз (Altman, Das, 1965). Миграция гранул через гиппокамп начинается в то (время, когда еще идет формирование поля СА,. Эйнджвайн предполагает, что миграция гранулярных (клеток через слой пирамид СА, имеет функцио­нальное значение для формирования синаптических контактов между ними, происходящих в результате воздействий пира­мид.

Возможно, также, что стимулом для дифференциации гра­нулярных клеток зубчатой фасции являются волокна от энторинальной коры, «последовательно входящие в ее краевую пластинку (Stenslaas, 1968; La Vail, Wolf, 1973).

Другие структуры основного лимбического круга образуются несколько раньше, хотя также относительно поздно. большин­ство ядер переднего гипоталамуса формируется на 12—13-й день эмбрионального развития. Маммиллярные тела представ­ляют собою исключение, поскольку их формирование приходит­ся «а 15—16-й день (Angevine, 1970a). Передние ядра таламуса образуются у мыши между 12— 14sm днем, а у кролика между 15—I8-W днем эмбрионального развития (Fernandez, 196Э; Ange­vine 2970b), причем формирование антеродорсального и антеровентрального ядер идет с 15-го по 18-й день, а антеромедиальное целиком формируется лишь на 17—18-й день. У кролика нейроны лимбической коры образуются между 15-м и 25-м дня­ми внутриутробного развития, с пиком 'на 17—18-й день, совпа­дающим с пиком формирования нейронов переднего таламуса; особых различий во времени формирования передней и задней лимбической коры, no-вндимому, нет (Fernandez, 1969). Форми­рование септума также происходит довольно поздно (Sidman, Angevine, 1962; 3auchot, Guerstein, 1971; Creps, Angevine, 1971; Creps, 1974) и три этом дифференцированно для различных ядер. Формирование медиального и септофимбриального ядер начинается на 11-й день (до гнлпокампа и зубчатой фасции) а заканчивается до 15-го эмбрионального дня. Образование ней­ронов латерального ядра начинается на 12-й день и достигает пика -на 13-й и на 17-й день, когда формируются пирамнды гиппокампа. Это дифференцированное развитие медиального и латеральвого ядер септума может объясняться их различной степенью зависимости от афферентов гиппокамла, составляющих большинство для латерального ядра (Raisman, 1969).

Микроскопические исследования на грызунах подтвердили Данные о позднем созревании гиппокамповой формации. Так, у новорожденных крыс тела пирамид в гиппокампе овальны, гру­шевидны, веретенообразны, их характерная форма появляется лишь позднее. В ряде случаев отсутствуют базальные и апикаль­ные дендриты, ветвлений дендритов почти нет. Лишь в конце 1-й недели жизни апикальный дендрит подходит к str. moleculare и дает ветвления 3-го порядка. В это же время в поле CA3 ба­зальные дендриты выходят в str, oriens; в поле СА1, это происхо­дит позже, только в 1,5 недели. На 2-й неделе появляются ветв­ления 4-го и 5-го порядка и в это же время появляются шипики. Стабилизация структуры (происходит к 4-й неделе постнатально-го развития (Engelhardt et al., 1967). В целом поле CA3 созре­вает раньше, чем СА1, но в основном, по мнению указанных ав­торов, развитие гип-покаипа идетиостнатально.

Аналогичные данные были получены в исследовании разви­тия аппарата Гольджи гиппокаммальных нейронов, который в regio inferior крысы начинает формироваться после рождения и заканчивается к 4—5-му тюстнатальному дню, в то время как в regio superior дифференцирование (Происходит лишь к 8—10-му дню. Клетки зубчатой фасции получают дифференцированный аппарат Гольджи лишь к 12—13-му дню, причем зрелые нейро­ны продолжают обнаруживаться вперемешку с незрелыми вплоть до 25-го постнатального дня (Dvorak, 1970). Синаптиче-ские контакты <в зубчатой фасции (у крыс) практически отсут­ствуют до 4-го постнатального дня, активный синантюгенез идет с 4-го по 11-й день и прекращается также на 25-й день (Cram et al., 1973). Однако внутреннее развитие и усложнение синапти-ческих контактов продолжается и «после этого срока, в частно­сти, происходит формирование шипикового аппарата, который на 25-й день лишь в очень редких случаях обнаруживается в Шипиках (Cotman et al,, 1973).

Примерно в это же «время (к 20-му дню у незрелорождаю-гцихся животных) появляется цинк в системе зубчатая фас­ция—мшистые волокна (Fleischauer, 1959; Crawford, Connor, 1972), Активность неопецифической и специфической холинэстеразы в гиппокампе (у кроликов) также нарастает постепенно к 12-му постнатальному дню, а характер распределения, свойственный зрелому мозгу, «приобретается еще позже, на 48-й день постнатального развития для неопецифической холинэстеразы (Wender, Kozik, 1970). Аналогичные данные для АХЗ пслучены на крысах (Mellgren, 1973b). Определение интенсивности ряда окислительных ферментов (NADPH-тетрааолредуктаза, сукцинат дегидрогеназа.и кислая фосфатаэа) в зубчатой фасции у кроликов и крыс «после рождения показало изменения их рас­пределения и концентрации, развивающиеся к 12—16-му дню, но с продолжающимся нарастанием дифференцированного распре­деления до 26—40^го дня (Das, Kreutzberg, IS67; Mellgren, 1973а). Оценка роста гиппокампа в целом показывает, что у мыши от рождения до взрослого состояния гиппокамп увеличи­вается в 6,5±Э,8 раз. Его рост (прекращается на 40-й день, как и рост неокортекса (Kretscnmann, Wingert, 1968).

По скорости развития лимбическая кора несколько обгоня­ет конвекситальный неокортекс, но у человека оформление цито-и миелсархитектоники еще не заканчивается к 7 годам (Цкнда, 1959; Чебаевская, 1972). Одним из наиболее поздно миелинизирующкхся путей мозга является маммилло-таламичеокий тракт; что резко контрастирует с маммилло-тегментальным трактом, который миелинизируется одним из нервных (His, !904; Cogge-shaH, 1964). Наиболее интенсивный рост волокон форникса идет в 3—7 лет, но увеличение его толщины и объема МТТ продолжа­емся в 7—9 лет и не достигает величин, характерных для взрослсго\_даже к 12 годам (Львович, 19736).

Приведенные морфологические и гистохимические данные подтверждаются электрофизиологическими исследованиями он­тогенеза гиппокампа, которые также позволяют оценить степень функциональной зрелости исследуемой структуры. У эрелорождающегося животного (морской свинки) электрическая актив­ность в гиппокампе возникает еще во «внутриутробном периоде (Stenberg, Vehaskari, 1959), но характерные для взрослого орга­низма особенности .появляются на 2—3-й неделе иостнатального развития (Никитина, Макарова, 1970). У кролика типичная для гиппокампа суммарная электрическая активность (с доми­нированием тэта-уитма) устанавливается « 3—4-й неделям (Дзидаишвили, Квирквелия, 1965; Никитина, Юсова, 19S5; IDhomson, 19S5; Фарбер, 1S69; Вавилова, 19726). У котят тэта-ритм в гигшохамше лоявляется в конце 1-го месяца и окончатель­но формируется к двум месяцам (Cadillhac et al., 1962).

Только к 3-й неделе снижаются до нормальной величины ла­тентные периоды вызванных потенциалов на афферентлое разд­ражение у кроликов (Дзидзишвили, Квирквелия, 1965; Thomson, 1965; Унгиадзе, 1971), Спайковая активность нейронов гиппокампа кролика существует уже яри рождении, но лишь на 16-й день спайки приобретают нормальную длительность. (Дзидзиш­вили, Квирквелия, 1966), нейроны легко деполяризуются и на­долго замолкают (Thomson, Laget, 1968; Дубровинская, 1970). Нейронные реакции на сенсорные раздражители, по данным од­них авторов, возникают лишь на 10—12-й день (Дзидзишвили, Квирквелия, 1Э66), а «по другим данным наблюдаются уже у новорожденного кролика, но не обладают способностью к дина­мическим изменениям — угашенню или восстановлению при из­менении раздражителя (Дубровинская, 1970).

Этим сведениям, полученным в основном на грызунах, про­тиворечат морфологические данные Пурпуры и Паппаса (Риг pura, Pappas, 1968), полученные на котятах. Как считают авторы, пирамиды и гранулы у котят хорошо развиты уже при рожде­нии, а к 3-му дню развита и вся дендритная система, которая в коре достигает такого развитая лишь на 7-й день. Единственное отличие заключается <& почти полном отсутствии аксосомаг-иче-ских синапсов, число которых резко -растет и -к концу недели увеличивается в 20 раз (Schwartz et ah, 1968). Однако и эти аз-торы указывают на замедленное созревание электрической ак­тивности— длительность спайка достигает нормы ко 2—3-й не­деле, как и у кроликов (Purpura et al., 1968). Таким образом, возможно, что расхождения морфологических данных Пурпура с сотрудниками с данными других авторов в известной мере за­висят от критериев примененных к оценке морфологической зре­лости. Альтмак {Altman, 1966b) утверждает, что во всяхом слу­чае, у котенка, в отличие от мыши и крысы, формирование но­вых перронов из нейробластов в гишпокампе происходит до вто­рого месяца, а у человека — до 20-го месяца.

Таким образом, пирамиды полей СА3 и CA1 и гранулярные клетки зубчатой фасции относятся к структурам мозга, разви­вающимся последними. Пытаясь объяснить этот факт, Альтман и Дас высказали предположение о его зависимости от того, что гиппокамп осуществляет функции, которые еще мегрелы у ново­рожденного животного, например, половые (Altaian, Das, 1S6S). Однако формирование ядер гипоталамуса, связанных с этими функциями, заканчивается достаточно рано, а неокортекс также отстает по онтогенетическому развитию. Позднее Альтман при­шел к другому возможному объяснению позднего развития гиппокампа, в частности зубчатой фасции. Наблюдая ход нейрогенеза у животных с «обогащенным» и «обедненным» опытом, он обнаружил ускоренное (новообразование клеток зубчаток фас­ции в первом случае. Он полагает, что гранулярные клетки, воз­можно, являются пластическими элементами нервней системы и для их развития необходимо активное взаимодействие организма с окружающей средой (Altman, 1972). К выводу о раз­витии зубчатой фасции под влиянием постнатального опыта при­ходят н другие авторы (Cotman et al., 1973). Следует подчерк­нуть, что период завершения структурного в биохимического оформления гиппокампа совпадает для незрелорождающихся животных совпадает с критическим периодом поснатального онтогенеза — временем перехода х активным контактам организма к среды ч включения всех дистантных анализаторов (НихЕтина, Юссва, 1965).

У крыс до 18—21-ro дня наблюдается нормальная кратко­временная память, не полностью отсутствует долговременное хранение следов (Campbell, Spear, 1972). -

Эйкджвайн (Angavine, 19о5) указывает, что зозднвй онтоге­нез СА|„ CAi и фасции, образующих через посредство коллатера-лей Шаффера н мшнетых волокон единую функциональную си схему, может стоять в связи с поразительным прогрессивным развктием этой системы в филогенезе млекопитающих.

Особенности онтогенетического развития гиппокампа и свя­занных с ним структур позволяют еще раз подчеркнуть, что эти структуры отнюдь не являются регрессирующими, что их разви­тие идет параллельно с высшими неокортикальными отделами и требует, «по-видимому, «контакта с внешней средой для своего за­вершения. Вместе с тем эти данные вновь показывают функцио­нальную дифференциацию «в «пределах гиппокампа и выявляют особую роль зубчатой фасции.

\* \* \*

В этом разделе мы отнюдь не пытались дать исчерпывающее изложение фило- н отногенеза лимбическсй системы или ее свя­зей с неохортексом полушарий. Задача заключалась лишь в том, чтобы подчеркнуть особые динамические тенденции в развитии гиппокамла и связанных с ним структур, которые заставляют с осторожностью отнестись к «некоторым традиционным представ­лениям о функциях этих образований мозга. Они не позволяют, в частности, легко принимать утверждения о «-низших» функци­ях гиппокампа на том основании, что это—наиболее древний, и следовательно, примитивный и слабоэволюционируюшнй отдел мозга. Скорее следует утверждать, что это — специализирован­ный отдел, оформление которого в фмло- и онтогенезе совпада­ет с переломными моментами развития, когда внешняя среда начинает (предъявлять особые требования я организму.

1. Гиппокамп и связанные с ним структуры основного лимбического круга погрессивно развиваются в ходе филогенетиче­ской эволюции, причем основной количественный и качествен­ный скачок происходит на этапе обезьяна — человек.

2. На всем протяжении эволюции гиппокамп и лимбическая кора получают афферентные пути от высших для данного уров­ня развития неокортикальных областей. У приматов эти пути представлены связями от ассоциативных зон анализаторов и от высших конвергентных областей передней н задней части полу­шарий.

3. Гиппокамп и особенно зубчатая фасция обнаруживают позднее развитее в онтогенезе. Морфологическое оформление структур совпадает по времени с периодом перехода органиэма к активному контакту с окружающей средой.

## Глава 5 КРИТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ О СВЯЗИ ГИППОКАМПА С ВИСЦЕРАЛЬНЫМИ РЕАКЦИЯМИ, ПОТРЕБНОСТЯМИ, МОТИВАЦИЕЙ, ЭМОЦИЯМИ

Теперь, суммировав имеющиеся данные относительно струк­турных и биохимических особенностей гиппокампа, мы можем приступить к анализу весьма сложного и неясного вопроса о его функциях. Как мы уже указывали, разнообразие теоретических представлений в этой области необычайно велико. Мы начнем с анализа одного класса представлений, объединяемых рассмот­рением гиппокампа и связанных с ним структур как системы, непосредственно участвующей в организации низших висцераль­ных функций, базовых потребностей, влечений и специфических эмоциональных проявлений, С точки зрения этих концепций гиппокамп предстает как единый функциональный комплекс с гипоталамическнми образованиями и отличается от них лишь второ­степенными деталями регуляции тех или иных конкретных вис­церально-соматических функций. Эта концепция получила весь­ма широкое распространение. В настоящее время описания гип­покампа часто начинают стандартной фразой: «Известно, что лимбическая система (или гиппокамп) участвует в организации эмоций (или мотивации, или висцеральных реакций)». Откуда это известно? И действительно ли известно?

### Истоки представлений об эмоционально-висцеральных функциях лимбической системы

Сложность строения, особенности расположения и трудность выявления функций с первых же шагов исследования сделали лимбическую систему ареной различных спекуляций. Мы не со­бираемся заниматься детальным разбором «ринэнцефалическсй» гипотезы лимбической системы, которая не выдержала проверки временем. Кахаль (Cajal, 1B86) писал, что если к гиппокампу и подходят обонятельные волокна, то это —волокна от центров 3—4-го порядка, и гиппокамп поэтому следует рассматривать, как «что-то вроде области для обонятельных воспоминаний» (Cajal, 1955, стр. 178). Тем не менее более полувека спустя Брадал вновь был вынужден выступить против концепции ринэнцефалона с анатомическими фактами в рухах (Brodal, 1947). Свою статью он начал словами: «Ничто в науке не удерживается так прочно, как ничем не доказанные гипотезы» (стр. 179). Эта фраза неоднократно оправдывала себя по отношению к лимбической системе, исчерпывающая критика концепция «ринэнцефалона» представлена б обзоре Гирнса (Girgis, I97C). 3 настоящее время сам этот термин почти перестал употребляться.

Возможно, однако, что именно предполагавшаяся особая связь гиппокампа с обонянием послужила одним из первоначаль­ных поводов для приписывания ему эмоциональных функций. Известно, что из всех видов внешней чувствительности, обоняние менее всего поддается категориальной классификации и прини­маемая им информация наиболее четко делится на «приятную» и «неприятную», т. е. связана с субъективной, эмоциональной оценкой воздействия. Анатомическая особенность обонятельного анализатора состоит, однако, не в его исключительной связи с лимбикой, а в уникальном отсутствии представительства в зад­ней половине полушарий (Jones, Powell, 1970). Равное предста­вительство всех без исключения сенсорных модальностей в гиппокампе в настоящее время является доказанным. При этом гиппокамп является «конечной станцией» для слуховой, зри­тельной, соматической и всех других видов чувствитель­ности (Le Gro8 Clark, 1952). «Возможно,— пишут Шнейдер и соавторы,— что эта область (гиццокамп — О. В.) является ассоциативной областью для импульсов от различных корковых зон, причем уровень и объем этой ассоциативной деятельности зависит от общего развития коры на любом уровне эволюции» (Schneider et al„ 1963, стр. 238). Что же касается обонятельной афферентации, то она безусловно на определенном филогенети­ческом этапе имела существенное значение для лимбической системы в связи с тем, что она была ведущей афферентацией, а для некоторых ее структур, имеющих значение в регуляции мотива­ции (амигдала), она сохранила свое значение и на высших эта­пах эволюции. Развитие других воспринимающих систем всегда включало и рост их связей с лимбической системой.

Вскоре на смену гипотезе «ринэнцефалона» появилась теория о роли лимбической системы в эмоциях, или о «висцеральном мозге». Начало этой теории положил еще Брока (Bгоса, 1877), выделивший «лимбическую долю» и попутно назвавший ее «lа partie brutale», в отличие от «la partie inteliectuelle»—коры -боль­ших полушарий. Окончательное же закрепление представлений о связи основных лимбических структур с эмоциями произошло после опубликования широко цитируемой статьи Пейпеца «Пред­полагаемый механизм эмоций» (Рарег, 1937). В этой статье Пейпец излагал анатомические представления о строении лимбичес­кой системы и, в частности, обращал особое внимание на связь гипоталамуса с лимбической корой через маммиллярные тела (что лишь формально правильно). Логика автора в общем сводиласъ к следующему: анатомический субстрат эмоций неизвес­тен, а для лимбической системы неизвестна функция; поэтому, нельзя ли предположить, что этой функцией и являются эмоции?

На основании этого Пейпец высказал предположение, что личность в эмоции локализована в третьем желудочке, а цингулирная извилина является «седалищем души» («seat of soul»}. Фактических подтверждений этой течки зрения было приведено два. Первое заключалось в том, что при поражении нервной си­стемы вирусом бешенства тельца Негри образуются в основном в гиппокампе и мозжечке; эмоциональные последствия этого за­болевания известны. Однако существует много патологических факторов и химических воздействий, избирательно поражающих гиппокамп, но вовсе не сопровождающихся изменениями эмоцио­нальной сферы. Второе доказательство — это клинические дан­ные, полученные при наблюдении больных, у которых опухолями были прерваны связи «круга Пейпеца». Перечисляя возникаю­щие при этом дефекты, Пейпец на первом месте указывает нару­шения памяти, а на последнем — эмоциональные сдвиги, которые по его собственным словам «являются менее существенными». Автор заключает статью указанием, что «отрицательные и проти­воречащие данные» он намерено не включал при доказатель­стве своей гипотезы.

На основе этой статьи возникло представление об «эмоцио­нальном лимбическом круге Пейпеца», которое сейчас поддержи­вают многие исследователи. Древность лимбических образова­ний («архикортекс») считается несомненным аргументом в пользу их эмоционально-вегетативных функций. Создается впечатле­ние, что это мнение сложилось как гибрид средневековых пред­ставлений о низменности всего телесного, чувственного по срав­нению с высотами сияющего духа с прямолинейным филогене­тическим подходом (самое древнее — это обязательно самое примитивное). Но ведь и «самое древнее» не обязательно должно представлять количественную надстройку над тем, что было до него. Оно может быть связано с появлением качественно новой функций, необходимой для дальнейшего прогрессивного разви­тия, например, при возникновении необходимости приобретения индивидуального опыта, а не просто использования опыта вида в условиях усложнения взаимодействия организма со средой и повышения роли дистантных анализаторов.

Гипотеза, выдвинутая Пейпецем, получила вскоре экспери­ментальное подтверждение. Клювер и Бьюси (Kluver, Вцсу, 1938, 1939), разрушая у обезъян структуры височной доли, обна­ружили выраженные изменения поведения: обручнение, гипер­сексуальность, изменение пищевых навыков и т. д., что и было зафиксировано под названием «синдрома Клювера —Бьюси», рассматриваемого как доказательство участия гиппокампа в ор­ганизации эмоций и влечений. В дальнейшем, однако, было вы­яснено, что «эмоциональные» компонента этого синдрома зависели от нарушения амигдалы (см. критику—Милнер, 1973-j. Такое «обобщенное» отношение к структурам лимбической си­стемы существует и поныне. Сторонников теория «висцерально­го», или «эмоционального», мозга не останавливают принципи­альные различия в строении и связях амигдалы и гиппокампа. Очень часто «исследованиях участия «лимбической системы» в эмоциях и мотивации, речь идет об изучении функций амигдалы или гипоталамуса. Например, в работе Д. Бренди (1963) «Палеокертекс и мотивация поведения» представленный экспериментальный материал, как ни странно, касается в основном само-стимуляции с септума и хвостатого ядра, хотя на основании этих данных делается общий вывод о «палеокортикальных механиз­мах эмоций». Число таких mutatio terminorum очень велико (см. например: Якимович, 1970). А между тем, простое сопоставление работ по амнгдале и гиппокампу показывает принципиальное различие полученных данных: почти стопроцентное доказатель­ство влияний на основные потребности и эмоциональные прояв­ления при исследовании амигдалы, где споры идут только о част­ностях, и крайне противоречивые, вариабельные, очень часто от­рицательные данные при исследовании гиппокампа.

### Эффекты стимуляции и разрушений гиппокампа (висцеро-эмоциональные сдвиги)

Приступая к стимуляции структуры мозга с невыясненными функциями экспериментатор имеет в виду четко сформулирован­ную задачу: получить эффект, который можно было бы описать и оценить. В большинстве случаев изучения «естественных функ­ций» этот эффект должен выражаться во внешнем поведении (т. е. в соматических реакциях) или в сопутствующих изменениях внутренней сферы организма (т. е. в вегетативных реакциях). Но что если стимуляция не вызывает этого эффекта? Эксперимента­тор считает, что использованное раздражение было ниже порого­вого уровня и увеличивает его интенсивность (или частоту) вплоть до того момента, пока не будет получен явный (искомый) эффект. При этом часто забывают общеизвестные факты, напри­мер, что при усилении стимуляции раздражение как физиологи­ческим (по проводящим путям), так и чисто физическим путем (петли тока) может захватывать другие структуры и реализовываться через них, а также данные о возможности выключения структуры при стимуляции с несоответствующей частотой или силой. Когда речь идет о гиппокампе, с его выраженной тенден­цией к судорожной активности, с резкой избирательностью в от­ношении активных частот, с его мощными связями, выходящими на ряд структур с эффективными внешними выражениями функ­ций, требования к частоте физиологического эксперимента долж­ны быть очень высоки.

При соблюдения этих условий, особенно в сочетании с ЗЭГ контролем нормального состояния гиппокампа, его стимуляция выявляет весьма скромные результаты. У спящего животного она не вызывает никаких видимых изменений; при бодрствовании может вызвать успокоение и засыпание, а также затормажива­ние любой текущей деятельности: ориентировочного рефлекса, еды, питья, облизывания и т. д. (Orastyan, 195S; У^манчеева, 1972). Успокоение и засыпание наблюдалось и у людей при сти­муляции форкикса (Garcia-Austt et al.f 1954), и во всяком слу­чае, некоторые авторы не отмечали у бодрствующих пациентов на двигательных, ни выраженных вегетативных сдвигов, ни эмо­циональных ощущений (Penfield, Erickson, 1941; Pagni, Maros-sero, 1966). Моннье и Тиссо не наблюдали вегетативных и двига­тельных реакций при стимуляции гиппокампа до тех пор, пока судорожные послеразряды не охватывала всего мозга и выра­жали изумление тем, что в ответ на раздражение эта структура остается «почти немей» (Monnier, Tissot, I962). Это же отмечали н другие авторы (Hunsperger, 1963; Feldman et at., 1968). Сум­мируя в своем обзоре данные по стимуляции гиппокампа у жи­вотных Вигоро (Vigouroux, 1959), пишет, что, по-видимому, при этом возникает лишь что-то вроде «отвлечения» или «сна наяву», списывавшееся разными исследователями как «застывание», «ступор», «остановка», «удивление», «наблюдение воображаемо­го» и т. д.

Многие экспериментаторы не удовлетворяются такими скром­ными результатами. Они повышают силу тока и получают широ­кий ассортимент эффектов. Мак Лан [Me Lean, 1954, 1958) ут­верждал, что при стимуляции гиппокампа током или введением холиномиметиков наблюдается резкое усиление интегрированных эмоциональных реакций —правда, не на само раздражение, а на другие внешние раздражители, действующие в это время (одни из них могут вызывать повышенные реакции удовольствия, другие —страшные припадки ярости). Аналогичные данные бы­ли получены М. А. Нуцубидэе (1968), которая при стимуляции гиппокампа и цингулярной коры наблюдала страх, ярость, про­жорливость. Раздражение маммиллярных тел вызывало страх, стимуляция лимбическах ядер таламуса — ярость. Автор прихо­дит к выводу, что в лимбической системе находятся центры пи­щевых и оборонительных эмоциональных реакций.

Другие авторы в основном наблюдали различные компонен­ты эмоционального поведения. Типичной является работа Пармеджнани (Parmeggiani, I960} по раздражению гиппокампа и маммаллярных тел. Слабое раздражение этих структур вызы­вало уже описанные эффекты успокоения или фиксации взгляда с ориентировочными движениями, но при усилении тока эти же структуры давали двигательное беспокойство, качание, слюно­отделение, пилоэрекцию, расширение зрачков, повышение часто­ты дыхания до 100 в минуту, лязакие, царапание, глотание, рвоту, мурлыкание, рычание, дефекацию, мочеиспускание и многие другие эффекты. Может быть, этот удивительный набор явлений и можно считать интегральной функцией гиппокампа или маммиллярных тел, во, пожалуй, это скорее похоже на описание большого эпилептического припадка, тем более, что, по данным других авторов, ни стимуляция маммиллярных тел и маммилло-таламического тракта, ни их удаление не вызывали каких-либо аффективных, вегетативных или соматических эф­фектов (Sigrist, 1945; Akert, Andy, 1955; Kim et al., 1967). Акерт и Энди использовали силу тока, требующуюся для вызова вис­церальных, соматических и эмоциональных эффектов с рядом лежащих ядер гипоталамуса, для стимуляции маммиллярных тел; никаких эффектов получено не было. При значительно более сильном раздражении можно было вызвать поворот головы и глаз и легкое расширение зрачка. Раздражение перифорникальной области гипоталамуса после полного удаления маммилляр­ных тел вызывало развернутую реакцию ярости.

Примеры, аналогичные работе Пармеджиани, можно встре­тить и в других исследованиях. А. А. Унгиадзе (19706) при раз­рушении- гиппокампа пороговой силой тока наблюдала появле­ние сонного состояния, при некотором усилении —ориентировоч­ный рефлекс, при еще большем усилении животное, «сжимаясь, крадучись и стелясь по полу, убегало от места раздражения, как бы ища спасения в противоположном углу» (стр. 15), а при но­вом увеличении раздражающей силы тока наступали генерали­зованные припадки с тоническими судорогами, переходящими в клинические. Вывод автора: «Реакции, вызванные раздражением различных частей дорсального и вентрального гиппокампа у кошек, являются подлинными эмоциональными реакциями» (стр. 18). Думается, что больные, у которых производилась стимуляция гиппокампа (см. выше), были в значительно более вы­годном положении, поскольку они обладали даром речи, а их исследователи несли более серьезную ответственность за больно­го, чем физиолог за кошку. Интересно, что в том же самом ин­ституте Тевзадэе (1968) при стимуляции гиппокампа у собак не получил никаких признаков эмоциональных состояний — только торможение текущей деятельности, как и в опытах Граштиана с сотрудниками.

В работах других авторов при стимуляции или разрушении гиппокампа и других звеньев лимбической системы анализируют­ся не эмоции «вообще», а рассматриваются отдельные виды аф­фективных или инстинктивных реакций.

Некоторые авторы считают, что гиппокамп относится к «пи­щевой системе». Н. М. Вавилова (1968) наблюдала при стиму­ляции гиппокампа у щенков 10—14-дневного возраста реакции с поисково-пищевым оттенком. Ю- А. Белозерцев (1969) указыва­ет, что стимуляция гиппокампа вызывает слюноотделение, же­вание и глотание, что противоречит данным других исследователей (см. например работу Возовой и др., 1368). Такой эффект действительно иногда наблюдался, но только при распростране­нии судорог (Monnier, Tissot, 1962; Votaw, 1&62). Длительная стимуляция гиппокампа или форникса вызывала усиление пи­щевых реакций, вызываемых раздражением медиального гипоталамуса (Белозерцев, 1969; Лапина, Обухова, 1971). Другие авторы получали также усиление пищевых реакций у хомяков, но не во время самой стимуляции, а как «эффект отдачи», после ее окончания (Oliver et at, 1973). Однако В. Д. Сокур (1970) при стимуляции гиппокампа у овец и коз получал торможение жевания, а при увеличении силы тока — подергивание мышц и заброс головы. Стимуляция через электроды, находящиеся в in-fundibulum, tuber cinereum, маммиллярных телах и «возле них», вызывала реакции жвачки и регургитацни. На этих основаниях автор делает вывод об участии гиппокампа в регуляции именно этих функций.

При разрушении гиппокампа наблюдали увеличение количе­ства запасаемой голодными крысами пищи (Wishart et at, 1969) и небольшое повышение количества съедаемой пищи (Kimble, Coover, 1966). Высказывается предположение, что действие гип­покампа осуществляется через регуляцию структур гипоталаму­са, вызывающих специфическую (пищевую) активацию мозга. Однако, как мы увидим далее, оснований для такого ограничи­тельного суждения нет. Вместе с тем анализ изменения пищевых навыков в результате воздействия на лимбические структуры приводит ряд исследователей к выводу, что эти эффекты зависят от снятия общей тормозной функции гиппокампа и возрастания тенденции к персеверациям (Schwartzbaum et at, 1964; Murphy, Brown, 1970).

Некоторые исследователи считают, что гиппокамп относится к холинэргической лимбической системе питья. При введении кристаллов карбахола была обнаружена функциональная лока­лизация питья в пределах гиппокампа в поле СА, дорсального гиппокампа (Grant, Jarrard, 1968). Однако другие авторы при том же воздействии, наблюдали совершенно одинаковое повы­шение потребления питья при стимуляции латерального ядра септума, преоптической области, латерального гипоталамуса, дорсального гиппокампа и переднего таламуса (Levitt et at, 1970). Третьи утверждают, что эффект зависит от проникнове­ния карбахола в желудочки и его действия на субфорникельяый орган (Routtenberg, Simpson, 1971), а четвертые вообще обнару­жили полную нечувствительность «системы питья» к введению карбахола, антиотестина П или гистамина в любые структуры большого лимбического круга (Leibowitz, 1973; Swanson, Sharpe, 1973).

В отношении агрессивно-оборонительных реакций (ярость н страх) общее мнение также отсутствует. Некоторые авторы счи­тают, что их можно вызвать стимуляцией гиппокампа (особенно вентрального) (Siegel, Flynn, 1968; Унгиадзе, 1970b; Ведяев, 1972; Зедяев, Пайкова, 1973), а стимуляция дорсального гиппокампа может увеличить латентный период атаки, вызываемой раздражением гипоталамуса (Siegel, Flynn, 1S68). В опытах с оценкой более сложных агрессивных межвидовых реакций (убий­ство мышей крысами) стимуляция гиппокампа никак не влияла на агрессию — лишь иногда она тормозилась, по-видимому, как считают авторы, за счет распространения послеразряда на дру­гие структуры —гипоталамус и амигдалу (Vergnes, Karli, 1969).

При разрушении гипппокампа обычно отмечают снижение ре­акции замирания и пассивного страха. Ким н соавторы (Kim et al., 1971b) показали, что ггипппокампзктомированные крысы меньше боялись кошек. По данным С. Н. Цогарелн (1973), к снятию страха у кошек приводит разрушение только заднего дорсального гиппокампа (но не переднего дорсального или вен­трального), что абсолютно непостижимо с анатомической точки зрения. В отношении агрессивных реакций одни авторы выявля­ли снижение порогов реакции ярости, вызываемой стимуляцией гипоталамуса при повреждении системы гипппокамп— форникс (Rothfield, Ногшап, 1954), другие не отмечали влияний гиппокампа на гипсталамические реакции ярости (Nagy et al., 1970), а третьи наблюдали снижение агрессивности, определяемой по столкновениям между крысами (Kim et al., 1971b).

He было обнаружено изменений порогов болевых реакций при повреждении гиппокампа, септума и цннгулюма (Blanchard, Flal, 1968). Не было выявлено нарушения передачи болевых реакций при регистрации ЭЭГ и вызванных потенциалов и в опы­тах М. Домингеэа (197С) при разрушений многочисленных звень­ев лимбического круга. Тем не менее в заключение статьи автор утверждал, что коагуляция хотя бы одного из звеньев связанно­го с эмоциями круга Пейпеца нарушает передачу боли. Измене­ния пассивно- и активное оборонительных реакций при воздейст­вии на гипппокамп, как часто считают, могут объясняться дефи­цитом торможения (Мс Cleary, 1961, 1966; Douglas, 1967; Blan-chard et al., 1970; Алликметс, Мехилане, 1972). Существуют так­же многочисленные данные о том, что ряд фактов, говорящих о повышении эмоциональности при разрушении гиппокампа и сеп­тума (известный «септальпый синдром ярости), могут зависеть от сопутствующих «повреждений амигдалы и stria terminalis (Wheatly, 1944; Harrison, Lyon, 1957; Mc Cleary, 1966; Turner, 1S70), поскольку при «чистом» разрушении вышеупомянутых структур повышения эмоциональности не наблюдается (Harri­son, Lyon, 1957). Отсюда делается заключение, что гипппокамп не участвует в организации страха или ярости.

Очень разнообразны и противоречивы данные об участии гиппокампа в регуляции поведения, связанного с половыми функ­циями. Стимуляция гипппокампа у птиц (где он лежит на поверх­ности полушария) не выявила никаких признаков половых реакций или их компонентов (Akerman, 1966; Крушинская, 1970). Вместе с тем Мак Лнн, один из создателей концепции «висце­рального мозга», наблюдал у самцов саймири возникновение эрекции при стимуляции лнмбических структур (Мс Lean, 1S57). Половые реакции прекращались при перерезке MFB (Hitt et al., 1970). Существует, однако, мнение, что Мак Лин не совсем удач­но выбрал объект исследования, поскольку именно у этого вида животных эрекция возникает при любом возбуждении и, в част­ности, входит в комплекс ориентировочной реакции (Милнер, 1973). Упомянем также работу (Van Dis, Larsson, 1970), в кото­рой у крыс-самцов производили стимуляцию мозга (частота 100 в сек) через множество вживленных электродов. Со всех раздражаемых точек, в том числе и со зрительной коры, были получены реакции семяизвержения.

При разрушении гиппокампа было отмечено снижение сексу­альных реакций у самцов крыс (Dewsbury et al., 1968) и кошек (Peretz, 1967), а также нарушение эстрального цикла и способности к оплодотворению у самок крыс (Томилина, 1970; 'Brown— Grant, Raisman, 1972). Однако Кимбл (Kvmbl et al„ 1967) отри­цал, что билатеральная гиппокампзктомия влияет на сексуаль­ное поведение самцов и самок, а Дьюсбери и соавторы (Dewsbu­ry et al., 1968) интерпретировали наблюдавшиеся в их опытах нарушения как следствие отвлекаемости ввиду повышенного ориентировочного рефлекса и пришли к выводу, что «гиппокамп не играет существенной роли в осуществлении нормального по­лового поведения у крыс» (стр. 655).

Некоторые авторы отмечают нарушение -материнского пове­дения после разрушения гиппокампа или септума (Kim, 196C; Kimble et al., 1967; Carlson, Thomas, 1968; Cruz, Beyer, 1970). У самок лишенных этих структур, выживало меньше детенышей, хуже строилось гнездо, потомство получало плохой уход. При этом наблюдалось типичное повышение исследовательской ак­тивности, нарушение последовательного «серийного» поведения, что и нарушало уход за потомством. Однако в работе И В. Томилиной (1970) при частичном (повреждении гиппокампа у са­мок-крыс наблюдалась прибавка в весе у потомства н ускорение его полового созревания. Автор приходит к мистическому и не­сколько пугающему по своей формулировке выводу, что «дор­сальный гиппокамп крыс-матерей участвует в постнатальном развитии потомства» (стр. 710). И. В. Томилина утверждает так­же, что «применение контрацептввного средства инфекундина у крыс с двусторонним повреждением вентромеднального гиипокампа усиливает противозачаточное действие этого препарата» (Томнлина, 1972, стр. 348).

Любопытные данные были представлены в серии работ Каваками с сотрудниками (Kawakami et al., 1966—1968). Вначале эти авторы утверждали, что введение эстрадиола в гиппокамп вызывает овуляцию у крольчих (в 20 из 30 случаев). Стимуляция гипппокампа приводила к повышенному синтезу и выходу прогестерона. Авторы утверждали на этом основании наличие функциональной круговой связи между гипппокампом и яичника­ми. Однако позднее (Kawakami et al., 1968) было обнаружено, что стимуляция собственно гиппокампа ни в коем случае не вызывает овуляции; этот эффект прекрасно осуществлялся если стимулирующие электроды находились в зубчатой фасции или альвеусе гипппокампа. Поскольку клетки зубчатой фасции не име­ют собственного выхода за пределы гипппокамповой формации, а альвеус в основном состоит из аксонов тех самых пирамид, раздражение которых не дает эффекта, сами авторы были не­сколько озадачены своими данными. Эти результаты, возможно, объясняются тем, что при таком положении электродов (у стен­ки желудочка) ток может распространяться на другие структу­ры, например пернвентрикулярную систему волокон.

Естественно, что с гиппокампа получали а сдвиги отдельных вегетативных показателей, е частности сдвиги кровяного давле­ния, дыхания, частоты сердцебиений (Voiaw, 1962; Айрикян, 1968; Ермолаев, 1971, 1972; Коплик, 1972; Раисов, 1972). Боль­шинство из перечисленных авторов прямо указывают, что при этом наблюдалась судорожная активность и даже рассматрива­ют ее как свидетельство активного состояния гипппокампа (Ермолаев, 1971, 1972). Изменения эти носят ненаправленный ха­рактер, так что их нельзя отнести к симпатическому или пара­симпатическому ряду (Айрикян, 1968; Ермолаев, 1971; Molnar, 1973).

Фельдман и соавторы (Feldman et al., 1968), отмечали при стимуляции гипппокампа слабую реакцию активации в коре и тэта-ритм в гипппокампе при учащении дыхания и пульса. При повторении воздействия эти эффекты быстро (за 5—8 примене­ний) угасали и полностью исчезали, т. е. проявлялись аналогич­но компонентам ориентировочного рефлекса.

Для полноты перечня явлений, изменение которых получали с гиппокампа при его стимуляции или разрушении, можно ука­зать следующие факты; выделение желчи (торможение при сти­муляции гиппокампа — Birnbaum et al., 1969); изменение липидного обмена (снижение при стимуляции гиппокампа — Новико­ва, 1967); свертывание крови (повышение при стимуляции — Зедяев, 1972; Ермолаев, 1972, 1973); мочеобраэование (повыше­ние при стимуляции — Ramakrishna et al., 1971); перистальтика кишечника (различные влияния — Айрикян, 1968); терморегуля­ция (замедление снижения температуры прн переходе к гибе-нацин при разрушении—Conover, 1970); иммунологическая ре­активность (снижение при повреждении гиппокампа и повыше­ние при его стимуляции — Плецнтый, Могаева, 1970). Влияния маммиллярных тел на иммуногенез «е было выявлено (Адо, Гольдштейн, 1972), зато было показано, что они участвуют в ре­гуляции эритропоэза (анемия при коагуляции — Киракосян, 1970) и уровня альбумина плазмы крови (снижение при стиму­ляции—Lomax, 1963),

Короче говоря, нет такой реакции, которую при достаточной изобретательности и настойчивости экспериментатора нельзя бы­ло бы вызвать с гиппокампа и связанных с ним структур. И, вме­сте с тем, как мы показывали ранее, нет таких реакций, которые можно было бы вызвать с него, ибо многие исследователи рас­сматривают его, как «немую зону». Но прежде чем подойти к заключению по этому комплексу данных, следует рассмотреть еще одну форму опытов с раздражением лимбических струк­тур— опыты с самораздражением. Эти опыты особенно важны петому, что в них обычно используется адекватная физиологиче­ская сила раздражения, а ситуация опыта позволяет оценить истинное мотивационное значение стимуляции (правда, только в пределах классов «положительной» и «отрицательной» моти­вации).

В этой области уместно обратиться к работам первооткрыва­теля метода самораздражения — Олдса. В одном из начальных обобщающих исследований (Olds, 1958) автор указывает, что амигдала и гипоталамус дают чрезвычайно высокие показатели самораздражения, в системе же гнппокамп — форникс— маммиллярные тела много абсолютно нейтральных точек, хотя с не­которых электродов в гиппокампе и можно получить низкие по­ложительные показатели, Олдс приходит к выводу, что гипппокампо-маммиллярная система не проецируется в области гипоталамуса, дающие вегетативно-поведенческие эффекты, и скорее связана со сложным восприятием и памятью. 6 работе 1900 г. (Olds et aJ., 1960) с электродов в гиппокампе и зубчатой фасции не было получено негативных или позитивных эффектов самостнмуляции.

Далее, в подводящей итоги работе t963 г. (М. Olds, J. Olds, 1963) авторы указали на абсолютно достоверную нейтраль­ность маммиллярных тел в отношении самораздражения к нега­тивность реакций, получаемых с гиппокампа; в этой работе при­ведена карта самостимуляции. В число областей отрицательного подкрепления вошли также медиальное коленчатое тело, верхнее двухолмие, медиальные лемниски, вентральные ядра таламуса, т. е. специфические сенсорные системы. Такой же эффект возни­кал и с передних (лимбическнх) ядер таламуса. Причину отри­цательного подкрепления, получаемого со специфических обра­зований, авторы видели в возможно чрезмерной силе соответ­ствующего сенсорного возбуждения, возникающего при этом. Наконец, в большой теоретической работе Олдс (J. Olds, 196Э, стр. П5), говоря о старой обонятельной коре (гиппокампе), ко­торая на основании «неврологических данных и теоретических спекуляций была связана с эмоциональным опытам (Papez, 1937)», указывает, что эффекты самостимуляции в ней часто были слабыми и непостоянными. Положительные эффекты, по лученные с гипппокампа (очень низкие и непостоянные), объяс­нялись возникновением под его стимуляции реакции активации, а не какого-либо направленного мотивированного поведения (Ursiretal.,1966).

Другие авторы, составлявшие карту самостимуляции у кош­ки, показали, что самоподкрепление возникает с гипоталамуса, ретикулярной формации, неспецифичеокого таламуса, амигдалы, а также с форникса и части лимбической коры (O'Donohue, Hag-man, 1967). Самостимуляция с форннкса была получена и в дру­гой работе (Brown, Winocur, 1973), на основании чего авторы утверждали, что он является путем положительного подкрепле­ния, но возможность локального раздражения форникса, не за­хватывающего соседних таламо-гипоталамическвх структур, сомнительна. Кроме того, в целом ряде работ показано, что са­мостимуляция с гипоталамуса и ствола не изменяется при раз­рушения гишюкамоа, септума и перерезке MFB и форннкса на переднем уровне, разъединяющем эти структуры (Н. Ward, I960; J. Olds, M. Olds, 1964; М. Olds, J. Olds, 1969; Reid, Porter, 1965), или резко возрастает в этих условиях (Asdourian et al., 1966; Valenstem, 1966). Последний эффект объясняется снятием тони­ческого торможения гипппокампа. Насколько нам известно, иные результаты были получены только в одной работе (Воробьева, 1972).

**В целом, обобщая приведенные факты**, можно сказать, что методика саморездражения дает очень четкие результаты для гипоталамуса амигдалы, области MFB и чисто негативные или слабые и непостоянные эффекты, как только речь заходит о гипппокампе, влияние его разрушения на систему самораздражения отсутствует или выражается в снятии торможения.

Нельзя не согласиться с П. В. Симоновым (19726), который пишет: «Когда знакомишься с реальными фактами о последстви­ях прямого раздражения и разрушения гиппокампа, приходится удивляться, каким образом гиппокамп вообще оказался причис­лен к разряду структур, связанных с эмоциональным реагирова­нием» (стр. 95),

Мы не будем в этом разделе рассматривать теории, связан­ные с представлениями о мотивационных функциях гиппокам­па— «пушпульную» теорию мотивации Граштиааа (Grastyan et al., 1965a, b, 1966; Molnar, 1973), теорию «двойной активирую­щей системы» Руттенберга (Routtenberg, 1968a, Ь) и теорию «детектора прагматической неопределенности» П. В. Симонова (1972а). Все они в значительной мере опираются на интерпрета­ции функционального значения тэта-ритма гиппокампа, которое само по себе отнюдь не ясно и связано с анализом совсем иного ряда данных. К рассмотрению этих вопросов мы вернемся далее.

В заключение необходимо отметить следующее. Мы не скры­ваем своего отрицательного отношения к концепциям лимбической системы как «висцерального мозга» или «эмоционального круга», поскольку считаем, что они в значительной мере бази­руются на неправильных теоретических предпосылках и ошибоч­ных методических приемах. Истоки этих ошибок таковы.

1. Существующее убеждение, что неврологически показано участие димбических структур (гиппокампа) в осуществлении эмоций у человека. Это классический прием «недоказанной гипо­тезы», особенно незыблемой, поскольку не существует аргументов в ее пользу, которые можно было бы опровергать. Неврологи уже много лет говорят о том, что «круг Пейпеца» оказался «кру­гом памяти», а не «кругом эмоций» (см. например, 3arbizet, 1963b), но это не мешает описывать гиппокамп в учебниках под заголовком «Физиологические механизмы эмоций».

2. Недостаточно дифференцированный подход к морфологии лимбической системы. Экспериментальные данные показывают принципиальные различия амигдалы и гиппокампа в организа­ции эмоций, но их (вслед за Клювером Бьюси) часто продолжают рассматривать суммарно. Распространено рассмотрение «аммиллярных тел в комплексе с другими ядрами гипоталамуса, хотя еще Грюнталь (Gninthal, 1939) указывал, что это ядро за­нимает совершенно особое положение в гипоталамусе, не имеет отношения к его вегетативным ядрам и принадлежит к особой, поздно возникающей системе; морфологическая специфичность маммиллярных ядер подтверждается современными цитоархитектоническими данными (Леонтович, 1968а).

3. Наивное представление, что любая точка мозга обязатель­но должна дать какое-то видимое изменение по наблюдаемому показателю, хотя наличие «молчащих зон» в мозге достаточно хорошо известно.

4. Вытекающее отсюда использование электрической стиму­ляции неадекватной силы и-частоты без учета: а) физиологичес­кого распространения влияний на другие, анатомически связан­ные структуры; б) патологического распространения судорожной активности, захватывающей обширные области мозга и особенно легко возникающей при стимуляции гиппокамла; в) физического распространения тока на близлежащие, не функционально не связанные образования — опасность, которая особенно повыша­ется при работе с мозгом мелких животных. В этой связи инте­ресно отметить, что, как правило, более выраженные «эмоцио­нальные сдвиги» получают при стимуляции и разрушении вен­трального гиппокамла—структуры, лежащей поблизости от амиг­далы и гипоталамуса. Мы убеждены, что многие из описанных выше эффектов стимуляции гиппокампа» являются следствием диффузного эпилептического состояния мозга.

5. Те же соображения относятся к широко распространенной сейчас химической стимуляции мозга, особенно структур, лежа­щих возле стенки желудочков {как большинство лимбических структур). Б этой связи интересно исследование Бакстера (Bax­ter, S967), показавшего, что введение карбахола в гипоталамус, амигдалу и гиппокамп вызывало одинаковые вегетативно-эмо­циональные реакции и точно такие же реакции возникали при введении вещества в желудочки мозга, так что действие, по-ви­димому, осуществлялось посредством диффузии вещества к ка­кой-то общей функциональной точке. Это подтверждается пол­ным различием эффектов электрической -стимуляции через те же электроды, через которые вводился карбахол (с гиппокампа ни­каких эффектов получено не было).

6. Отсутствие учета возможного участия исследуемой струк­туры в общих процессах регуляции рабочего уровня мозга, что может отразиться и на изменении наблюдаемого показателя. Та­кую общерегуляторную функцию предполагал в отношении лимбичеекой системы еще Херрик (iHerrick, 1933). Осуществление гиппокампом тормозных влияний в настоящее время можно счи­тать доказанным (см. далее), и ряд получаемых данных может зависеть от этой функции основного лимбического образования.

7. Представление, что вегетативные сдвиги являются обяза­тельным свидетельством эмоциональных состояний или прямого участия структуры в висцеральной регуляции. Существование вегетативных компонентов ориентировочного рефлекса, обеспе­чивающих повышенный уровень работы анализаторных систем-при приеме информации является доказанным (см. обзор: Вино­градова, 1961).

В заключение рассмотрения данных об участии лимбических структур в регуляции вегетативно-мотивацконно-эмоциональной сферы организма можно процитировать слова Каады (Kaada,. 1951, 3960}, который наиболее систематически, с учетом макси­мального числа показателей и с использованием адекватных по силе раздражителей обследовал большинство лимбических структур. Говоря о прогрессивном филогенетическом развитии системы гиппокамп — фораикс— маммиллярные тела—маммилло-таламнческий тракт — антеровентральный таламус — задняя щгагулярная кора, а также об отрицательных по существу ре­зультатах их стимуляции и удаления у животных, он считает это указанием на то, что эти структуры связаны скорее с высшими психическими функциями, чем с физиологическими реакциями примитивного, элементарного типа. Накапливаются данные, ко­торые показывают возможное участие гиппокампо-цингулярной системы в процессах памяти» (стр. 1368).

Значит ли это, что гиппокампальная система не имеет отно­шения к мотивационно-эмоциональным реакциям, которые от­нюдь нельзя считать примитивными? Конечно, нет. По-видимому, такая связь существует, и она очень существенна, но не так прямолинейна, как это часто представляют. Смысл участия лнмбической системы в мотивационных процессах, как нам кажется, наиболее точно оценен в большом обзоре Карли (КагИ, 1Э68), посвященном этому вопросу. 5 заключение обзора автор пишет: «По-видимому, лимбическая система, интегрируя гностические и аффективные компоненты сенсорной информации, существенным образом участвует в механизмах, которые включают новые фраг­менты в опыт организма, откуда они могут вновь извлекаться, когда необходимо узнавание или воспроизведение» (стр. L22).

Таким образом, значение гиппокампа для мотивационно-эмо­циональной системы может заключаться в следующем.

1. Поскольку гиппокамп принимает и особым образом обра­батывает любые сенсорные сигналы, это распространяется и на сигналы, исходящие из внутренних систем онанизма.

2. Обладая мощной системой нисходящих путей, через кото­рые, по-видимому, осуществляются в основном тормозные влия­ния на ретикулярную формацию и гипоталамус, гиппокамп, регу­лируя уровень активации мозга, может играть роль общего мо­дулятора проявлений эмоционально-мотивационных реакций.

3. Имея существенное значение для отбора информации на запись и обеспечения процесса ее регистрации, гиппокамп может играть роль в фиксации эмоционального (кая и любого другого) опыта, без чего невозможна не только полноценная реализация эмоциональных состояний и их гибкое изменение в соответствии с требованиями меняющейся среды, но н развитие высших, сложных видев эмоций у человека, входящих в понятие лич­ности.

## Глава 6 КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ О ФУНКЦИЯХ ГИППОКАМПА И СВЯЗАННЫХ С НИМ ЛИМБИЧЕСКИХ СТРУКТУР

Как мы показали, лимбические структуры отнюдь не регрес­сируют в филогенезе; напротив, в процессе эволюционного раз­вития они претерпевают значительное скачкообразное увеличение у приматов и в наиболее развитой форме существуют у человека. Корреляция структуры и функции позволяет считать, таким об­разом, что каковы бы ни были функции гиппокампа, они имеют свое максимально ясное проявление на том же уровне эволюции. Если предполагаемая функция достаточно сложна, то наличие речи у человека может значительно облегчить оценку таких ее проявлений, реализация которых у животных весьма трудоемка и обычно возможна лишь по косвенным показателям. По-видимо­му, именно в связи с этим клинические данные о функциях гиппо­кампа значительно более ясны и однозначны, чем результаты, полученные в многочисленных исследованиях на животных.

Успехи современной нейрохирургии позволили применять в терапевтических целях основные методы физиологической иден­тификации функций различных структур мозга — стимуляции и разрушения. К чрезвычайно ценным данным, полученным эти­ми методами в клинике, добавляется обширный материал клини­ческих наблюдений при избирательном разрушении лимбических структур патологическими процессами разной этиологии. Клини­ческие данные отчетливо показывают, с какими трудностями сталкиваются попытки подобных исследований на животных и какие строгие требования следует предъявлять к используемым экспериментальным методам.

Что выявляется у человека при разрушении или стимуляции гиппокампа и связанных с ним основных лимбических структур? Ответ на этот вопрос в первом приближении предельно прост и ясен — нарушение памяти. По данным неврологических и нейропсихологических исследований именно от этих структур зависит так называемый общий фактор памяти—способность регистри­ровать любую новую информацию, не зависящая от ее конкретной модальности и формы воспроизведения (Лурия, i973).

Исключительная роль гиппокампа в процессах памяти у чело­века в настоящем является доказанным фактом. Связь эта, выяв­ленная еще В. М. Бехтеревым на рубеже XX в. (1898, 1905), стала предметом пристального изучения после того, как ряд прове­денных Пенфилдом и Сковиллом операций по поводу височной эпилепсии, при которых удалялась височная доля с лежащим в ее глубине гиппокампом, привел к тяжелым и своеобразным нарушениям памяти. Дефекты памяти возникали только в случае билатеральной резекции или унилатерального удаления височной доли у больных с необнаруженными до операции деструктивными изменениями контралатерального гиппокампа. Таким образом, сохранность одного гиппокампа достаточна для осуществления мнестических функций, и наличие двух гиппокампов можно было бы рассматривать как одно из проявлений принципа надежно­сти в организации мозга, если -бы исследования последнего вре­мени, на которых мы остановимся далее, не показали, что у чело­века дело обстоит несколько сложнее. Возникающие нарушения были связаны именно с резекцией гиппокампа, так как удаление неокортикальной части височной доли вызывали очень незначи­тельные дефекты (Milner, 1970); операции, затрагивающие толь­ко амигдалу и uncus, не сопровождались нарушениями памяти (Scoville, 1954; Scoville, Milner, 1957), а дефекты памяти были пропорциональны объему разрушения гиппокампа (Milner, 1970).

Больные, лишенные обоих гиппокампов, не обнаруживают каких общих нарушений личности. Их характер не изменяется, эмоциональная сфера сохранна, они адекватно реагируют на приятные и неприятные события. Некоторые авторы специально отмечают сохранность адекватных эмоциональных реакций и их выражения (Storring et al., 1962; Delay et al.( 1&S5; Milner et аЦ 1968; Wickelgren, 1Э58; De Jong et al., 1969; Лурия, Хомская, 1969; Starr, Phillips, 1970 и многие другие). Больные дают реак­ции огорчения, гнева, удовольствия в полном соответствии с си­туацией. Однако эти реакции, конечно, нельзя назвать нормаль­ными по той причине, что и они сами и вызвавший их повод исче­зают из памяти больного через несколько минут. Такие случаи описаны всеми перечисленными авторами. Когда больному X. М. {без обоих гиппокампов) сообщили, что заболела его мать, он реагировал слезами и подавленностью, но через несколько минут полностью забыл об этом (Milner, 1970). Вот, что пишет Виктор (Victor, 1964) о пациентах с подобным амнестическим синдромом: «В некоторых случаях нам приходилось сообщать больному, что умер его ближайший родственник, от которого он полностью за­висел. Такой больной казался потрясенным и опечаленным, что указывало на понимание им нашего сообщения, но через минуту или две, если таков был его временной объем сохранения следов памяти, опечаленное выражение лица исчезало, а спустя несколь­ко минут, он не помнил того, что ему сказали» (стр. 316).

Не наблюдается при повреждении гиппокампа каких бы то ни было нарушений в сфере восприятия; больной X. M.v исследуемый на протяжении многих лет после резекции гиппокампа, по спо­собности восприятия незаконченных рисунков превосходит норму (Mftner et aj., 1868). Совершенно сохранены двигательные функ­ции, даже тонкие моторные навыки: один из больных Пенфилда был перчаточником, другой —чертежником, оба могли продол­жать свею профессиональную деятельность после операции (Pen-Held, Milner, 1958). Сохранны речь, счет, математические опера­ции; один из больных Милнер, в прошлом инженер, мог совер­шать в уме сложные вычисления. Уровень интеллекта, определяе­мый стандартными тестами, высок и у ряда больных соответст­вует уровню «bright normal» («умной нормы»). Однако с момен­та операции и до конца своей жизни эти больные не запоминают новой информации. Пенфилд и Милнер описывали это наруше­ние как прекращение регистрации потока сознания и первона­чально связывали его с дефектами кратковременной, или не­посредственной, памяти (Penfield, Milner, 1958).

Однако последующие тщательные (психологические исследова­ния показали, что больные сохраняют нормальный (и даже пре­восходящий норму, как в случае с вышеупомянутым инженером) объем кратковременной памяти. Они могут удерживать в памяти ряд «цифр, слов или связный рассказ в течение многих минут, если не отвлекать их в это время другими заданиями или вопросами. Правда, это достигается посредством непрерывного словесного повторения задания. Патологической отвлекаемости посторонни­ми раздражителями в той форме, в которой это наблюдается, на­пример, у больных с поражением лобных долей, в этом случае нет. Но достаточно задать больному вопрос или отвлечь его вы­полнением другого задания, чтобы из его памяти исчезло не толь­ко содержание предыдущего задания, но и сам факт получении и выполнения такого задания (Лурвя, 1973). Исчезновение следов после переключения внимания делает, в частности, для этих боль­ных в США невозможным восприятие телевизионных передач, которые прерываются рекламными объявлениями (Teuber et al., 1968; Starr, Phillips, 1970).

На основании сохранного объема кратковременной памяти Драхман и ОммаЙя (Drachman, Ommaya, 1964) утверждают, что у гиппокампальных больных нарушена не кратковременная, а долговременная память, поскольку нарушения проявляются в тех случаях, когда используется для запоминания сложный или об­ширный материал, требующий немедленного частичного перево­да в долговременное хранение. Однако ряд опытов (Stepien, Sier-pinski, I960; Sidman et al., 1968) с использованием модификации методики Конорского с отсроченным сравнением пар стимулов, показал что это не так. При трудно вербализируемых сенсорных раздражителях, например при сравнении с образцом серии эл­липсов, образец переставал оказывать регулирующее влияние уже через 4—-16 сек, а задание выполнялось ошибочно. Аналогич­ное задание с использованием в качестве материала групп по три согласных выполнялось при интервалах до 40 сек, но только за счет их беспрерывного повторения испытуемым. Таким образом, по мнению Милнер (Milr.er, 1370), разрушающее влияние интер­ференции на сохранение следа заключается в нарушении возмож­ности такого повторения. В тех случаях, когда вербализация не­возможна, спроговаривание» не может помочь, и следы стреми­тельно угасают.

Ограниченное обучение у таких больных все-таки возможно, но в очень узкой н специфической области — в области простых двигательных навыков. Первоначально Милнер показала, что обучение гиппокампального больного прохождению сложного штифтового лабиринта так же невозможно, как обучение словес­ному материалу (Milner, I962). Однако уменьшение лабиринта таким образом, что число информативных точек, подлежащих заучиванию, было в пределах объема непосредственной памяти больного, позволило показать наличие очень медленно идущего обучения (после 155 проб), которое сохранялось (хотя и в значительно меньшей степени, чем в норме) через длительное время после обучения.

Аналогичные факты были выявлены при обучении зеркально­му рисованию и ряду других двигательных навыков (Corkin, 1965, 1968; Milner, 1970). Наблюдалось также постепенное улучшение узнавания незаконченных фигур, но, как указывают сами авторы этой методики (Warrington, Weiskrantz, 1968), это может быть не столько следствием «перцептивного» обучения, сколько ре­зультатом активации следов, имеющихся в долговременной памя­ти. Следует отметить, что и в этом случае, при улучшении дея­тельности, больные отрицали, что они когда-либо ранее выполня­ли подобное задание. Таким образом, при разрушении гиппокампа страдают все формы регистрации информации, хотя остаточная способность формировать простые новые двигатель­ные навыки сохраняется.

Структура нарушений памяти у гиппокампальных больных усложняется изменениями следов, сформировавшихся до опера­ции. Во всех случаях резекции гиппокампа наблюдалась обшир­ная ретроградная амнезия на период до нескольких лет перед операцией. Больные не помнят самых значительных событий личной и общественной жизни, происшедших в этот период. Сле­ды более ранних событий сохранны, так же, как все приобретен­ные до периода амнезии навыки. Навыки, приобретенные в тот период, который охвачен ретроградной амнезией, могут быть утрачены, и знакомство с ними отрицается (так, больной Grappa и Фидлипса отрицал знакомство с фотографией, которая была его хобби в течение последнего года перед болезнью,— Starr, Phillips, 1970). Память исчезает на -период до 3—6 лет до заболе­вания, а затем медленно восстанавливается, приближаясь как обычно при ретроградной амнезии к моменту повреждения гип­покампа; так, у больного X. М., например, со времени операции которого прошло более 15 лет, она охватывает сейчас немногим более года. Несомненно, что решение загадки ретроградной амнезии, возникающей при самых различных патологических воздействиях на мозг {но в такой сильной степени проявляющейся все же при поражениях именно лимбической системы), пролило-бы свет на проблему памяти в целом, особенно на вопрос о месте и характере хранения следов.

Для объяснения ретроградной амнезии предлагалось несколь­ко гипотез, но все они, к сожалению, не полностью охватывают известные факты. Пенфилд предполагал, что существуют две формы длительного хранения следов. Скачала они записываются в конкретней, индивидуализированной форме; с течением време­ни и при накоплении сходного опыта следы приобретают обоб­щенную, абстрагированную форму (например, определенное ис­полнение песни и песня как таковая независимо от конкретного исполнения). После резекции гиппокампа реализуется только то, что успело перейти в обобщенную форму (Penfield, Milner, 1958). Талланд считал, что в процессе хранения следы беспрерывно об­растают новыми ассоциациями, облегчающими их извлечение в самых неожиданных ситуациях. Поэтому, чем «старше» след, тем больше ассоциаций он имеет и тем легче его извлечь (Talland,. 1962» 1966), вследствие чего особенно страдает извлечение более поздкнх следов.

Наконец, ряд клиницистов просто считает, что процесс консо­лидации длится не секунды (как показывают опыты на живот­ных), а месяцы и годы, что объясняет временной градиент силы, следов, проявляющийся при ретроградней амнезии (Victor, 1964; Brierly, 1Э66). Драхман и Оммайя допускают, что след хранится в гипппокампе до конечной консолидации, а также в течение от­влечения от исходного задания. Несомненно, что гипппокамп осу­ществляет какой-то процесс, связанный с переходом информации в длительно хранящуюся форму. Несомненно также, что его це­лостность обеспечивает возможность гибкого переключения с обработки одного вида информации на другой без прекращения регистрации следов первоначально введенной информации. Воз­можно, что процессы, аналогичные тем, которые участвуют в пер­вичном отборе информации на запись (сравнение, узнавание) необходимы и для извлечения плохо упроченных следов. Однако все эти рассуждения не могут объяснить одного клинического факта — «спонтанного» восстановления со временем следов, схваченных исходно зоной ретроградной амнезии. Поэтому дан­ный вопрос еще ожидает решения.

Синдром нарушения памяти с ретроградной амнезией и утра­той способности регистрации новой информации наблюдался к Настоящему времени исследователями при более или менее ло­кальных поражениях гиппокампа самой различной этиологии. Кроме упомянутых, нарушения «общего фактора памяти» при хирургических и травматических поражениях гиппокампа отмечали и другие исследователи (Terzian, Dall Ore, 1955; Victor et al., 1961; Serafetinides, Falconer, 1962; Barbizet, 1963a; Drachma^ Hughes, 1971). Нарушения памяти наблюдались при билатеральных инсультах в гиппокампе (Nomura, Ishikawe, 1961; Van Bu-ren, Вогке, 1972)» при сенильной деменции с избирательным на­рушением гиппокампа (Grfinthsl, 1947; Ule, 1951; Glees, Griffith, 1952; Ajuriaguerra, Blanc, 1961), при опухолях, затрагивающих гипппокамп (Yahr et al., 1S65; Ulrich et al., 1967; Л. Т. Попова, 1969, 1972; Лурия, 1970), при «лимбическом» энцефалите, вызы­ваемом вирусом herpes simplex, избирательно поражающим гиппокамп (Rose, Symcnds, 1960; Drachman, Adams, 1962; Storring et al., 1962; Corselles et al., 1968; Starr, Phillips, 1970; Агпё- et al., 1971; Lhermitte, Signoret, 1972; Gupta, Seth, 1973), при деструк­ции гиппокампа вследствие введения кортизона (\_\_\_ et al., 1965) или отравления клиокинолом (Kjorsgaard, 1971), избира­тельно разрушающим гиппокамп (Puschner, Frankhauser, 1939), .Электроэнцефалографические исследования показывают наличие патологической активности в глубине височной доли при так называемом синдроме транзиторной глобальной амнезии (Heath-field et al., 1973; Green, Bennet, 1974). Фейндел описывал боль­ного с височной эпилепсией, у которого даже слабый приступ при­водил к ретроградной амнезии на 24 часа. После резекции одно­стороннего височного очага (включая гиппокамп) память у этого больного улучшилась, поскольку были сняты патологические влияния на второй гиппокамп (Feindel, 1964).

Однако в настоящее время считается достаточно проверен­ным клиническим фактом наличие менее значительных и менее «общих» нарушений памяти и при односторонних повреждениях. Существуют работы, в которых показано, что повреждение гип­покампа в доминантном полушарии (левом) может привести к нарушениям памяти, несмотря на его унилатеральность (Walker, 1957; Russell, Esper, 1961; Камекецкая, 1970), Такой же эффект возникал при нанесении электрошоковых воздействий только на левую височную область (Gottlieb, Wilson, 1965; Zamora, Kael-berg, 1965) (но не на правую височную или билатерально на лоб­ные области). Далее было показано, что левая височная лобэктомия, затрагивающая гиппокамп, избирательно нарушает словес­ную память; такие больные, например, с трудом воспроизводили комплекс звуков после интервала, заполненного счетом, чтобы исключить проговаривание, и другие задания на запоминание словесно предъявляемого материала (Meyer, Yates, 1955; Blackemcre. Falconer, 1967; Milner, 1967). При правых поражениях, за­трагивающих гиппокамп, таких нарушений не отмечалось, но дефектным было узнавание сложных зрительных и слуховых сти­мулов, которые трудно обозначить словом: например, запомина­ние лиц, отличение повторяющихся бессмысленных рисунков от новых (Warrington, James, 1S67; Milner, 1968; Fedio Mirskyv 1969). В данном случае специфичность дефектов памяти» повидимому, определялась соответствующим повреждением неокорти­кальной области, но тяжесть проявления этого дефекта, при со хранении его специфичности, усугублялась одностороннем по­вреждением гиппскампа (МПпег, 1970). Такая избирательность зависит от преимущественной гомолатеральности связей между неокортексом и гиппокампом.

Весьма существенно, что стимуляция гиппокампа во время операции или через хронически вживленные электроды оказыва­ет точно такое же влияние, как хирургическое удаление этой структуры или разрушение ее патологическим процессом. Билате­ральная стимуляция гиппокампа вызывает потерю памяти на ближайшее прошлое, причем длительность забытого периода варьирует от нескольких минут до нескольких недель и возраста­ет пропорционально силе и длительности стимуляции (Bickford et al., 1958, :980; Pampiglione, Falconer, 1962; Brazier, 1964, 19S5; Ervin, 1962; Feindel, 1Э64; Walter et al., 1964; Chipman et al., .1967; Бехтерева, Смирнов, 1971). Иногда слабая стимуляция сопро­вождается воспроизведением зрительных образов, звуков, ощу­щений, представлений, связанных с прошлым. Параллельная ре­гистрация электроэнцефалограммы показала, что возникновению ретроградной амнезии предшествует появление в гиппокампе судорожных разрядов в ответ на раздражение. Через несколько минут или часов нарушения памяти исчезают. Никаких двига­тельных ответов при стимуляции гиппокампа не возникает (Pen-field, Erickson, 1941).

В своем обзоре данных по стимуляции гиппокампа у человека Пампнльоне и Фалконер (Pampiglione, Falconer, 1962) подчер­кивали, что «электрическая стимуляция гипппокампа у человека никогда -не сопровождалась половыми ощущениями, тактильны­ми ощущениям, изменениями поведения, яростью или тонически­ми и клоническими движениями» (стр. 1393). Стимуляция амигдалы вызывала неприятные ощущения отвращения, вины, подав­ленности и ужаса (Walter et al., 1964).

Несмотря на абсолютное единогласие всеx клинических дан­ных о последствиях разрушения гиппокампа, сведения об эффек­тах перерезки форникса противоречивы. Лишь некоторые иссле­дователи обнаружили дефекты памяти («корсаковский синдром») при разрушении форникса (Sweet et al., 1959; Schenk, 1962; GrOnthal, 1964; Brion et al., 1969); в ряде работ никаких измене­ний памяти не отмечалось (Dott, 1938; Akelatis, 1941; Garcia-Веп-gochea et al., 1954). Эти разногласия могут зависеть от уровня и объема разрушения, которое в ряде случаев может не затронуть афферентных путей, восходящих к гипппокампу, или систему пост-комиссурального форникса и афферентов, отходящих к переднему таламусу.

Клинические данные о последствиях деструкции других струк­тур лимбического круга являются менее четкими, что частично может зависеть от значительно меньшей изолированности таких структур, как маммнллярные тела и лимбические ядра таламуса от сопредельных зон мозга, меньшей локальности патологических (опухолевых или дегенеративных) процессов в этих случаях к более тяжелых проявлений: сопутствующих сдвигов. Тем не менее большой клинический материал, накопленный в течение почти столетия, дает веские основания считать, что разрушение маммилляряых тел приводит к потере памяти.

Эта связь впервые была обнаружена Гудденом (Gudden, 1896) у больных с алкогольным поливентритом. Описание С. С. Корсаковым (1890) синдрома, включающего непропорционально большие нарушения памяти при относительной сохран­ности интеллекта и поведения в связи с хроническим алкоголиз­мом, позволило рассматривать повреждение маммиллярных тел как одну из анатомических основ нарушений памяти, хотя сам Корсаков связывал описанный синдром с рассеянной патологией коры. Впоследствии было показано, что при алкоголизме изби­рательно возникают дегенеративные изменения маммиллярнах тел вследствие нарушения содержания тимина. Наличие па­раллельно возникающей патологии маммиллярных тел и акнестнческих расстройств при алкоголизме было описано многими авторами (Gamper, 1928; Grunthal, 1939; Remy; 1942; Delay et аЦ 1958, 1965; Grunnet, 1969). Такие, же последствия имеют разру­шения маммиллярных тел в результате кровоизлияний, опухолей и т. д. (Souques et al., 1926; Ajuriaguerra et al., 1954; Delay et n1„ 1961; Adams et al, 1962; Jasper, Nauta, 1964, и др.).

Основная картина нарушений памяти при патологии маммил­лярных тел блиэка к той, которая описана для гиппокампальных больных. Хотя речь, словарь, сенсорные процессы, моторные и об­щественные навыки хорошо сохранены, память на прошлое ока­зывается резко нарушенной (ретроградная амнезия может охва­тывать до 20 лет —Victor, 1964), с сохранением лишь отдельных, разрозненных следов событий. При этом невозможно выделить-факторы, определяющие, что забыто, и что сохранно. Могут исче­зать следы эмоционально-окрашенных и субъективно-значимых событий и при этом сохраняться сведения совершенно посторон­него характера. Л. Т. Попова (1966) указывает, что больные могут не помнить о смерти близких или о том, что сгорел их дом, но помнят русскую и английскую историю и даты жизни писателей. Запоминание нового материала сильно нарушено, хотя объем не­посредственной памяти не снижен (Talland, 196S) и больные могут удерживать ряды из 6 цифр в течение 2 мин, почти как в норме. Однако введение интерферирующего воздействия приво­дит к утрате следа. Анализ показывает, что кратковременное со­хранение следов, близкое к нормальному, достигается у этих больных посредством уже упоминавшегося приема повторения про себя, без переноса s память (Sherwood, Mc Naisee, 1938). Но­вые данные не присоединяются к массе заученного и связи не образуются (Adams et al, 1962).

Тяжелые дефекты памяти обнаруживаются при необходимо­сти переключить внимание, хотя посторонние раздражители не отвлекают больных и действуют даже слабее, чем в норме (Tal-land, 1S66J. Они слишком зависят от действующих в данный мо­мент стимулов, не могут отвлечься от них и изменить ориентацию, особенно если от одной установки на действие с материалом нуж­но переключаться на другую (Talland, 1960; Victor, 1964). Одна­ко некоторое замедленное и неосознанно идущее формирование следов при очень длительной практике (узнавание простых фи­гур), видимо, возможно (A. Lewis 1961; Talland, 1962; Warring­ton, Weiskrantz, 1968b); наблюдается феномен реминисценции — появление воспроизведения, сразу отсутствовавшего, через 24—72 часа (Попова, 1969; Солдатова, 1969), что может гово­рить о том, что остаточная консолидация и какие-то процессы постепенного самоусиления следа у этих больных, возможно, имеются, но они необычайно растянуты во времени. Недостаю­щие следы прошлого и настоящего у этих -больных замещаются кэнфабуляциями, что никогда не наблюдается при поражении гиппокампа.

Амнестические явления отмечаются и при электрической сти­муляции маммилло-таламического тракта через вживленные электроды (G. Ojemann, 1971). Стимуляция правого МТТ сопро­вождалась нарушением кратковременной памяти на неречевые раздражители (запоминание и узнавание), что, быть может, как к в случае гиппокампа, зависит от латералнзации связей с неокортексом.

Нарушения памяти при повреждении маммилляриых тел свя­заны еще с одной особенностью, которую не подчеркивают при анализе нарушений памяти у гиппокампальных больных. Здесь же она настолько выражена, что многие клиницисты считают ее даже основной чертой синдрома — это нарушения «шкалы време­ни» (хронотараксис) (Kleist, 1934; Bendek, Juba, 1971; Delay, Brion, 1954; Whltty, 1962). Известно, что нередко след можно извлечь из прошлого, приурочив его к определенной хронологи­ческой вехе. Некоторые психологи считают, что способность выбирать события из временной серии, вероятно, является поздним филогенетическим достижением. Эта способность полностью утрачивается у больных с корсаковским синдромом. События жизни не припоминаются во временной последовательности, они превращаются в хаос, и логика их нарушается. Деле и Брион (Delay, Brion, 19E4) высказывают предположение, что маммиллярные тела могут прямо иметь отношение к регистрации сигна­лов во времени, поскольку они лежат среди структур, управляющих периодическими процессами организма. Может быть, де­фектность временных сигналов не позволяет правильно записать адрес следа, сн не интегрируется нужным образом и не может быть извлечен.

Следует отметить, что некоторые клиницисты возражают про­тив связывания амнестическогс синдрома с маммиллярными те­лами (Adams, 1S62; Victor, 1964), указывая, что в ряде случаев энцефалопатии Вернике наблюдались разрушения маммиллярных тел без дефектов памяти, и наоборот — наблюдались случаи нарушений памяти при минимальной затронутости маммиллярных тел.

Нарушения памяти наблюдались также при перерыве опу­холью маммилло-таламического тракта (Kleist, 1934}, разруше­нии передних (лимбических) ядер и медиодорсальксго ядра та-ламуса (Bendek, Juba, 1941; Spiegel, 1956; Victor, 1964; R. Ojemann, 1965; Mark et al., 1970). Амнестическнй синдром, завися­щий от повреждения таламуса, также связан с нарушением оцен­ки времени в макро- (годы) и микроинтервалах (Spiegel, 1956).

Нарушения памяти при повреждении лимбической (цингулярной) коры значительно слабее и реже проявляются. Некоторые авторы отмечали возникновение амнестических явлений при перерезке или стимуляции цингулюма (Whitty, Lewin, I960; 7edio, mmaya, 1S70), хотя в последнем случае изменения памяти были нестойкими.

Телейрак с сотрудниками описали при стимуляции передней цингулярной коры возникновение высокоинтегрированных дви­жений, складывающихся в адаптивные комплексы из трех ком­понентов:

1) моторных — комбинаций простых движений в целенаправ­ленное действие;

2) сенсорных — использование зрительного и тактильного ап­парата для адаптивного контакта со средой;

3) мнестических—припоминание роли различных объектов и движений для их использования. Поразнтельно,— пишут авторы,— что эти реакции не имели аффективного компонента и никогда не выражали эмоций» (Talairach et al., 1973, стр. 51).

Вовлечение в патологический процесс энтсринальвой коры (гиппокамповой извилины) редко бывает изолированным (обыч­но в той или иной мере затрагивается и гиппокамп), но, по-види­мому, ее разрушение приводит к типичным дефектам памяти гиппокампального типа (Мс Lardy, 1970a; Buren, Borke, 1972). Мак Ларди склонен считать даже, что именно сопутствующие повреждения энторинальной коры, а не гиппокампа, в первую очередь ответственны за нарушение общего фактора памяти. Во всяком случае при болезни Альцгеймера, при которой обычно прежде всего возникают мнестнческне расстройства, нейрофибрильная дегенерация может захватывать только энторпнальную кору (Мс Lardy, 1970а; Сгаррег et al., 1973).

Наконец, следует упомянуть имеющиеся в литературе данные о тяжелых нарушениях памяти вследствие разрушений септума при инсультах (Sweet, 1965) или опухолях (Got et al., 1969; Зе-dou et al., 1972). Нейродинамические интерпретации описанных нарушений памяти, предлагаемые перечисленными авторами, весьма различны и противоречивы. Ранее, когда широко рас­пространенным было предположение о реверберации следов возбуждения в замкнутых цепях как основе процессов кратковремен­ной памяти, поражения лимбики, ведущие к нарушению фиксации следов, расценивались как вызывающие снижение возбу­димости в таких цепях или разрывающие их и тем самым нару­шающие нормальную циркуляцию следового возбуждения (Ваг-bizet, 1963a). Эта точка зрения хорошо согласуется с представле­нием о строении лкмбической системы и гиппокампа, в частности, как ряда замкнутых цепей различного объема. Витти (Whitti, 1962) рассматривает лимбику как «booster mechanism» (запускающий, усиливающий механизм), который, возможно, через свя­зи с ретикулярной формацией усиливает следовое возбуждение таким образом, что оно переходит в постоянную форму.

Корнхубер подчеркивает, что поступающая в память инфор­мация должна подвергаться обработке в «селекторе», каковыми, по-видимому, и являются структуры лимбического круга. Сигна­лы этих структур, поступающие к нейронам ассоциативных об­ластей неокортекса, должны иметь, по его мнению, решающее значение для формирования в последних долговременных следов (Kornhuber, 1973).

Напротив, Уоррингтон и Вейскранц (Warrington, Weis-krantz, 1968b, 1971) подчеркивают, что главная трудность боль­ных с амнезиями заключается в неспособности различать и хра­нить отдельно «старое» и «новое». Таким больным, в отлнчие от нормальных людей, легче воспроизвести самостоятельно ряд слов из прочитанного перечня (что происходит, конечно, все же значи­тельно хуже, чем э норме), чем узнать прочитанные слова в спис­ке, к которому добавлены другие. Больные заявляют, что отличе­ние «старого» от «нового» невозможно, так как все слова явля­ются в равной степени новыми. Эти авторы считают, что ряд осо­бенностей амнестнческого синдрома могут объясняться невоз­можностью затормозить или стереть хранящуюся информацию, которая не отличается от вновь принимаемой и мешает ее нор­мальней фиксации и воспроизведению. Такой же точки зрения придерживается Хадсон (Hudson, 1968), считающий, что некото­рые явления при амнезиях (например, наблюдающиеся в ряде случаев персеверации) можно объяснить повреждением тормоз­ной системы, что приводит к нарушению избирательности при воспроизведении.

• • •

Резюмируя данные о последствиях разрушения лимбических структур у человека, можно сказать следующее. Каковы бы ни были конкретные нейродинамические механизмы при этих нару­шениях, все авторы, единогласно сходятся на том, что гиппокамп и связанные с ним структуры необходимы для обеспечения так называемого «общего фактора памяти»—т, е. способности фиксировать любые виды следов, независимо от модальности вое приятия и способа воспроизведения tWhitty, 1G62; R. Adams, 1962; Barbizet, !963a; Victor, 1964; Milner, 1966» IS70; Лурия,

197Ghmb. др.).

Такой «надмодальный» харашер нарушений памяти наблюда­ется только при лимбических повреждениях. Он резко отличает­ся от «модально-специфических» нарушений памяти (Лурия, 1970, 1971, 1973), которые могут возникать при поражении ассо­циативных областей неокортекса (некоторые виды афазий, агно­зии а т.д.). Но даже в отношении этих модально-специфических дефектов высказывались предположения, что некоторые из них могут зависеть от разрыва связей между проекционными зонами коры и лимбической системой при деструкции ассоциативных зон, являющихся источником неокортикальных связей к лимбической коре, гиппокамповой извилине и гиппокампу (Geschwind, 1955). Нарушения памяти при разрушении различных звеньев основ­ного лимбического круга в основном сходны — зто выраженная антероградная амнезия (неспособность к регистрации новых сле­дов) и ретроградная амнезия на различные сроки при сохранно­сти старых следов и нормальном объеме непосредственной памяти.

При разрушении гиппокампа дефекты памяти изолированы — они не сопровождаются изменениями интеллекта, эмоций или личности, а также нарушениями сенсорной или моторной сферы. Способность сосредоточивать внимание на материале н удержи­вать его в течение некоторого времени в нормальном объеме не нарушается (хотя и требует иногда некоторых использующихся и в норме вспомогательных средств — проговарнвание). Пере­ключение внимания, которое связало с вытормаживанием дейст­вия рацее воспринимавшихся стимулов затруднено» но если оно состоялось, то всякие следы непосредственно предшествующей деятельности полностью исчезают.

Следовательно, в норме гиппокамп необходим для какого-то автоматически идущего процесса трансформации следового воз­буждения» который в этом случае продолжает развиваться при переключении сознательной деятельности на другую задачу. При его деструкции категории «старого» и «нового» теряют свое зна­чение и вся информация постоянно воспринимается, как в пер­вый раз.

Что представляет собою состояние такого больного лучше все­го видно из слов пациента X. М., приведенных Милнер в ее различных статьях. Между отдельными заданиями он внезапно поднимал глаза на экспериментатора и говорил с некоторой тре­вогой: «Я беспокоюсь, не забыл ли я чего-то, что делал или сказал: «Каждый день моеей жизни замкнут сам в себе, Зто похоже на пробуждение от сна, я просто ,: ничего не помню» (Milner, 1970). В другом случае этот больной указал: «Каждый день моей жизни замкнут сам в себе, какую бы радость в какое бы горе я не испытывал» (Milner et al., 1368).

Очень медленное н бессознательное запоминание некоторых простых (двигательных) навыков, не превышающих объема не­посредственной памяти, остается возможным.

При поражении маммиллярных тел или таламуса провалы па­мяти на прошлое и настоящее заполняются конфабуляциями. К общим нарушениям памяти добавляется резкое нарушение спо­собности к хронологическому упорядочению событий, следы не организуются во времени.

Во всех случаях наблюдается утрата следов событий прошлой жизни на значительные сроки, охватывающая в равной мере важ­ные и неважные факты личной и общественной жизни. При ста­билизации или улучшении состояния эти следы могут постепенно восстанавливаться от более старых к более новым, что говорит скорее об их странном ретроактивном торможении и невозмож­ности найти и извлечь, чем об истинном разрушении. При этом сложнейшие навыки, приобретенные до болезни — речь, матема­тические операции, игра на фортепьяно, игра в шахматы, и т.д.,— остаются совершенно сохранными. Эти факты пока не получили объяснения к ясно только, что решение этих вопросов непосредственно подвело бы нас к механизмам записи, хранения, поиска и воспроизведения информации.

Если в целом обобщить клинические данные о связи лимбических структур с патологией памяти, то выявляется довольно четкий градиент корреляции. Данные о зависимости процесса ре­гистрации информации от гиппокампа являются наиболее четки­ми, ясными и практически стопроцентными. Далее по мере воз­растания удаленности лимбической структуры от гиппокампа по основному лимбическому кругу четкость я выраженность амнестических расстройств постепенно падает, а выявляющиеся струк­турно-функциональные корреляции оказываются менее постоян­ными и достоверными: они ниже для маммиллярных тел, чем для гиппокампа, еще ниже для лимбических ядер таламуса и совсем нечетко выявляются в отношении цингулярной коры.

**Таким об­разом, можно сделать следующие выводы**.

1. Повреждение гиппокампа и ряда других структур основно­го лимбического круга по данным клиники приводит к наруше­ниям так называемого общего (надмодального) фактора памяти.

2. При этом объем непосредственного запоминания и долго­временная память могут оставаться сохранными, во процесс пе­рехода информации из кратковременной формы в долговремен­ное хранение становится невозможным. Этот процесс мы будем называть далее «регистрацией информации\*.

3. Нарушения памяти максимальны при повреждении гипппокампа и выражены тем слабее, чем дальше разрушенная струк­тура отстоит от него по основному лимбическому кругу.

4. Повреждения гиппокампа не приводят к изменениям сен­сорного анализа, моторных навыков, интеллекта, эмоциональной сферы и личности.

Дополнительно следует сделать два весьма существенных методических вывода:

5. Стимуляция и разрушение гиппокампа и ряда других эле­ментов основного лимбического круга не сопровождаются внеш­ними, эффекторными проявлениями; происходящие изменения часто можно выявить в основном только через речевую систему испытуемых;

6. Стимуляция и удаление гиппокампа приводят к удивитель­но сходным результатам. Выраженные эффекты при стимуляции гиппокампа часто связаны с появлением судорожных разрядов в этой структуре. Это позволяет утверждать, что стимуляция гип­покампа часто может рассматриваться как его функциональное выключение.

## Глава 7 ФУНКЦИИ ГИППОКАМПА В ПОВЕДЕНИИ ЖИВОТНЫХ

Одной из основных задач научения мозга всегда было моде­лирование на животных определенных неврологических нару­шений, наблюдающихся у человека, с тем чтобы на более про­стом и допускающем широкие экспериментальные вмешатель­ства материале проанализировать их и выявить механизмы ра­боты отдельных структур мозга. Этот подход доказал свою ис­ключительную ценность в изучении сенсорных и моторных ме­ханизмов мозга и расшифровке функций ряда его образований.

Однако всякого, кто переходит от знакомства с клинически­ми данными о последствиях повреждения гиппокампа и других структур основного лимбического круга у человека к изучению последствий аналогичных вмешательств на животных, поража­ет ощущение полной утраты ясности, противоречивости как интерпретаций, так и самих экспериментальных данных. Рез­кая очерченность нарушений памяти у человека заменяется у животных синдромом, который вполне можно назвать осложненным и неуловимым», как Наута (Nauta, 1970) назвал лобный синдром.

Суммируя результаты сравнительных нейропсихологических исследований у человека и филогенетически ближайших к нему животных —обезьян, различные авторы (Drewe et al., 1970; Ettlinger, 1970; Warrington, Weiskrantz, 1971; Delacour, 1973) указывают два принципиальных различия. Одно из них зави­сит от наличия: у человека функции речи и соответствующих «речевых зон». Второе различие-—это отсутствие явных нару­шений памяти и обучения у гиптжампэктомированных живот­ных.

Следует ли из этого факта делать предположение о том, что у человека гиппокамп принципиально меняет свою функцию, как считает, например, А. Д. Милнер (1973)? Конечно, увели­чение и усложнение связей лимбических структур, описанное нами выше, дает некоторые основания для такого утверждения, но прослеживание филогенеза лимбической системы говорит о том, что одни и те же тенденции действуют в их развитии на всех этапах эволюции. Изменение их у человека скорее коли­чественное, связи не меняются принципиально с анатомической точки зрения, хотя отношения с корой и приобретают иные ха­рактеристики вследствие развития речевых зон поблизости от тех высших отделов неокортекса, которые контактируют с лимбической системой (Jones, Powell, 1970). Вряд ли такое специа­лизированное образование, как гиппокамп, сохраняющее еди­ные конструктивные особенности не всем протяжении эволю­ции, может внезапно принять совершенно новую функцию. Экспериментальные данные показывают гомологичность функ­ций гиппокампа у столь далеко отстоящих друг от друга по уровню эволюции животных, как млекопитающие и птицы (Крушинская, 1970; Benowitz, Teng, 1973).

Если дело не в исследуемом объекте, то остается единствен­ное объяснение — дело в методике исследования. Действитель­но, в методическом отношении исследования последствий удаления гиппокампа у человека и животных совершенно несопо­ставимы. Почти все клинические исследования больных с по­вреждением основных лимбических структур основываются на запоминании словесного материала и словесном же его вос­произведения, в ситуации обычного общения, без вовлечения каких-либо специальных непосредственных «мотивационно-подкрепляющих» средств. Даже при использовании неречевого материала (запоминание лабиринта или бессмысленных соче­таний линий) дастся словесная инструкция, а использование речи «больным затруднено, но не исключено: «подкрепление» также отсутствует. Сведения о выработке у таких больных ус­ловных рефлексов очень редки. Скудные данные, относительно выработки условных мигательных рефлексов и условно-рефлек­торной депрессии альфа-ритма у больных с корсаковским син­дромом (который так часто по проявлениям и этиологии совпа­дает с лимбическим синдромом потери памяти) показывают, что условные рефлексы, хотя и замедленно, но вырабатывают­ся, а угашение их не только не повышено, а практически не­возможно (Gantt, Muncie, 1942; Woodworth, Scnlosberg, 1954). Как мы увидим далее, эти данные не отличаются от фактов, полученных методом условных рефлексов на различных живот­ных.

Однако при исследовании животных именно условные реф­лексы становятся основным орудием исследования памяти. Можно ли считать, что такая нарочито упрощенная однознач­ная связь между стимулом и реакцией, связанной с непосред­ственным получением подкрепления, может рассматриваться как единственная форма регистрации опыта у животных? По-видимому, это скорее единственная форма, допускающая точное экспериментальное изучение памяти животных по внешним показателям. Жизнь животного особенно в естественных условиях должна как минимум требовать фиксации памяти про­странственных ориентиров, ландшафта, путей, границ своих участков (и чужих), узнавания животных своего и других видов, даже если они не являются возможным источником опас­ности, пищи или полового удовлетворения (хотя бы для отли­чения их от тех особей, которые могут быть такими источника­ми) . Безусловно, что в конечном счете эта информация связана с выживанием особи и вида, но многие ее компоненты стоят очень далеко в цепи, кончающейся непосредственно подкрепляющими стимулами. Рост возможностей анализа, расширение сенсорной сферы, среды, в которой живет животное, в ходе эволюции должно приводить ко все большему возрастанию удельного веса таких связей в индивидуальном опыте.

Нам известно единственное исследование функций гнппокампа, в связи с формами фиксации следов, близкими к тем, которые осуществляются в естественных условиях. Это — опы­ты Н. Л. Крушинской (1966, 1970) на кедровках, где были использованы возможности, представляемые особенностями экологии этих птиц. Питаясь кедровыми орехами, кедровки де­лают запасы на зиму в виде небольших кладовых (по несколь­ку десятков орехов, закапываемых в мох, под пни и т. д.), чис­ло которых достигает нескольких тысяч. Эти кладовые распо­лагаются на большом расстоянии друг от друга и обнаружи­ваются кедровками в течение всей зимы, несмотря на значи­тельные изменения ландшафта (опадение листьев, глубокий снег). Использование обоняния и вскрытие чужих кладовых, как показывает автор, практически исключаются. Кедровки, содержавшиеся в обширной вольере, при удалении гиппокампа устраивали кладовые, как обычно. Если же после этого их от­саживали на 30 мин из вольера, они не могли обнаружить сде­ланных кладовых и при потребности в пище переходили на совершенно несвойственную в норме форму поиска, перерывая подряд всю мшистую подстилку вольера, начиная с любого конца и лишь случайно наталкиваясь на кладовую. Птицы с удалением высшего ассоциативного центра — гиперстриатума, несмотря на более тяжелые общие нарушения после операции, безошибочно находили свои кладовые при интервалах любой длительности.

Таким образом, если поведение требует фиксации не узко­пусковых, а более общих обстановочных, сложных простран­ственно-зрительных факторов, удаление гиппокампа приводит к нарушениям, которые прямо и недвусмысленно оцениваются как нарушения памяти, вполне эквивалентные данным человеческой клиники, хотя речь идет о животном, резко отличающемся по уровню эволюции, развитию лимбики и экологии. Выработка обычных оперантных пищевых и оборонительных рефлексов у птиц с удаленным гиппокампом не нарушается (Крушинская, 1970).

Нам кажется, что этот пример является достаточно хорошим предупреждением против прямолинейного подхода к ин­терпретации бесчисленных данных, полученных при разнообразных опытах с выработкой связей на непосредственном под­креплении у гиппокампэктсмированных животных. Добавим к этому, что, обязательно основываясь на пищевом или болевом подкреплении, условный рефлекс неизбежно заключает в себе мотивационно-эмоциональный компонент. Если разрушение или раздражение какой-то структуры вызывают изменения условно­го рефлекса, то в зависимости от своих убеждений и склонно­стей экспериментатор всегда может оценить результат как сни­жение пищевой мотивации или повышение эмоции страха и т. д., что часто и делают исследователи, забывая, что наблю­даемое изменение спровоцировано самой постановкой опыта, где индикатором изменений поведения является мотивирован­ная эмоциональная реакция.

Однако, если пользование речевой системой в опытах на животных исключено, а применение условных рефлексов вовле­кает сложную сферу мотивации, потребностей и эмоций, суще­ствует ли другой путь для исследования общей, обстановочной, непроизвольной памяти у животных? Очевидно, такой путь есть, и он заключается в использовании в качестве показателя ориентировочного рефлекса на новизну и его угашения. Для доказательства этого следует кратко остановиться на некото­рых особенностях этой удивительной реакции, которые доста­точно хорошо известны и, однако, не всегда учитываются при конкретном анализе фактов.

Ориентировочный рефлекс, или рефлекс «что такое?», по И. П. Павлову (1951), это сложная интегрированная реакция, включающая соматические, вегетативные и электроэнцефало­графические изменения. Проявления этой реакции достаточно типичны и могут объективно оцениваться, что позволяет стро­гий учет в эксперименте. Важно, однако, оценить свойства сиг­налов, вызывающих ориентировочный рефлекс. Любые другие врожденные, безусловные рефлексы вызываются определенной, достаточно специфичной категорией стимулов, имеющих отно­шение к непосредственному удовлетворению соответствующей-фундаментальной биологической потребности организма. Ори­ентировочный рефлекс может возникать при любом восприни­маемом органами чувств воздействии (в том числе и при раз­дражителях, удовлетворяющих потребности), но с одним усло­вием— раздражитель должен обладать абсолютной или отно­сительной (по сравнению с предшествующим фоном) новизной. Однако что такое «новизна» раздражителя? Это абстрактное качество означает лишь, что следы этого раздражителя отсут­ствуют (или временно не обнаружены) в хранении, в долговре­менной памяти. Само понятие «новый» — относительно, оно предполагает наличие «старого», уже известного. Значит, воз­никновение ориентировочного рефлекса на сигнал может рас­сматриваться как показатель отсутствия соответствующего сле­да в памяти или невозможности его обнаружения.

Следует подчеркнуть очень важную и часто игнорируемую деталь —ориентировочный рефлекс представляет собою прояв­ление особой потребности, не уступающей по своей силе так называемым фундаментальным потребностям, но, видимо, ряд своеобразных черт ориентировочного рефлекса приводит к тому, что его никогда не упоминают в кратком ряду основных безусловных форм деятельности (пищевая, половая, оборони­тельная). Можно сказать, что если пищевой рефлекс обеспечи­вает тело пищей, то ориентировочный рефлекс обеспечивает мозг информацией. Потребность эта неизмеримо возрастает в ходе эволюции, в процессе расширения контактов организма с внешней средой и сенсорного обогащения этой среды.

У обезьян подкрепление ориентировочным рефлексом, воз­можностью «удовлетворить свое любопытство» (например, воз­можность после правильной реакции выглянуть из затемненной камеры в окошко) может соперничать по своей силе с пищевым вознаграждением. Но и крысы могут многократно нажимать на рычаг при единственном следствии — если при этом на короткое время зажигается свет (Carlton, I968; Мыслободский, Кузнецов, 1971); они настойчиво стремятся в коридор лабирин­та, в котором находятся несъедобные «игрушки» (Leaton, 1968); они, как и обезьяны, в однообразной обстановке эксперимен­тальной камеры, проявляют выраженную тенденцию к выгля­дыванию в маленькое отверстие, если такая возможность существует (Carlton, 1968). Это — удовлетворение «информацион­ного голода».

Сенсорная депривация является одним из труднейших испы­таний для нервной системы высокоорганизованных животных. Поступление новой информации, даже если она не ведет ни к какому конкретному результату оказывает весьма существен­ное положительное действие на нервную систему, проявляю­щееся даже в морфологических показателях. Это достаточно хорошо показано в опытах на животных с так называемым обо­гащенным опытом (Krech et al., 1956; Rosenzweig et al., 1968, 1960).

Таким образом, ориентировочный рефлекс служит для вы­деления и приема новой информации. Однако этим не исчер­пываются его особенности. Судьба принятой информации да­лее может идти разным путем. Если новый раздражитель не сигнализирует о значимых изменениях и при этом остается строго постоянным, ориентировочный рефлекс на него посте­пенно слабеет и полностью исчезает. Это угашение происходит у млекопитающих в общем в пределах одного —трех десятков повторений раздражителя, в зависимости от его сложности. Но если ориентировочный рефлекс возникает на новизну, то его исчезновение должно означать, что раздражитель перестал быть новым, что он опознается как уже известный, т. е., что он за­регистрирован в системе памяти. С этой точки зрения угашение ориентировочного рефлекса является негативным выраже­нием формирования следа памяти. Вместе с тем именно это угашение позволяет переключать внимание на другие раздра­жители, непрерывно обогащая сенсорную сферу (Соколов, 1958; Jeffrey, 3868). «Регистрация опыта,—пишет Прибрам,— есть функция привыкания» (Pribram, 1967, стр. 334).

Если вызвавший ориентировочный рефлекс стимул сам об­ладает подкрепляющими свойствами, то неспецифическая ори­ентировочная реакция переходит в соответствующую конкрет­ную безусловную реакцию (еда, питье, нападение, бегство), в этом случае она является лишь начальной, но обязательной стадией процесса анализа Если же раздражитель, не удовлет­воряя функциональной потребности, сигнализирует о возмож­ности удовлетворить ее, как при выработке условных рефлек­сов, то ориентировочный рефлекс, даже если он предваритель­но угашен на раздражитель, приобретающий теперь сигналь­ные свойства, вновь восстанавливается, причем это восстанов­ление может быть более устойчивым, чем ранее (Виноградова, 1958, 196'; Соколов, 1958, I960). При этом ориентировочный рефлекс в сигнальной ситуации, как и при действии несигнального раздражителя, имеет двоякое влияние — с одной стороны, повышая уровень активности анализаторов, он способствует восприятию, анализу н фиксации новой, усложненной комбина­ции раздражителей, а с другой стороны, он в' течение некото­рого времени подавляет специфические проявления формиру­ющейся временной связи. Далее обе реакции — ориентировоч­ная и специфическая — развиваются противоположным обра­зом, и по мере того, как свертываются к исчезают проявления первой из них, происходит упрочение второй (Виноградова, 1958; Соколов, 1958). Существуют многочисленные данные, показывающие, что аналогичный ход событий наблюдается при любом изменении в структуре условной связи: при выработке дифференцировки, переделке условного рефлекса и его угашенни.

Важная приспособительная функция ориентировочного реф­лекса состоит, таким образом, в том, чтобы, обеспечив опти­мальный анализ и запись информации, предотвращать немедленную фиксацию и преждевременное проявление в поведение новых выработанных реакций пока изменившаяся ситуация не до конца проанализирована и не оценена вероятность нового события. С этой точки зрения ускорение выработки условного рефлекса не всегда является биологически целесообразным, тем самым ориентировочный рефлекс выступает как чрезвы­чайно важный фактор в обеспечении пластичности выработан­ного поведения в условиях меняющейся среды.

Таким образом, мы считаем, что ориентировочный рефлекс можно рассматривать как рефлекс регистрации колебаний сре­ды, а его угашение может служить указанием на формирование следа (Виноградова, 1961, 1970). Теперь на основании из­ложенных взглядов на особенности исследования памяти у жи­вотных рассмотрим данные о влиянии повреждения гиппокампа на поведение.

### Влияние разрушения гиппокампа на условные рефлексы

Прежде чем начать анализ данных о влиянии повреждения гиппокампа на обучение у животных следует еще раз подчерк­нуть, что у гиппокампэктомированных животных нет никаких нарушений сенсорных процессов (даже их сложных форм), которые позволили бы говорить о невозможности восприятия стимулов, и никаких нарушений моторной сферы, которые позволили бы говорить о невозможности выполнения требующейся реакции. Следствия повреждения гиппокампа модально неспе­цифичны в широком смысле слова — как в отношении сенсорных модальностей (качество условных сигналов), так и в отноше­нии биологических модальностей (качество безусловного под­крепления). Эмоциональных нарушений при разрушениях, точ­но ограничивающихся гиппокампом, нет. Дуглас в своем обзо­ре функций гиппокампа указывает, что на протяжении ряда лет у сотен гиппокампэктомированных животных, включая крыс, кошек и обезьян, ни oн ни его сотрудники не замечали никаких эмоциональных нарушений (Douglas, 1967).

Многочисленные исследования показали, что реакции, вы­работанные и упроченные до удаления гиппокампа у животных, оказываются сохранными после его удаления. Это касается как простых условных рефлексов- (Тартыгин, 1966; Ekersdorf et al., 1973), так и относительно сложных форм обучения, вклю­чающих дифференцирование слуховых, зрительных и пространственных раздражителей (Gol et al., 1963; Shapiro et al., 1965; Douglas, 1S67; Traax, Thompson, 1969, Buerger, 197C; Brust-Car-mona, Zarro-Coronado, 1971; Гамбарян и др., 1971, 1972; Gambarian et al., 1972). При предоперационном обучении у гиппо­кампэктомированных животных возможно даже правильное осуществление (хотя и с некоторыми ошибками) так называе­мого пассивного избегания, обычно нарушающегося при гиппокамглэктомии (Wishart, Mogenson, 1970). Выработанные пред­варительно реакции могут восстанавливаться в послеопераци­онном периоде самостоятельно или требуют некоторого доучи­вания, во сохранение следов является несомненным (Kimble, 1968).

Выработка простых положительных условных рефлексов, как пищевых, так и оборонительных по классической и инстру­ментальной методике также сохранна (Isaacson et al., 1961; Teitelbaum, 1964; Webster, Voneida, 1964; Вавилова, 19686; Me-ринг, 1970). Например, у кошек, лишенных гиппокампа, для выработки простых пищевых и оборонительных рефлексов тре­буется всего 5—20 сочетаний. Однако после гиппокампэктомии отмечается замедление стабилизации условных рефлексов, вы­ражающееся в длительных колебаниях латентных периодов, даже после 100—200 сочетаний раздражителей, которые авто­ры связывают с влиянием усиления ориентировочного рефлек­са (Тушмалова, 1861; Grastyan, Karmos, 1962; Douglas, 1957; Воронин, Семенова, 1968). В работе Батлера обезьяну с раз­деленными полушариями мозга (split-brain) и унилатеральным разрушением гиппокампа обучали доставать орех из вращаю­щейся кормушки, пользуясь одним глазом и коитралатеральной рукой. Оба полушария «обучались» одинаково (Butler, 1970).

Данные о выработке дифференцировок у гнппокампэктомированных животных более разноречивы, что, по-видимому, за­висит от степени сложности и тонкости вырабатываемых диф­ференцировок. Некоторые авторы не отмечают нарушений про­стого дифференцирования (Grastyan, Karmos, 1962; Меринг> 1970; Меринг и- др., 1972). Однако упрочение дифференцировок происходит дольше, отмечается их широкая генерализация (За­видова, 19686; Wilde» Blampied, 1972). Сложные дифференцировкн (например, различение относительно сложных зритель­ных фигур у обезьян) вырабатывается с трудом (Buerger, 1S70; Butler, 1970). Нарушения могут выявляться при усложнении дифференцировок. Обезьяны с разрушенным гиппокампом справлялись с дифференцированием двух зрительных фигур» так же как в- норме, но при увеличении числа дифференцировочных сигналов (до четырех сигналов при одном положитель­ном) их реакции резко ухудшались (Douglas et al-, 1969).

Выработка форм поведения, опирающихся на фиксацию сложных зрительно-пространственных отношений и исключаю­щая прямые отношения между пусковым сигналом и ответной реакцией, согласно большинству данных нарушается после удале­ния гиппокампа (J- Olds, 1S58; Thomas, Otis, 1958; Kaada et ah, 1961; Kveim et al., 1964; Niki, 1967; Воронин, Семенова, 1968, 1970; Jackson, Strong, 1969; Gambarian et al., 1972). Особенно постоянно нарушение поведения животных с разрушенным гиппокампом даже в относительно простом лабиринте (Т, Y, X): исчезновение так называемого чередования, как спонтанного, так и вырабатываемого. В то время как нормальные животные уже до начала выработки обычно попеременно заходят то в одну, то в другую ветвь лабиринта и легко закрепляют эту реакцию при подкреплении, гиппокампальные животные обна­руживают необычайно устойчивые персеверации — они ходят только в одну сторону, и даже нанесением болевого раздра­жения их нельзя заставить изменить направление (Roberts et al., 1962; Gross et al., 1965; Swanson, Isaacson, 196S; Dalland, 1970; Hirsh, 1970; Means, Douglas» [S70; Thomas, 1971),

Нарушения отставленного пространственного чередования часто отмечаются как единственное следствие повреждения гиппокампа у обезьян (Mahut, 1971; Jones, Mishkin, 1972). Боль­шинство авторов считает, что наблюдаемый дефект является результатом снижения памяти о предшествующей реакции (Ro­berts et al.( 1962), неспособности интегрировать следовое отра­жение экспериментальной ситуации с новой информацией (Hirsh, 1970) и нарушения гибкости перестроек поведения (Swanson, Isaakson, 1S69). Очевидно, близкой является при­рода нарушений сложных пространственных цепных условных рефлексов при повреждении гиппокампа у крыс, где наблюда­лись очень замедленная выработка, персеверации, не было оптимизации реакций (Воронин, Семенова, 1958, 1970), хотя с этим согласны не все авторы (Тушмалова, Солдатова, 1972).

Затруднение и даже невозможность выработки условных реакций наблюдаются и при некоторых других ситуациях, усложняющих и делающих неявными отношения между услов­ным раздражителем и подкреплением. Так, у гиппокампэктомировениых крыс резко снижается возможность выработки ре­акций при низкой вероятности подкреплений (Пигарева, 1972). Не вырабатываются и даже не сохраняются выработанные до операции условные рефлексы на время (у собак к кошек), не­смотря на очень длительную тренировку (Меринт, Мухин, 1971, 1972). Выработка сложных пространственных реакций может быть улучшена при введении дополнительных опорных сигна­лов, облегчающих выделение существенных элементов ситуации и выбор (Stevens, Cowey, 1972; Winocur, Breckenridge, 1973). Однако устранение этих сигналов после достигнутой вы­работки вновь резко ухудшает поведение.

Фактор времени имеет существенное значение при выра­ботке реакций различного типа. Некоторые авторы показали благоприятное воздействие на выработку у гиппокампэктомированых животных более коротких интервалов между отдель­ными пробами при обучении в лабиринте и выработке простых пищевых рефлексов н реакций избегания (Grastyan, Karmofi, 1962; Gol et al„ 1963; Jarrard et al., 1964; Kveim et al., 1964; Thompson et al., 1965; Liss, 1968; Ungher, Sirian, 1971a, b).

На гиппокампэктомированных обезьянах (и у людей при височной эпилепсии) была выявлена невозможность выработки реакций со сложным дифференцированием последовательных комплексов, если интервал между компонентами превосходил 1 мни или если в паузе вводилось отвлекающее воздействие (Douglas\* 1967). Имеются данные о нарушении выработки составленного подбора по образцу», где животное (обезьяна) после паузы должно из двух предметов выбрать тот, который был показан ранее. При перерезке форникса узнавание нару­шается и при интервалах в 2 мин становится невозможным (Gaffan, 1073). Это, однако, не было обнаружено в исследованиях других авторов (Drachman, Ommaya, 1964; Correii, Scovili, 1965; Waxier, Rosvold, 197C). Аналогичные данные были полу­чены при отсроченном выборе на кошках с разрушенным гнппокампом. При отставлении выбора более чем на 5—10 сек гиппокампальные кошки были неспособны к правильному вы­полнению реакции (Grastyan, Karmos, 1962; Ungher, Sirian, 1968, 1970, 1971b).

И. М. Вавиловой (1971, 1972a, 1974) было показано необ­ратимое нарушение выработки следовых слюнных рефлексов у собак при сохранении нормальной выработки наличных рефлексов. Согласно ее данным, предельное отставление подкреп­ления у 3-месячных гиппокампэктомированных щенков при пи­щевом подкреплении в Т-образном лабиринте достигало 1 сек, в то время как у нормальных щенков оно доходило до 40— 60 сек. У крыс с разрушенным гиппокампом нарушается после­довательное, но не симультанное дифференцирование яркостей света (Kimble, 1963). Эти данные позволили исследователям сделать заключение о слабости следовых процессов или усиле­нии действия посторонних интерферирующих факторов у гип­покампэктомированных животных (Grastyan, Karmos, 1562; Jarrard et ah, 1964; Thompson et al, 1965; Ungher, Sirian, 3971b).

Однако в других исследованиях универсальных нарушений при отставлении не было выявлено (Liss, 1968; Orbach et al.t 1960), а в некоторых работах была показана обратная зависи­мость: выполнение дифференцированных реакций (у крыс и обезьян) было лучше при так называемой распределенной прак­тике, т. е. при больших интервалах между условнорефлекторными пробами (1—5 мин, по разным данным) по сравнению с условиями частой подачи раздражителей (5—30 сек) (Kimble, Pribram, 1963; Madisen, Kimble, 1965; Correll, Scovilie, 1970). Этот факт интерпретировался как следствие замедления кон­солидации следов у гиппокампэктомированных животных (Mad-sen, Kimble, 1965). Драхман и Оммайя (Drachman, Ommaya, 1964) считают, что зависимость от времени отставления прояв­ляется лишь при необходимости удержания значительного объ­ема информации, требующего быстрого перевода части инфор­мации э долговременную память.

Несмотря на затруднения э выработке некоторых видов ре­акций, если выработка достигнута после повреждения гиппокампа или если осуществляется реакция, выработанная до операции, поведение обнаруживает повышенную устойчивость. Животные с разрушенным гиппокампом оказываются неспо­собными затормозить положительную условную реакцию даже при длительном неподкреплении. В связи с этим у них нару­шена возможность перехода с подкрепления каждого нажима на рычаг при оперантных рефлексах на «дифференцированное» подкрепление, когда подкрепление дается с определенными ин­тервалами. Нормальные крысы быстро снижают частоту нажимов на рычаг, гиппокампальные продолжают нажимать, не по­лучая подкрепления (Clark, Isaacson, 1965; Jarrard, 1955, и др.). Резкое уменьшение подкрепления в отличие от нормы, не приводит к снижению реакций (Franchlna, Brown, 1971). То же самое происходит при полной отмене подкрепления. Живот­ные не меняют латентных периодов реакции, скорости побеж­ки к месту получения положительного подкрепления или от ме­ста нанесения болевого раздражителя (Isaacson et al., 1961; Peretz, 1965; Raphelson et al., 1966; Т. Brown et al, 1969; Franchina, Brown, 1Э70; Kimble, Kimble, 1970; Солдатова, Тушмалова, 1970; Kenke, Bunnell, 1971).

Кимбл показал, что если в норме условный рефлекс прибли­жения, подкрепляемый водой, угасает при неподкреплении за 24—25 проб, то у гиппокампальных крыс не обнаруживается декремента реакций даже после 100 проб; при этом потребле­ние воды было у них одинаковым с нормальными животными, так что при наличии воды, гиппокампальные крысы могли не пить ее, но продолжали стереотипно ходить в обычную сторо­ну лабиринта (Kimble, 1968). Аналогичным образом оперантные реакции нажима на рычаг, выработанные на пищевом подкреплении (у крыс и кошек), продолжают настойчиво осущест­вляться в ответ на действие условного раздражителя сытыми животными, которые не едят получаемого при этом подкрепления (Kambrack, 1967; Гралевнч, Струмилло, 1971).

Эти факты не позволяют рассматривать замедление угашения условных рефлексов у гиштокампэктомированных живот­ных как следствие повышения потребности или усиления соот­ветствующей мотивации. На основании этих данных некоторые авторы (Douglas, 1987, 1973; Kimble, 1968) считают, что при разрушении гиппокампа страдает процесс внутреннего тормо­жения, позволяющий подавлять реакции, потерявшие приспо­собительное значение. Црибрам и Дуглас выдвигают предполо­жение, что гиппокамп является «механизмом учета ошибок», осуществляющим в норме подавление неподкрепляемых реак­ций (Douglas, Pribram, 1966; Pribram, 1967).

Поскольку угашение, нарушенное у гиппокампвктомированных животных, по существу представляет собою простую фор­му переделки, когда ранее положительный раздражитель становится нейтральным, естественно, что и более сложные виды переделок, с изменением сигнального значения раздражителей или переходом на другой тип реакции, оказываются в этом слу­чае тяжело нарушенными. Одной из форм таких нарушений являются постоянно наблюдаемые при разрушениях гиппокампа дефекты пассивного избегания. При этом животное, у кото­рого предварительно выработана активная положительная реакция, должно затормозить ее под влиянием нанесения тока в месте получения подкрепления. Таким образом, это — как бы «усиленная» ситуация с угащением положительной реакции; здесь она не только не подкрепляется положительно, но в со­провождается «наказанием». При разрушении гиппокампа ре­акция не подавляется или тормозится с исключительным тру­дом (Kimura, 1958; Isaacson, Wickelgren, 1962; Teitelbaum, Milner, 1963; Kimble et at, 1966; Silveira, Kimble, 1968; Paps-dotf. Woodruff, 1970).

Такие же трудности возникают при других видах переделок. Особенно сильно нарушается переделка в задачах, требующих использования пространственных сигналов — пространственное чередование или пространственное дифференцирование (Kimb­le, Kimble, 1965; Niki, 1966, 1967; Andy et al., tS68; Stutz, Rock-lin, 3968; T. Brown et al, 1969; Swnason, Isaacson, 1969; Воро­ни», Семенова, 1970; Cohen, Laroche, 1973). В опытах Хсиао и Иеааксона крысы могли выбирать между пустой кормушкой, кормушкой с едой и кормушкой с водой. Крысам через день не давали или пить, или есть. Гиппокампальные животные не­зависимо от потребностей ходили к одному и тому же месту; когда эта тенденция преодолевалась и с трудом устанавлива­лись дифференцированные подходы к кормушкам, производи­лась переделка при изменении положения кормушек. Вырабо­тать переделку у гиппокампальных животных было невозможно (Hsiao, Isaacson, 1971). В опытах Прибрама обезьяны, лишен­ные гиппокампа, нормально вырабатывали простой нажим на освещенную панель, испытывали затруднения при выработке дифференцировки, но, выработав ее, оказывались совершенно беспомощными при переделке, которая шла с огромным тру­дом: 790 проб вместо 175 в норме (Pribram et al., 1969). После гнппокампэктомии затруднено переключение даже с одной эффекторной задачи на другую; например, если сначала надо дер­жать рычаг все время нажатым, а-затем нажимать и отпускать, или наоборот (Ellen, Wilson, 1962; Ungher, Sirian, 1971b). Во всех этих случаях особенные затруднения возникают при переделке реакций выработанных до операции, а при после­операционной выработке дефекты резко возрастают при «cver-iearnin» — упрочении реакции после достижения критерия обучения (Kimble, 1968; Stutz, Rockim, 1968 Winocur, Mills, 1970).

Как отмечают многие исследователи, в целом все же после раздражения гиппокампа особенно страдает выработка и пере­делка процессов, связанных с необходимостью активного подавления реакций. В тех задачах, где активное торможение не нужно, гиппокампальные животные могут быть даже лучше нормальных животных. Именно это наблюдается при выработ­ке простого активного избегания, которое облегчается вслед­ствие снятия тормозных тенденций: застывание перед побеж­кой, замедление перед концом побежки у нормальных живот­ных (Teitelbaum, Milner, 1963; Papsdorf, Woodruff, 1970; Aiva-rez-Pelaez, 1973). При условиях, исключающих эти тормозные тенденции, у нормальных животных, выясняется, что они все же обучаются лучше, а не хуже гиппокампальных (Niki, I965; Douglas, 1967). При обучении крыс вращать колесо, чтобы из­бежать удара тока, и при последующем введении подкрепле­ния только во время действия звука и его отключении при дей­ствии света нормальные крысы быстро повышали реакции при действии первого и снижали их при действии второго раздражителя. У гипппокампэктомированных крыс эффект нарастания реакций при положительном условном раздражителе не отли­чался от нормы, но снижение реакции вращения колеса при дифференцировочном сигнале полностью отсутствовало, что, по мнению авторов, подтверждает точку зрения Кимбла о зависи­мости от гиппокампа процессов внутреннего торможения, но не выработки условного рефлекса (Micco, Schwartz, 1971).

Однако в отдельных случаях наблюдали улучшение выра­ботки реакций, включающих тормозные компоненты после уда­ления гиппокампа (Jackson, Strong, 1969; Пигарева, 196Э, 1970, 1972; Means et al., 1970; Stevens, 1973). По-видимому, нельзя представить существование структуры мозга, нормальная функ­ция которой заключалась бы в ухудшении поведения. Следова­тельно, наблюдающееся улучшение выработки некоторых ви­дов реакций после удаления гиппокампа является результатом экспериментальных условий, в которых возникший дефект мо­жет сузить и упростить поставленную задачу. Существенно, что в указанных случаях один и тот же сигнал должен был вызвать различные реакции. Может быть, снижение побочных тормозя­щих влияний ориентировочного рефлекса, о которых мы ска­жем далее, является одной из причин наблюдаемого по срав­нению с нормой улучшения в этих опытах.

### Изменения ориентировочного рефлекса

Одно из самых ярких изменений в поведении у гиппокамп-эктомироваиных животных — это изменение ориентировочного рефлекса, Кармош и соавторы (Karmos et al., 1965) прямо ука­зывают, что гиперактивность ориентировочного рефлекса — самый характерный эффект повреждения гиппокампа. Наблю­дение поведения животных с разрушенным гиппокампом в клет­ке или свободном поле выявляет повышенную активность и сниженную продолжительность сна (Jarrard et al., 1958; Kim et al., '-970; Glickman et al., 1970; Strong, Jackson, 1970; P. Дуг­лас, 1973). Однако это повышение общей активности происхо­дит не за счет всех видов поведенческих актов. Социальные ре­акции на других животных не меняются (Glickman et al., 1970), нет изменений потребления воды и пищи и реакций ухода за со­бой («grooming») (Kim et al., 1970). Повышается в основном ориентировочно-исследовательская деятельность, реактивность к новым раздражителям. «Неугасимый ориентировочный рефлекс», «глубокое любопытство», «стремление все исследовать» отмечают многие авторы (Adey et аЦ 195S; Roberts et a;., 1962; Jarrard, Bunnell, 1968; Glickman et al., 197C; Kim et al., 1970).

Однако это не означает, что резко возрастала интенсив­ность проявления ориентировочной реакции. Она оставалась на уровне нормы или даже несколько ослаблялась по своему внешнему выражению (Алликметс, Лапин, 1966; Hendrickson et al., :S69). Как справедливо указывает Дуглас в своем обзо­ре (Douglas, 1967), говоря об «усилении» ориентировочного рефлекса, авторы обычно имеют в виду его патологическую устойчивость к угашению. Наблюдая гиппокампальных крыс в лабиринте, Стайн и Кимбл (Stein, Kimble, 19S6) отмечают их неспособность приникать к посторонним раздражителям. Они бесконечно осматривают и обнюхивают какую-нибудь трещину или соринку, реагируя на них, как на новые раздражители в течение всего исследования. Это замедление угашения ориен­тировочно-исследовательских реакций отмечали при работе с разными животными—обезьянами, кошками, крысами в раз­личных условиях (Stepien et al., '960; Leaton, 1965; Тартыпгк, 1966; Воронин, Семенова, 1Э68; Sengstake, 1368; Ungher e\*; al., 1S68, 196S; Douglas, Pribram, 196S),

Неугасимость ориентировочной реакции приводит у живот­ных с разрушенным гиппокампом к парадоксальному результа­ту— они испытывают меньший интерес к изменениям обстанов­ки и в меньшей мере страдают от ее однообразия. Поэтому при высокой активности в свободном поле они в отличие от нор­мальных животных не делают попыток перепрыгнуть через бор­тик, а находясь в беличьем колесе никогда не убыстряют бега. Животные в контрольных группах (норма и разрушение коры) быстро привыкали к однообразной обстановке и активно стре­мились получить приток новой информации, убыстряя бег в колесе или выпрыгивая из поля. У гиппокампальных крыс не было угашения ориентировочной реакции, не было и необходи­мости в повышении сенсорного притока (Strong, Jackson, 1970; Campbell et al., 1971). Гиппокампальные крысы игнорируют новый коридор, приставленный к постоянному, лабнрянту, куда немедленно направляются нормальные крысы (J. Cohen, 3970; Means et al., 1971), и в целом-«насыщение стимулом» у них происходит значительно медленнее, если вообще возможно (Kirkby et al., 196?). Предварительное длительное применение будущего условного раздражителя без подкрепления (угашение ориентировочного рефлекса} обычно замедляет в корме последующую выработку на неге условного рефлекса в связи со снижением «внимания» к нему. У гиппокампэктсмированных животных эта предварительная процедура не сказывается на: скорости выработки, поскольку повторения раздражителя без подкрепления не сопровождаются снижением внимания (Ackil et -al,, 1969). Регистрация сердечного компонента ориентнровочного рефлекса также показала отсутствие или чрезвычайную замедленность его угашения при разрушении гиппокампа (Niki, 1967; Sanwald et al., 1970). Правда, регистрация другого ком­понента ориентировочного рефлекса — кожно-гальванической реакции у гиппокампэктомированиых обезьян — (Bagshaw et al., 1965) не выявила нарушений угашения.

Однако замедлением угашения не исчерпываются особенно­сти ориентировочного рефлекса при повреждениях гиппокампа. Несмотря на свое постоянство, этот рефлекс не оказывает значительного отвлекающего влияния на текущую деятельность (Wickelgren. Isaacson, 1963; Raphelson et al., 1965; Kimble, 1968, 1969; Hendrickson et al., 1969; Riddell et al'., 1969; Silveira, Kimble, 1969; Senba, Iwahara, 1Э74). В опытах Хендриксон с сотрудниками гилпокампальных крыс, лишенных воды, снача­ла помещали в ящик, где им давали пить, а затем подавали звуковые щелчки. Ориентировочный рефлекс на щелчки был значительно реже и слабее, чем в норме (14 и 73% соответст­венно). Поскольку результаты этого опыта могли интерпрети­роваться как следствие повышения мотивации (питьевой) у гиппокампэктомированных крыс, опыт был поставлен иначе. Животным сначала давали звуковые раздражители (без под­крепления). Без наличия «соревнующегося» подкрепляющего раздражителя отличий ориентировочного рефлекса от нормы по частоте, силе и яркости проявлений не было. После этого вводили световые вспышки. Ни одна из гиппокампальных крыс не давала ориентировочной реакции на свет после тонов, как нормальные животные. Следовательно, если какой-то стимул воздействовал первым, является ли он подкрепляющим (вода), или нет (тон), он одинаково снижает ориентировочный реф­лекс на последующие раздражители, что показывает наличие нарушений переключения внимания, а не мотивации (Hendrick­son et al., 1959). При оценке влияний ориентировочной реак­ции на текущую условнорефлекторную деятельность (внешнее торможение при действии экстрараздражителя) было обнару­жено, что в норме этот процесс развернут во времени и состо­ит из короткой начальной фазы торможения и более растяну­той поздней фазы. При повреждении лимбических структур эта вторая фаза полностью исчезала, что выражалось в снижении отвлекающего действия экстрараздражителя (Солдатова, Со-гимбаева, 1972).

Однако в перечисленных исследованиях отвлекающие сти­мулы очень резко отличались от исходно действующих (другая модальность). Дугласом было показано, что положение существенно меняется, если отвлекающие стимулы близки к сиг­нальным. При осуществлении зрительного различения обезьяны меньше, чем в норме, отвлекались при действии громкого звука, но при действии постороннего зрительного сигнала от­влечение было выраженным (Douglas, 1967). При этом у нормальных обезьян отвлекающее (оцениваемое по замедлению реакции) действие раздражителя быстро угасало, а у гиппокампэктомированных сохранялось без угасания, причем часто оно было связано с генерализацией условной реакции (сигна­лами служили зажигающиеся на панелях цифры 5 и 0, на ко­торые обезьяна должна была нажимать; «отвлекающей» была цифра 1 —обезьяна начинала нажимать и на нее).

Таким образом, ориентировочный рефлекс патологичен у животных с разрушенным гиппокампом в двух отношениях. Прежде всего, несмотря на общее повышение ориентировочно­го рефлекса, он сужен. Новые действующие раздражители не воспринимаются как новые именно потому, что система уже действующих сигналов не становится «старой», она не воспри­нимается (как в норме) как уже стабилизировавшийся фон на котором отчетливо выступают изменения. Первый сигнал, захвативший внимание, продолжает занимать его; переключе­ние к ориентировке на другой сигнал происходит с большим трудом. Поэтому гиппокампальное животное может занимать­ся малосущественными или потерявшими значение элемента­ми среды, но беспомощно при необходимости выделения изме­нившихся элементов в ситуации внезапного «рассогласования» (Crown, RiddeU, 1966; Douglas, Pribram, 1969; Silveira, Kimble, 1969; Hendrickson et al., 1969; Jaskson, Strong, 1969). С другой стороны, посторонние сигналы, которые в норме вызывают весьма существенную с приспособительной точки зрения при­остановку всякой текущей деятельности (с которой может на­чинаться ее перестройка в случае необходимости), не оказы­вают этого тормозящего действия. Нормальные крысы при по­бежке в лабиринте отвечают резким снижением скорости бега на действие внезапной вспышки или щелчка. Гиппокампальные крысы значительно меньше замедляют бег, а иногда даже бегут быстрее под действием стимула (Riddell et al., 1869}. Точно так же при нажимах на рычаг действие постороннего светового сигнала в норме вызывает остановку и ориентировоч­ный рефлекс, ослабевающий с каждым повторением, а у жи­вотных без гиппокампа остановка почти отсутствует (Kaplan, 1968). Если же отвлекающему -раздражителю удается вызвать ориентировочный рефлекс, то он может переключить на себя и условно рефлекторные реакции и оказывать постоянное влия­ние, дезорганизуя деятельность (Douglas, Pribram, 1969).

Следовательно, проявления ориентировочного рефлекса при гиппокампектомии сохранны, нарушено его угашение, его из­бирательность, возможность переключения с одного стимула на другой и его тормозящее влияние на другие виды деятель­ности.

Влияние электрической стимуляции гиппокампа и некоторых других воздействий на обучение

В отличие от рассмотренных выше данных, полученных при-разрушении гиппокампа, которые часто связывались с нару­шениями памяти, но обычно не интерпретировались как их не­посредственное проявление, при изучении влияния электриче­ской стимуляции гиппокампа на поведение именно этот аспект-выступил на первый план. Многими исследователями было от­мечено, что стимуляция гиппокампа, наносимая после выра­ботки тех или иных реакций, приводит к ретроградной амне­зии, исчезновению следов достигнутого обучения (Andy et al.,. 1968; Kesner, Doty, 1968; Barick, 1969; Brunner et al., 1970; King et al, 1970; Mc Donough, Kesner, 1971; Vardaris, Schwartz, 1972; E. Gardner et al, 1972; Wilson, Vardaris, 1972; Sideroff et al., 1974), В некоторых случаях при применении сильной стимуляции заученные реакции исчезали на фоне судорожных послеразрядов а внешних проявлений судорожной активности, на основании чего авторы считали решающим распространение-влияний на двигательную систему, отрицая амнестическое дей­ствие стимуляции {Flynn, Wasman 1960; Flynn et al-, 1961). Однако такие же эффекты наблюдались при пороговой стиму­ляции гиппокампа, когда они ограничивались только времен­ным изменением его электрической активности, без двигатель­ных проявлений.

Влияние стимуляции зависит от времени ее нанесения. По­давление выработки условного рефлекса особенно сильно при нанесении» стимуляции сразу же после каждой пробы и исчезает при ее воздействии через 1—5 мин (Mc Donough, Kesner,. 1971; Shinkman, Kaufman, 1972a, b). Восстановления следов не наблюдалось при проверке через 24 часа (Mc Donough, Kesner, 1971; Kesner, Conner, 1972). Это явление авторы рассматри­вают как ретроградную амнезию, возникающую вследствие-интерференции с переходом следа в долговременную форму при нарушении нормальной активности гиппокампа. Выявление этих эффектов естественным образом выдвинуло проблему их сравнения с действием электрошока, широко употребляюще­гося, как амнестический фактор. Сопоставление эффектов электрошока и слабой (не вызывающей судорожных послераз­рядов) стимуляции гиппокампа обнаружило чрезвычайно сход­ные результаты —ухудшение сохранения следов обучения, не­посредственно предшествующего стимуляции. Дефекты сохра­нения следов отсутствовали после стимуляции коры и таламуса, были умеренными после стимуляции амигдалы, и очень-тяжелыми после стимуляции гиппокампа или общего элект­рошока (Lidsky, Slotnick, 1970, 1971).

С другой стороны, исследователи, работавшие с амнестическими эффектами электрошока, показали, что двигательные: судороги не являются необходимым компонентом — их можно подавить эфирным наркозом, но сохранение судорожной элек­трической активности достаточно для появления ретроградной амнезии на условный рефлекс избегания с одной пробы (Вин­ницкий, Абуладзе, "971). Руттенбергом и другими было отме­чено появление судорожных разрядов в гиппокампе при элек­трошоке и нарушение его нормальной электрической активно­сти в течение 6 час. после электрошока. При проверочной пробе через 24 часа гиппокамтгограмма была нормальной, ко ре­акция не воспроизводилась (Routtenberg et el, 1970). На осно­вании этих данных ряд авторов пришел к выводу, что весь эффект вызываемой электрошоком амнезии — результат функ­ционального выключения гиппокампа при послесудорожных со­стояниях (Posluns, Vanderwclf, 1970; Мс Donough, Kesner, 1971, и др). Это вполне вероятно, судя еще и по тому, что электро­шок сильнее нарушает пассивное избегание (подавление исход­ной реакции), чем активное избегание — в точности, как раз­рушение гиппокампа (Carew, SS70; Posluns, Vanderwolf, 1970). Существенно, что у крыс с удаленным гиппокампом электрошок вызывает более слабое амнестическое действие, чем у нормаль­ных (Hostetter, 1968), н достигнутое у них обучение не исче­зает.

Следует отметить, что некоторые авторы наблюдали облег­чение выработки простых пищевых и оборонительных рефлек­сов, а также лабиринтных навыков при слабой стимуляции гиппокампа (Stein, Chorover, 1968; Psatta et al., 197C; Гралевич, 1971; Ситдикова, 1972; Destrade et ah, 1973}. Однако эти фак­ты, по-видимому, зависят скорее от повышения эффективности обработки информации, а не от ускорения процессов консоли­дации (Soumireu-Mourat et al., 1973).

Исчезновение следов обучения может наблюдаться и при других воздействиях на гиппокамп. Почти полную ретроград­ную амнезию можно вызвать глубоким охлаждением сразу пос­ле обучения. Выяснилось, что при гипотермии в гиплокампе и амигдале возникает гиперсинхронная парокснзмальная актив­ность. Анестетики, снижающие эту активность, резко уменьша­ют выраженность ретроградной амнезии (Gehers et al., 1973). По данным Дорфмана и сотрудников (Dorfman et al., 1969), билатеральное прокалывание коры нарушало сохранение обу­чения пассивному избеганию, если наносилось сразу после него. Такой же прокол, затрагивавший и гиппокамп, вызывал амне­зию и при нанесении через час после обучения. Прокол гиппокампа приводил к возникновению в нем судорожных разрядов. Аналогично и влияние химических воздействий ка гиппо­камп, прежде всего введения КО, вызывающего распространя­ющуюся депрессию (РД), выражающуюся б резком снижении электрической активности гиппокампа, с периодическим появ­лением судорожных разрядов (Grossman, Montford, 1964; Кгрр, Schneider, 1971). Первые исследователи последствий РД в гип­покампе не отметили отличий ее влияний на сохранение просто­го условного рефлекса от влияний РД в неокортексе (Виге§-et aU 1962). Однако в более поздних исследованиях (тестом служило сохранение торможения реакции питья при действии тона, который ранее сочетался с током) было установлено, что РД в неокортексе не .вызывает нарушений сохранности обуче­ния, в то время как при РД в гиппокампе наблюдается полное стирание кратковременной памяти (Avis, Carlton, 1968; Hughes,. !969; Greene, 1973; Карр, Schneider, 1971). РД в гиппокампе сопровождалась персеверациями, затруднениями угащения и дру­гими явлениями, возникающими при удалении гиппокампа (Greene, 1971). Карлтон, однако, считает, что при РД в гиппо­кампе в основном исчезает память на заученный страх, а па­мять да другие виды обучения более сохранна (Auerbach, Carl­ton, 1971; Carlton, 1972).

Некоторые из перечисленных авторов (Avis, Carlton, 1368; Hughes, 1969), подчеркивая, что, по-видимому, амнестические эффекты зависят от подавления электрической активности гипппокампа указывают, что этим же может объясняться амнестическое действие и ряда веществ, оказывающих особое влияние-не электрическую активность гиппокампа, например пуромицина (Н. Cohen et al., 1966) или ГАМК (Rogozea et al., 1969).. Поскольку природа всех этих веществ абсолютно различна», специфичность их амместического действия заключается только в общности места их приложения — гиппокампа.

### Химические влияния на предполагаемые медиаторные системы гиппокампа

Фармакологические воздействия на синаптические процес­сы в гиппокампе, сдвигающие нормальный уровень медиаторов в его афферентных системах и тем самым моделирующие erо функциональную деафферентацию или воздействующие на внутренние системы связей гиппокампа, могут давать эффекты, весьма близкие к рассмотренным выше последствиям его уда­ления или электрической стимуляции. Особое место занимают воздействия веществ, меняющих уровень АХ в этой структуре за счет прямого влияния на его содержание (холинолитики и холиномиметики) или за счет влияния на фермент, участвую­щий в его инактивации (антихолинэетеразные препараты).

Удивительно прежде всего то, что системное введение ряд; этих веществ (внутривенно, внутрибрюшинно, в желудочки моз­га) полностью моделирует синдром гиппокампвктомии у жи­вотных, и сходство это так велико, что не может считаться слу­чайным. Это сходство отмечали многие исследователи (Doug las, 1967; Carlton, 1968; Feigley, Hamilton, 1971). «Поведенческие изменения, вызываемые антихолинэргическими вещества­ми, обнаруживают поразительное сходство с эффектами дву­стороннего удаления гиппокампа» —пишут Прадхан и Датта (Pradhan, Datta, 1971, стр. 216). Наблюдающиеся при этом на­рушения сводятся к следующему. Выработка простых условных рефлексов при этом не нарушается (Russell et al., 1961; Зиге-Sova\* et al., 1964, 1965; Banks, IS66; Leaton, 1968, я др.). а при выработке активного избегания может даже облегчаться {Can­ton, 1968; Fradhan, Datta, 1971). Однако нарушается выработка сложных цепных реакций (Russell, 1958; Banks, 1966; Banks, Russell, 1967), выработка навыков в лабиринте (Domer, Schueler, I960; Whitehouse et al., 1964), особенно при необходимости дифференцирования комплексных сигналов (Whitehouse, 1967), а также так называемого пассивного избегания (Carlton, 1968; Sobotka, 1971). Резке нарушается угашение условных рефлек­сов н возрастает персеверативное поведение (Russell, 1958, 195S; Russell et al., 1951; Carlton, 1963—1965; Deutsch, Wiener, 1969). По данным Херста (Hearst, 1959), вырабатывавшего на­жим на один рычаг при действии одного звука и на другой — при действии другого звука, введение скополамина сопровож­далось появлением массы межсигнальных реакций и персеверативных нажимов на один рычаг- Угашение при действии ско­поламина не были достигнуто и после 1000 повторений; при прекращении введения скополимине угашение быстро возни­кало.

Резко нарушаются (становятся практически невозможным) спонтанное чередование в лабиринте (Douglas, Isaacson, I966; Squire, 1969; Leaton, Utel!, 1970) и все прочие формы поведе­ния, связанные с угашением ориентировочного рефлекса и ори-ентировочно-исследовательской деятельности (Carton, Vogel, 1965; Carlton, 1965, 1966, 1968; Douglas, Isaacson, 1966; Leaton, 1968; Sobotka, 1971). Литон, помещая в одну из сторон Т-образ­ного лабиринта различные несъедобные «игрушки», обнаружил, что крысы, которым был введен скополамин, постоянно ходят только в этот отсек, & то время как нормальные животные по­степенно вновь начинают заходить в пустой отсек, вследствие угашенвя реакции на новизну (Leaton, 1968). Карлтон (Carl­ton, 1968) отмечает усиление реакций на новизну и необычай­ную устойчивость нажимов на рычаг, подкрепляемых только включением света при введении скополамина. Он считает, что антихолннэргические вещества нарушают фильтрацию неподкрепляемых реакций, снимая угашение ориентировочных реак­ций на новизну и неподкрелляемых условных рефлексов, особенно в тех случаях, где требуется подавление ранее вырабо­танной реакция (Carlton, 1968). Расселл указывает, что угашение старых форм поведения необходимо для адаптивного по­ведения в условиях меняющейся среды, а «слиаолитики и антихоланэстеразные вещества интерферируют с кодированием не­обходимой информации о происшедшем изменении, замедляя угашение (Russell, 1958). Интересно, что аналогичные дефекты поведения наблюдаются даже у крыс с генетически обуслов­ленным пониженным уровнем ацетнлхолинэстераэы мозга, у которых замедленно привыкание н снижена способность к гибким перестройкам поведения (Krech et al., 1956; Rosenzweig et al., 1958, 1960). При обучении уровень ацетилхолинэстеразы в гиппокампе повышается (Алексидзе, Балавадзе, 1972; Mattrues, 1973).

Таким образом, и исследователи, занимавшиеся в основном действием антихолинэргических веществ на поведение (Carlton, 19S5, 1968; Leaton, Utell, 1970), и те, кто изучал главным об­разом последствия удаления гнппокампа (Douglas, Isaacson, £966; Douglas, 1967), отмечали удивительное сходство конеч­ных эффектов. Дуглас указывает, что этот факт «заставляет полагать, что функции гиппокампа могут блокироваться при введении антихолинэргических веществ независимо от того, действуют ли они прямо на гиппокамп» (Douglas, 1967, стр. 437). Это подтверждается и данными Уорбертона, показавше­го, что при обучении декортицированных и гнппокампэктомированных крыс простому чередованию введение атропина резко повышает число ошибок у первых, но лишь незначительно — у вторых, причем, чем более сохранен гиппокамп, тем сильнее сказывается нарушающее влияние атропина (Warburton, 19S9b).

Естественно, что если системное введение антихолинэргиче­ских веществ вызывает эффекты, столь несомненно зависящие от гипппокампа, то аналогичные результаты могут быть полу­чены и при прямом введении тех же веществ в эту структуру. Введение в гиппокамп антихолинэстераэных препаратов (ДФФ-или эзерин) или холинолитнков (скополамин) при обучении крыс в лабиринте при пищевом или оборонительном подкреп­лении вызывало амнезию заученного -навыка со сложным те­чением во времени, зависящим от характера введенного веще­ства peutsch, Leibowite, 1966; Deutsch, Hamburg 1966; Deutsch, Rocklin, 1967; Hamburg,- 3957; Wiener, Deutsch, 1968). Амнестические эффекты можно получить и при введении в гиппокамп хслиномиметнка карбахола (Greene, Lomax, 1970). Последова­тельность развития амнестнческих явлений во времени, а также на первый взгляд странный факт аналогичного действия ве­ществ, по-разному влияющих на холинэргическую систему, были объяснены на основании теория, предложенной Дейчем (Deutsch, 1966, 1971). Согласно этой теории, при обучении в функционирующих синапсах происходит постепенное нараста­ние количества АХ с последующим его снижением. Формиро­вание следов и их сохранение связано с определенным уровнем АХ, поэтому вещества, повышающие или понижающие этот уровень, на разных этапах обучения могут вызвать различные -нарушения следового процесса или улучшение воспроизведения следов. В настоящее время существуют даже попытки объяс­нить сдвигами содержания АХ амнестическое действие электро­шока (Davis et al., 1971), поскольку он вызывает длительное повышение уровня АХ (Н. Adams et al., 1969), а также влияние на память лишения парадоксального сна, при котором этот уро­вень снижается (Fishbein, 1970).

Итак, антихоланэргические вещества полностью имитируют эффекты удаления гнппокампа. Гиппюкамп, однако, не стоит в ряду структур мозга, обнаруживающих наибольшее содержание АХ, холинацетнлазы и ацетилхолинэстеразы. Более того, как мы указывали выше, основные клеточные, элементы гиппокамповой формации не являются холннэргическими. Следовательно, речь идет в данном случае о «функциональной деафферентации» гнппокампа (поскольку АХ является одним из медиато­ров в окончаниях некоторых афферентных путей гнппокампа) или о нарушении работы его холиноцептивных интернейронных систем (см. выше).

Явления, сходные с гиппокампальным синдромом, возникают и при других химических воздействиях, в частности таких, ко­торые могут затрагивать работу Zn-содержащнх синапсов зуб­чатой фасции. При острой недостаточности цинка в организме у крыс наблюдаются усиление исследовательской активности и затруднение ее угашення, а также нарушения обучения в лаби­ринте про сохранении легкой выработки активного избегания (Caldwell et al., 1970). Диэтилдитиокарбамат, связывающий цинк в системе мшистых волокон (Danscher et al., 1973), обла­дает выраженным амнестическим действием (Randt et al., IS71, 1973).

К аналогичным эффектам приводит и избирательное ге­нетически обусловленное (Мс Lardy, 1973) или вызванное пост-натальным рентгеновским облучением (Bayer et al., 1973) не­доразвитие клеток зубчатой фасции.

Перечисленные факты о электрической стимуляцией и хими­ческими воздействиями на гиппокамп отличаются от данных по разрушению гиппокампа тем, что здесь наблюдается наруше­ние сохранения следов достигнутого обучения (безусловно, не страдающее при разрушениях). Методически это может объ­ясняться тем, что в большинстве случаев воздействие на гиппо.камп осуществлялось через короткое время после обучения. Существует работа (Uretsky, Mc Geary, 1969), в которой у ко­шек производилась изоляция гиппокампа (отсос энторинальной коры и перерезка свода) через 3 часа после обучения актив­ному избеганию. Сохранение навыка при проверке оказалось низким (38,5%). При аналогичной операции через 8 дней после обучения сохранение не отличалось от нормы. Таким образом, фактор времени, по-видимому, действительно играет важную роль в проявлении влияний гиппокампа на обучение и форми­рование следов. Вмешательство в функционирование гиппокам­па на ранней стадии обучения или сразу же после обучения вы­зывает выраженные нарушения следовых процессов.

Однако различия результатов опытов с удалением и раздра­жением (электрическим или фармакологическим) гиппокампа, видимо, не исчерпываются различием времени нанесения воз­действия. Неоднократно отмечался тот факт, что в целом сти­муляция гиппокампа сильнее нарушает приобретенное поведе­ние, чем его удаление, из этого следует, что ряд функций и. прежде всего выработка простых условных связей на изолиро­ванный сигнал и простых дифференцнровок может осущест­вляться без участия гиппокампа; в нормальных условиях, одна­ко, он участвует в этих процессах, и воздействия на него могут оказывать дезорганизующее влияние на обучение и образова­ние следов. Это предположение подтверждается упоминавши­мися фактами снятия или облегчения амнестических явлений у животных с удаленным гиппокампом при нанесении электро­шока (Hostetler, 1968) или введении холинолитиков (Warbur-ton, 1989b). Вместе с тем эффекты стимуляции гиппокампа во многих отношениях подобны результатам его удаления и во\* всяком случае не противоположны им.

На основании электрофизиолотическнх данных о влиянии электрической стимуляции на гиппокамп можно утверждать, что при любом превышении порога интенсивности или диапазона его частотной специфичности, легко возникает двухфазный эффект —кратковременное повышение активности, затем ее дезорганизация и полное подавление на достаточно длительное время, эквивалентное выключению этой структуры. Распрост­ранение патологической активности с гиппокампа при его сти­муляции на другие структуры может приводить к значительно более тяжелым нарушениям поведения и памяти, чем его уда­ление (Andy et al., 1968). Это касается и действия многих фар­макологических веществ, введение которых связано с появле­нием судорожной активности в этой структуре. В частности, именно таким может быть эффект прямого введения веществ,. влияющих на холинэртическую передачу (см., напоимер: Ivaldi et al., 1964; Baker, Benedict, 1968; Лосев, 1972, и мн. др.). Это еще раз дает основание рассматривать гиппокамп как чрезвы­чайно тонко сбалансированную функциональную систему, лю­бое воздействие на которую скорее имеет шанс нарушить его природную функцию, чем искусственно воспроизвести или уси­лить ее.

### Морфологические и биохимические изменения в гиппокампе при обучении

Если ранее рассмотренные исследования основывались на различного рода вмешательствах в деятельность гиппокампе, то сейчас мы коснемся тех естественных изменений, которые происходят в нем в процессе приобретения индивидуального опыта. Наличие изменений такого рода в гиппокампе и связан­ных с ним структурах выявляется уже на морфологическом уровне при исследовании мозга животных, выращенных при так называемом обогащенном и обедненном (изоляция, ограни­чение сенсорного притока) опыте. Роэвнплейг и сотрудники (Rosetuweig et al., 1958) отметили увеличение толщины зритель­ной коры у крыс с обогащенным опытом. Это происходило в основном за счет пролиферации олигодендроглии, в резуль­тате чего отношение глия/нейрон повышается. Уолш и сотруд­ники (Walsh et a!.. 1969) обнаружили, что изменения в гиппо­кампе крыс с обогащенным опытом больше, чем в зрительной коре, но особенно выделялась зубчатая фасция, где количество глин резко повышалось. Увеличение самого гиппокампа, по мне­нию авторов могло быть связано и с ветвлением дендритов, а весь процесс зависит от участия гиппокампа в высших формах обучения. В аналогичных опытах на котятах Ризен (Riesen, 1970) не обнаружил различий ветвления дендритов у двух групп котят (воспитанных в темноте и на свету) в IV и V слоях зри­тельной коры, но в задней лимбической коре различия в ветвле­нии дендритов были существенными и наблюдались всегда. Подсчет числа синапсов в наружной и средней части молеку­лярного слоя зубчатой фасции (место окончания кортикальных афферентов) также выявил их статистически достоверное по­вышение у животных (крыс) с обогащенным опытом (Chroni-ster et al., 1973). По мнению этих авторов, «рост» лимбическнх структур происходит под влиянием новой н разнообразной ин­формации и говорит о способности гипппокампа к пластическим и адаптивным перестройкам при изменениях внешней среды.

Выявляются морфологические сдвиги и при более «локаль­ных» формах индивидуального опыта. Электронно-микроскопи­ческие исследования гиппокампа после выработки пищевых условных рефлексов у крыс обнаружило более четкое выявле­ние полисом типичной звездообразной формы, упорядочивание расположения канальцев гранулярного ретикулума и падение плотности рибонуклеопротеидных частиц. Таким образом, по заключению авторов, яри обучении в гипппокампе выявляется активация синтетического аппарата, особенно аппарата нуклео-протеидного обмена (Тушмалова и др., 1970). Однако такие же сдвиги были обнаружены и у животных, являвшихся «активным контролем», что говорит о неспецифичнссти наблюдаемых изме­нений для обучения (Тушмалова, Прокофьеве, 1973).

Аналогичные исследования проводились при использовании различных биохимических показателей. Однако в связи с боль­шей динамичностью этих показателей лишь в одной работе ис­следовали изменения белкового синтеза в течение длительного времени у животных с обогащенным опытом. У 7-дневных крыс с обогащенным опытом включение меченого лейцина было выше во всех субклеточных фракциях коры и гиппокампа; у 16-дкев-ных крыс включение было выше в синаптосомальной фракции гиппокампа, но ниже в коре; у 35-дневных существенных раз­личий для экспериментальных и контрольных животных не на­блюдалось, лишь в коре сохранялся пониженный уровень син­теза. В качестве одного из возможных объяснений авторы ука­зывают на различие гиппокампа и коры в функциях памяти — запись и долговременное хранение следов соответственно (Levi-tanetal., 1972).

Существует довольно обширный ряд биохимических данных о сдвигах синтеза РНК в гиппокампе при обучении и сходных с ним функциональных воздействиях (Carlton, 1968; Beach et al., 1969; Bowman, Strobel, 1969; Данилова, 1969; Izquierdo, Mari-chich, 1969; Nasello, Izquierdo, 1969; Carreras-Quevedo, 1970; Kalian et al., 197C; Тимкин и др., 1970; Семешина, 1S71; Воронин, Тушмалова, 1972; Кругликов и др., 1972, 1973; Matthies, 1973; Казакишвили, 1974; Ruttrich et al., 1974, и др.). Содержание РНК в гиппокампе возрастало при стимуляции форникса током низкой частоты (4. гц) или при умеренном введении ионов К+ (Izquierdo et al., 1969, 1970). Повышение частоты электрической стимуляции (до 16 гц) или увеличение концентрации К+ приво­дило к снижению уровня РНК по сравнению с нормой. Это же наблюдалось и при судорожной активности в гиппокампе (Ма-richich, Izquierdo, 1970). Однако при электрошоке было описано не снижение, а повышение содержания РНК и белка в гиппо­кампе, которое к тому же наблюдалось только у животных (крыс) до 10-дневного возраста, в период, когда максимален уровень синтеза клеточных белков (Тенцева, Певзнер, 1974).

При выработке различных условных реакций (цепные услов­ные рефлексы, прохождение лабиринта с использованием пи­щевого и оборонительного подкрепления, зрительное дифферен­цирование) разные авторы и разными методами выявили при­мерно одинаковый ход изменений синтеза РНК- Эти изменения либо наблюдаются только в гиппокампе (Bowman, Strobel, 1969; Izquierdo, Marichich, 1970), либо относительно больше выраже­ны в нем, чем в других структурах (Kahan et al., 1970; Carreras-Quevedo et al, 1971b; Pohle, Matthies, 1971), либо, наконец, бо­лее длительно проявляются в нем (Данилова, 1969; Тимкин и др., 1970). Обычно уровень РНК быстро возрастает в ходе обуче­ния (выявляется уже через 1С—40 мин), но при упрочении за­ученной реакции медленно возвращается к норме. При опреде­лении содержания я-РНК на разных стадиях инструментального обучения было отмечено начальное повышение синтеза во всех трех исследовавшихся структурах — коре, мозжечке и гипппокампе— с последующим спадом, Однако по завершении обуче­ния содержание я-?НК в гипппокампе (но не в других структу­рах) вновь начинало медленно нарастать, через сутки оно пре­вышало контроль на 20—30% и через I—2 дня вновь возвращалось к норме (Данилова, 1969; Тимкин и др., 1970; Во­ронин, Тушмалова, 1972). Первую стадию авторы связывают с реакцией на новизну ситуации, а вторую — со следовыми про­цессами в гиппокампе.

Другие авторы, отмечая быстрый начальный сдвиг синтеза РНК (по включению меченого цитидина), считают, что возвра­щение синтеза к исходному уровню происходит уже через 20 мин (Bowman, Strobel, 1969). Некоторые исследователи первона­чально не обнаружили изменений в уровне синтеза РНК (по включению меченого уридина) при подсчете уровня метки в клетках гиппокампа и зубчатой фасции после обучения реакции избегания в лабиринте (Carreras-Quevedo, 1970). Однако позд­нее, при раздельном подсчете уровня метки в ядрах и цитоплаз­ме клеток выявилось отчетливое повышение метки в цитоплазме у обученных животных по сравнению с пассивным и активным контролем (Carreras-Quevedo et al., 1971a}. Авторы считают, что наблюдаемое ими повышение синтеза относится к и-РНК, переходящей в цитоплазму в стадии консолидации. Аналогичную динамику отмечали и другие исследователи (Matthies, 1973). Ряд авторов отмечает региональные различия сдвигов синте­за РНК и белка в гиппокамповой формации, однако разногла­сия по этому вопросу значительны. По данным Каррерас-Кеведо с сотрудниками включение меченого уридина у обученных жи­вотных (крыс) максимально в полях CAt-i (97,8), меньше в зуб­чатой фасции (51,5), довольно низко в поле САа (13,7) и никог­да не наблюдается в поле СА4. Преимущественное увеличение синтеза белка при обучении (по включению меченого лейцина) в поле СА, было также показано Бичем с сотрудниками (ВегсЬ et al., 1S69). Однако Р. И. Кругликов и сотрудники (1972, 1973) обнаружили снижение включения меченого лейцина в ядрах пи­рамид гиппокампа после выработки условной реакции при одно­временном увеличении величины ядер, более выраженном в поле CA2 по сравнению с полем СА1. Маттиес с сотрудниками при введении меченых предшественников РНК — оротовой кислоты, гуанозина и уридина — отмечали повышение синтеза во всех от­делах гиппокампа (а также в зрительной, моторной и лимбнче-ской коре), но максимальным оно было в полях CAa\_t (Matthies, 1973; Popov et al., 1973; Ruttrich et al., 1974). Биохимический анализ позволил авторам сделать вывод об особом значении пи-римидиновых (но не пуриновых) нуклеотидов, воздействующих на синтез нейрокальной РНК в гиппокампе, для сохранения сле­дов обучения. При введении меченого лейцина максимальное повышение синтеза белка через час после обучения наблюдалось з клетках зубчатой фасции (Matthies, 1973). Лишь в одной ра­боте (при обучении пассивному избеганию с одной пробы) не <5ылс обнаружено различий синтеза белка у обученных и конт­рольных животных (Routtenberg, Bondareff, 1971).

В большой серии работ Хидена с сотрудниками, начатой в 1968 г. (Hyden, Lange, 1968— 1970а—с, 1972а, b; Yanagihara, Hyden, 1971; Haljamae, Lange, 1972), анализировались измене­ния синтеза белка в гиппокампе при обучении (переучивание крыс доставанию пищи «непредиочитаемой» лапой), В перво­начальных работах (показано статистически значимое по­вышение синтеза белка в поле САЭ гиппокампа после обучения (по включению меченого лейцина в белковые фракции). В этой работе, правда (Hyden, Lange, 1968), авторы еще утверждали, что особенное повышение синтеза наблюдается в гипппокампе, контралатеральном «обучаемой лапе», что невероятно с точки зрения всех имеющихся данных; в дальнейшем авторы отказа­лись от этого утверждения. Позднее было показано, что проис­ходит не только общее повышение синтеза белка, но, суди по данным злектрофоретического анализа, в гнппокампе появля­ется новый белок (Hyden, Lange, 1970a, b). В отличие от конт­рольных мышей, у которых наблюдалась одиночная полоса кис­лого белка, у обученных их было две.

Этот белек был опознан как специфический для нервной тка­ни белок S-100, содержащийся в основном в нейроглии (Cicero ef al., 1970). Повышение содержания S-100 происходило лишь при начальной стадии обучения и не наблюдалось при повторе­нии цикла обучения и «задалбливаний» навыка. На этом осно­вании авторы пришли к выводу» что наблюдавшийся сдвиг за­висит от «новизны ситуации». Для окончательной идентифика­ции изучаемого белка животным была введена антисыворотка к белку S-100. Специфическая иммунофлюоресценция была обна­ружена в нервных клетках гиппокампа (поле СА,), а не в нейроглии, где обычно находится белок S-100 (например, в стволе мозга). Введение антисыворотки к белку S-100 у животных до обучения полностью нарушало выработку навыка, а после выра­ботки не влияло на поведение. Было высказано предположение, что вновь синтезирующийся белок S-100 имеет иную конформациию, чем тот, который исходно имеется в мозге, причем эта кон-формация стабилизируется ионами Са (Haljamae, Lange, 1972).

В дальнейшем было показано также возникновение синтези­руемого de novo в поле САЯ при обучении белка 14-3-2, (Hyden, Lange, 1972b), специфичного для нейронов (Cicero et al., 1970). Различия синтеза для разных полей гиппокампа были также от­мечены в этой серии работ. Поле CAj обнаружило высокую активность на протяжения всего обучения, в поле СА4 повыше­ние синтеза отмечалось только на ранней стадии, а в поле СА, сдвиги, видимо, носили не количественный, а качественный ха рактер (Yanagihara, Hyden, 197;). Наблюдаемые различия авто­ры связывали с разной функциональной ролью полей гнппокам-па, зависящей от различий их афферентных связей.

Были отмечены также изменения синтеза белка и РНК в дру­гих структурах лнмбической системы (энторннальной коре» сеп-туме, маммиллярных телах н т. д.) (Hyden, Lange, 1970b; Rahan et al, 1970; Carreras-Quevedo et al., 1971b). Гейто (Gaito, 1972) выявил постоянные сдвиги синтеза белка при обучении в энторн­нальной коре, но не в других кортикальных зонах. Крысы, раз­личающиеся но генетически обусловленной способности к обуче­нию, различаются и по уровню синтеза к характеру синтезируе­мого белка в гиппокампе и энторннальной коое (Hyden et al., 1973; Matthies, 1973).

По-видимому, интенсивный обмен белка и нуклеиновых кис­лот в гиппокампе делает его весьма чувствительным к любам воздействиям на этот обмен. Знутрибрюшияное введение экзо­генной РНК крысам в возрасте 5—15 дней приводило к повы­шению порогов судорожных разрядов при стимуляции гиппокампа и септума, замедлению выработки условных рефлексов и сни­жению содержания РНК в пирамидах гиппокампа (Novfikova et al., 1970a, b; Sterc, Pokontf, 1970).

Введение РНК-азы в гиппокамп подавляло проявления ус­ловных рефлексов (Данилова, 1969; Гелетюк, Н. А. Тушмалова, 1970; Арав, Косарева, 1971; Воронин, Тушмалова, 1972; Казеннова, 1974). Это подавление могло сохраняться в течение не­скольких дней, но затем условные реакции всегда восстанавли­вались. Прочно закрепленные рефлексы могут н не исчезать после введения РНк-азы (Данилова, 1969). Морфологический анализ выявил отек гиппокампа, пикноз клеток и изменение ядер как следствие введения РКК-аэы (Арав, Косареве, 1971).

Многие авторы отметили также специфическое повреждение гиппокампа при внутрицеребральном введении актиномицина Д. При этом в гиппокампе прежде всего развивается судорожная активность (Taira et al., 1972). Даже при минимальных дозах в гиппокампе возникает массивный хроматолиз клеток (Appell, 1965; Goldsmith, 1967; Nakajima, 1969; Squire, Barondes, 1970). Упроченные до введения актиномвцина навыки не изменялись после его введения (Appeli, 1965;; Goldsmith, 1967), но обучение новым навыкам (в лабиринте) было чрезвычайно затруднено (Nakajima, 1969). Как указывают Сквайр и Барондес, актиномицик Д в дозе 1 мкг мало влияет на синтез РНК, но достаточен для разрушения гиппокампа, что говорит не о влиянии актиномицяна на «память» как таковую, а о специфическом токсичес­ком влиянии его на гиппокамп. Аналогичным специфическим действием, по-видимому, обладает и пуромицин, подавляющий электрическую активность в гиппокампе и нарушающий сохра­нение следов обучения при введении в височные доли перед обу­чением (Н. Cohen et al., 1986).

Если обобщить приведенные биохимические данные, то они окажутся весьма близкими к изложенным выше сведениям о по­веденческих эффектах различных воздействий на гиппокамп. Эндогенные биохимические перестройки наблюдаются в гиппокампе на ранних стадиях обучения, но нивелируются при упро­чении заученных навыков. Воздействия, нарушающие синтез белка и РНК, которые особенно сильно влияют именно на гип­покамп, препятствуют новому обучению и нарушают плохо упро­ченные реакции; ранее приобретенные навыки сохраняются. Пе­речисленные факты почти никто из упомянутых авторов не трактует с точки зрения так называемого «молекулярного коди­рования памяти». Однако очень интенсивный и пластично пере-страивающийся обмен в гиппокампе делает его чрезвычайно чувствительным к любым факторам, активирующим или нару­шающим этот обмен. Повышение синтеза белка в гиппокампе при обучении, возможно, имеет просто восстановительную функдию в связи с повышенной работой клеток или может зависеть от изменения состояния синаптических систем в процессе обучения (Kahan et al., 1970; Matthies, 1973; Ramirezetal., 1974). Во всяком случае, наблюдающиеся при обучении изменения синтеза в гиппокампе не могут быть связаны с формированием в нем дол­говременных следов, поскольку все физиологические данные по­казывают, что хранения следов в этой структуре нет. Тем не ме­нее, они могут говорить о чрезвычайно активном и важном уча­стии гнппокампа на начальной стадии приобретения любой формы индивидуального опыта.

Интерпретация «гиплокампального синдрома»

К объяснению изложенных фактов пытались подойти с раз­личных сторон. Одна из наиболее распространенных теорий — это представление о гиппокампе как о тормозном механизме. Как пишет Дуглас, «Гиппокамп — это источник нли орган внут­реннего торможения» (Douglas, 1967, стр. 435). Эта точка зре­ния широко развивалась также Кимблом и его сотрудниками (Kimble, 1968, 1969; Hendrickson et al., 1969). Нарушение угашения условных и ориентировочных рефлексов, исчезновение торможения текущей деятельности посторонними раздражителя­ми при удалении гиппокампа рассматривались как результат устранения его тормозной функция.

Прибрам выдвинул представление о гиппокампе, как о меха­низме «оценки ошибок», устраняющем реакции на стимулы, не сопровождающиеся подкреплением (Douglas, Pribram, 1966, 1969; Pribram, 1967; Dauglas et al., 1969). Авторы считают, что в норме гиппокамп исключает несущественные раздражители из сферы внимания через эфферентный тормозные контроль сен­сорного восприятия («gating»). Объектом тормозных влияний гиппскампа, согласно этим представлениям, являются сенсорные нейроны с гипотетнческими петлями обратной связи, включаю­щими тормозные интернейроны типа клеток Решвот, которые гиппокамп может активировать (Douglas, Pribram, 1966). Это представление в основном направлено на объяснение фиксация неподкрепляекых реакция и объясняет прежде всего затрудне­ния гнппокампэктомировакных животных при необходимости подавления внимания или реакций на ранее значимый стимул их нечувствительностью к отсутствию подкрепления- Однако анато­мические основы этого объяснения проблематичны и, как указы­вает Кимбл (Silveira, Kimble, 1968; Kimble, 1969), оно не схва­тывает нарушений угашения ориентировочного рефлекса, при котором подкрепление вообще отсутствует. Кнмбл считает, что функция торможения, осуществляемая гиппокампом, более уни­версальна и может реализоваться независимо от отсутствия (ориентировочный рефлекс) или наличия (павловское «угасание с подкреплением») подкрепляющего раздражителя. Кимбл пред­лагает и другой адресат гиппокампального торможения — это активациокные системы, ретикулярная формация среднего и про­межуточного мозга, на которую гиппокамп сказывает тормозное влияние. Основная функция этого торможения — подавление ме­ханизмов ориентировочного рефлекса при повторениях раздра­жителя для обеспечения возможности переключения внимания и деятельности на другие сигналы (Kimble, 1968, 1969).

К представлению о модуляции ориентировочного поведения за счет тормозных влиянии на ретикулярные механизмы, как об основной функции гиппокампа приходит и Дуглас (1973).

Представления о гиппокампе как о структуре, осуществляю­щей общее торможение, подтверждаются обширным экспери­ментальным материалом. Можно напомнить, например, что сла­бое раздражение гиппокампа тормозит гораздо сильнее, чем сти­муляция других структур мозга, осуществление всех условных н безусловных (в том числе ориентировочных) реакций, вызы­ваемых раздражением ретикулярной формации и гипоталамуса (Flynn, Wasman, 1960; Grastyan, Karmos, 1862; Крушннская 1Э64; Szekely et al., 1968, к мн. др,), а удаление гиппокампа при­водит к снижению длительности сна (Kim et al., 1971a). Поэтому многие исследователи поддерживают эту точку зрения (см., на­пример: Niki, 1965; Campbell et al., 1971; Micco, Schwartz, 19715 Ungher, Sirian, 197ia, и др.), хотя такне факты, как возмож­ность выработки некоторых видов дифференцировочного тормо­жения после гиппокампэктомии, вызывают возражение у ряда авторов (Lovely et al., 1971; Мерннг и др., 1972).

Однако если принять представления о тормозных функциях гипппокампа, то по существу речь пойдет об оценке конечного, эфферентного результата. Остается неясным, как организуется начальное, эфферентное звено этого процесса? Каким образом осуществляется исключительная тонкость настройки, например, при угащении ориентировочного рефлекса? Понятно, что без гиппокампа эта избирательность утрачивается. Следовательно, по-видимому, он участвует в какой-то форме обработки инфор­мации, имеющей существенное значение для гибкого приспособ­ления к меняющимся условиям среды и интеграции новых дан­ных с прежним опытом.

Это свойство гиппокампа исследователи пытались учесть в других теоретических представлениях о его функциях, подчерки­вающих значение гиппокампа в обработке и интеграции сенсор­ной информации или планировании и определений последова­тельности действий. Гипотеза об участии гиппокампа в выработ­ке плана поведения, связанного с последовательной организацией реакций была выдвинута Кимблом и Прибрамсм (Kimble, Pri­bram, 1962, 1963) на основании опытов, где у обезьян наруша­лось последовательное, но не одновременное реагирование на сложные раздражители. Позднее эта гипотеза была поддержана и другими исследователями (Gross et al., 1965; Delgado, 1967)-Дельгадо указывал, что лимбическая система скорее участвует в планировании, чем в осуществлении поведения, В дальнейшем, однако, гипотеза Кимбла и Прибрамв была отвергнута на осно­вании опытов Дугласа, показавшего, что в ситуации, где выпол­нение последовательных реакций не требует торможения доми­нирующей тенденции (как это было в опытах Кимбла и При-брама), поведение гиппокампзктомированных обезьян не отли­чалось от нормы. Следовательно, опять нарушалась на столько способность организовывать последовательности реакций, сколь­ко способность тормозить ненужные реакции (Douglas, 1987).

Многие исследователи, приписывающие гиппокампу функции сенсорной интеграции, подчеркивают особое значение функцио­нирования гиппокампа на начальной стадии выработки. По их мнению, он осуществляет интеграцию обстановочных стимулов, связывает разделенную во времени информацию, способствует отделению существенных сигналов от несущественных и обеспе­чивает учет изменений информационного потока (Stein, Kimble, 1956; Correll, ScovUi, 1967; Ungher et al., 1968; Winocur, Salzen, 13S8; Winocur, Milles, 1969; Hsiao, Isaacson, 1971; Mc Lardy, 19S9). Винокур и Миллз отмечают, что повреждения гиппокам­па приводят к «фундаментальному нарушению обработки ин­формации об изменениях событий окружающей среды» (Wino­cur, Milles, 1969, стр. 357). По-видимому, это тоже правильно. Однако такое утверждение является слишком общим, оно не от­ражает конкретной специфики функций гиппокампа и не откры­вает четкого и специфичного пути к его исследованию.

Следующий ряд концепций о возможных функциях гиппо­кампа у животных — это представление о его участии в процес­сах памяти. Эти представления встретили массу возражений со стороны самых крупных теоретиков, исследовавших гиппокамп, таких как Кимбл, Дуглас, Прибрам. Мотивы этих возражений ясны: прежде всего — это возможность выработки как простых. так и достаточно Сложных условных реакций у гиппокампэктомнрованных животных. Имея в виду поразительную устойчи­вость реакций гиппокампальных животных а попыткам угашения или переделки, Кимбл писал даже, что уж если память та­ких животных изменена, то она является более прочной, более стабильной, чем в норме.

Однако не является ли возможность выработки и сохранения условных связей после удаления гиппокампа скорее свидетель­ством сохранности мотивационно-эмоциональной сферы, позво­ляющей компенсацию некоторых форм регистрации опыта в ус­ловиях биологически значимого подкрепления за счет сохранного функционирования других структур (амигдала, гипоталамус)? Вместе с тем нельзя отрицать огромного значения в памяти животных так называемого негативного научения (Соколов, 1958) —угашения реакций, привыкания к постоянным элементам среды, постоянной фильтрации информации об окружающем мкре. Только на основании этого процесса возможен последова­тельный анализ раздражителей, переключение восприятия и деятельности, выделение изменений относительно стабильного фона и перестройка активности.

Если мы сравним теперь данные клиники с эксперименталь­ными данными, полученными на гиппокампзктсмированных жи­вотных, то окажется, что между ними существует значительное сходство. Мнение о том, что у животных нарушение гиппокампа не вызывает нарушений памяти, является следствием отличий ме­тодики, во-первых, н известной ограниченности анализа, во-вто­рых. Напомним, что у людей, лишенных обоих гиппокампов все моторные навыки сохранены, несмотря на ретроградную амне­зию, а у животных чаще всего обследуется сохранность именно моторных навыков. Напомним также, чтс у людей возможна выработка классических условных рефлексов (замедленная) и простых моторных навыков, несмотря на антероградную амне­зию; выработка реакций такого рода сохранена и у животных.

Вместе с тем исчезновение слабо упроченных и только что выработанных связей у животных при экстренных воздействиях на гиппокамп моделирует ретроградные изменения памяти, а нарушение фиксации сложных зрительно-пространственных свя­зей и неугасимость ориентировочного рефлекса являются анало­гами прекращения записи новой информации у человека при би­латеральном разрушении гиппокампа. И у человека, и у живот­ных задача различения «нового» в «старого» становится непреодолимо трудной, старые сформировавшиеся следы не под­лежат преобразованию, нарушена интеграция новой информации с уже имеющейся. Нарушается отбор информации на запись и перевод ее в долговременное хранение (Karmos et al., 1965; Buerger, 1970; Hirsh, 1970; Pribram, 1972; Gaffan, 1974). Kapмош, Граштиая и соавторы пишут; «Гиппокамп играет роль не в хранении следов памяти, а в динамике процесса обучения, в селекции и переключении импульсов по направлению к соответ­ствующим местам хранения» (Karmos et al, 1965, стр. 139). Все нарушения поведения животных после разрушения гиппокампа, как считают некоторые авторы, можно объяснить неспособ­ностью соотносить новую информацию с той, которая была по­лучена ранее. Что же это за функция? Как обозначить ту про­стую логическую операцию, которую выполняет гиппокамп, и утрата которой приводит к столь сложным последствиям?

Любая теория памяти, независимо от ее конкретного содер­жания, требует наличия сравнивающего устройства, компарато­ра, позволяющего сопоставлять поступающую информацию с той, которая имеется в хранении системы (Соколов, 1960, 1968; John, 1967; J. Olds, 1969; Taylor, 1971). Наличие такого устрой­ства, определяющего совпадение — несовпадение хранящихся и поступающих сигналов, необходимо для выделения новой ин­формации и обеспечения ее записи, для узнавания старой инфор­мации и для перестройки функционирования системы в соответ­ствии с изменениями поступающих воздействий. Морфологиче­ский анализ гиппокампа, как мы указывали выше, дает основания считать, что он идеально соответствует выполнению функции сопоставления двух потоков сигналов, что и было от­мечено в ряде работ (Мс Lardy, 1959; Karmos et al., 1965; J. Olds, 1S69,1970).

Независимо от этих данных, на основании анализа клиниче­ского материала уже в первой работе Пенфилда и Милнер, по­священной изучению больных с билатеральной височной лобэктомией (Penfild, Milner, 1958), была отмечена та же предпо­лагаемая функция. «Накапливаются доказательства,— писали они,— что височные доли участвуют в механизмах записи памя­ти, воспроизведения следов и сравнения опыта настоящего с за­писью прошлого» (стр. 493). Спустя ровно 10 лет к такому же выводу на основании опытов с гиппокампэктомированными жи­вотными пришел Знди с сотрудниками (Andy et al., 1968). Они пишут: «Функции гиппокампа заключаются в сравнении или коррелировании приходящего стимула с ранее зарегистрирован­ными условными реакциями... Иными словами, — это компаратор, сравнивающий приходящий сигнал с хранящимися данными» {стр. 23:). К такому же выводу приходят и другие авторы (Karli, 1Э68; Гамбарян и др., 1972).

Возможность осуществления гиппокампом сравнения двух потоков информации рассматривалась на основании особенно­стей его суммарной (Karmos et al., 1965; Pickenhain, KHnberg, 1967; Komisaruk, 1970) и клеточной (Виноградова, 1965, 1970; Parmeggiani et al., 1971; Дубровинская, 1972а, б) электрической активности. Сами представления о модусе работы гиппокамлального компарирующего механизма, и возможных анатомиче­ских источниках сигналов, поступающих на сравнение, варьи­руют у разных авторов. Однако все они согласны с тем, что этот механизм позволяет выделить новую информацию и обеспечить ее фиксацию. В этой связи подчеркивается и сходство гиппокампа с аппаратом сравнения сигнала с нервной моделью стимула, требующегося, согласно теории ориентировочного рефлекса Е. Н. Соколова (Pickenhein, Klinberg, 1967; Eddy et al., 1971; Дуглас, 1973).

Согласно нашей точке зрения, к которой мы подробнее вер­немся далее, гиппокамп сравнивает наличную и следовую ин­формацию, обеспечивая на основании результатов запись следов (в других структурах) и тормозную регуляцию ориентировочно­го рефлекса. Такое представление о функциях гиппокампа по­зволяет свести воедино теоретические идеи об его участии в па­мяти, обработке сенсорной информации и активном внутреннем торможении.

Операция сравнения необходима для записи и извлечения индивидуального опыта, и гиппокамп обладает целым рядом структурных и функциональных свойств, обеспечивающих эти процессы. Возможно, что именно поэтому он возникает на са­мых ранних этапах перехода животного мира от поведения, ба­зирующегося на ригидном, родовом, инстинктивном опыте, к поведению, строящемуся на основе изменчивого, приспособитель­ного, индивидуального опыта. Именно поэтому при расширении контактов с внешней средой прогрессивно развиваются структу­ры основного лимбическсго круга и их связи с высшими обла­стями нескортекса. Именно поэтому их значение достигает чрез­вычайной важности у человека с его колоссальным объемом ин­дивидуально приобретенного опыта.

\* \* \*

**Резюмируем изменения в поведении животных с нарушенны­ми функциями гиппокампа, составляющие весьма своеобразный «гиппокампальный синдром».**

1. Упроченные условные связи и дифференцировки к ним без­условно сохранены; это прямо указывает на то, что следы про­шлого опыта хранятся не в гиппокампе.

2. Выработка относительно простых условных рефлексов и дифференцнровок возможна после удаления гиппокампа; это говорит о том, что следы, формируемые при прямом подкрепле­нии условного стимула биологически значимым и эмоционально окрашенным (с любым знаком) раздражителем, могут фиксиро­ваться без участия гиппокампа. Одновременно это указывает на сохранность мотивационно-эмоциональкой сферы у гиппскамп-эктомированных животных.

3. Нарушение функций гиппокампа (электрической или хи­мической стимуляцией) в процессе обучения, когда связи еще формируются, приводит к исчезновению следов (сретроградная-амнезия») и в случае простых условных рефлексов на эмоцио­нальном подкреплении. Это показывает, что в норме (при на личин гипппокампа) формирование таких связей идет все же с его участием, а также, что функции гипппокампа имеют особо важное значение на ранних этапах обучения.

4. Некоторые типы реакций, требующие комплексной фикса­ции обстановочных раздражителей (не связанных прямо и одно­значно с подкреплением), запоминания зрительно-пространст­венных ориентиров среды или учета фактора времени, не прояв­ляются или не вырабатываются при разрушении гиппокампа, несмотря на сохранность сенсорных процессов, что является ука­занием на нарушение следовых процессов высшего порядка, не компенсируемое через сохранные механизмы мотивации и эмоций.

5. Дефектность формирования новых следов ярке проявляет­ся в случаях, когда изменившиеся условия требуют не просто выработки нового следа, но замены им уже сформированного старого при сохранении прежнего комплекса обстановочных и пусковых стимулов (переделка, угашение условных, рефлексов, так называемое пассивное Избегание). Это еще раз говорит о прочности (и нормальном хранении) уже сформировавшихся следов и об отсутствии аппарата, позволяющего оценить измене­ния обстановки и в соответствии с ними перестроить систему реакций.

6. С предшествующим пунктом непосредственно связано сле­дующее нарушение, которое многие авторы расценивают как наиболее яркое и постоянное изменение в поведении гиппокамп-эктомировэнных животных — нарушение ориентировочных реак­ций. Они не усиливаются, но перестают угасать. Рассматривая угашение ориентировочного рефлекса как показатель регистра­ции информации, можно сказать, что изменения, наблюдаемые при разрушении гиппокампа у животных, прямо указывают на их неспособность регистрировать постоянные компоненты окру­жающей среды без непосредственного подкрепления. Неугасающая «новизна» экспериментальных условий ведет к неспособ­ности отличить важное от второстепенного, выделить значимые изменения среды и заполняет информационные каналы бессмыс­ленной переработкой ненужной информации, которая не оттормаживается, чтобы уступить место анализу других раздражи­телей.

7. В силу своей «абсолютной» и непреходящей новизны лю­бой исходно поданный раздражитель может полностью монопо­лизировать внимание. Неспособность подавить реакцию на него приводит к игнорированию других сигналов, невозможности пе­реключаться на другое действие или перестроить реакции в со­ответствии с изменившейся информацией.

t 8- Нарушения памяти, возникающие при повреждениях гип-локампа, позволяют высказать предположение об осуществле­нии им функции сравнения текущей информации со следами, хранящимися в памяти (компаратор).

## Глава 8 ПРОБЛЕМА «ПОВЕДЕНЧЕСКИХ КОРРЕЛЯТОВ» ТЭТА-РИТМА ГИППОКАМПА

На протяжении многих лет и вплоть до настоящего времени проблема тэта-ритма остается одной из наиболее дискуссионных в электрофизиологии и порождает огромное количество исследо­ваний. По-видимому, сама яркая индивидуальность этого регу­лярного, высокоамплитудного ритма, возможность его четкого выделения в различных поведенческих ситуациях сделала тэта-ритм необычайно привлекательным для исследователей, обра­тившихся к его изучению в надежде открыть точные показатели участия мозга вообще и гиппокампа, в частности, в организации различных сложных функций. Любопытно, что в отношении дру­гих ритмов ЭЭГ никогда не высказывалось столь разнообразных и далеко идущих предположений. Такая проблема вообще не стояла, и в классической электрофизиологии ритмы альфа, бета, дельта и другие всегда рассматривались как показатели уровня активности мозга, градации в континууме его состояний от глу­бокого сна до высокой активности.

Судьба тэта-ритма гиппокампа совсем иная. Страницы жур­налов заполнены поисками его конкретных «поведенческих кор­релятов». Современные возможности электроэнцефалографии, позволяющие регистрацию активности мозга в свободном пове­дении при осуществлении различного рода безусловных н услов­ных реакций, привели к широкому использованию регистрации электрической активности в поведенческих опытах. Сам по себе этот факт можно только приветствовать, однако, в ряде случаев это приводит к тому, что тэта-ритм начинают трактовать в чисто бихевиористском плане. В соответствии с традициями этого на­правления исследователи рассматривают тэта-ритм, как любую другую внешнюю реакцию, не интересуясь условиями его электрогенеза, закономерностями работы и связями генерирующих структур, что приводит иногда к вопиющим интерпретационным ошибкам и делает возможным теоретические построения, совер­шенно не учитывающие тонкой нейрофизиологии гиппокамповой формации и связанных с нею структур.

А между тем проблема тэта-ритма включает весьма сложные вопросы об источниках его генерации, об участии различных структур в его формировании, в соотношении его с клеточной активностью гиппокампа. Практически все эти вопросы еще не имеют общепринятых решений. Споры ведутся даже вокруг во­проса— снижается или повышается активность нейронов гиппо­кампа в период возникновения в нем тэта-ритма, а без четких представлений об этом все теоретические выкладки о функциях гиппокампа, основанные на изучении тэта-ритма, оказываются необоснованными.

Понимание функционального значения тэта-ритма в узком смысле слова (какому функциональному состоянию он соответ­ствует), конечно, необходимо для раскрытия функции структу­ры, в которой он выявляется. При этом следует учитывать, что общее функциональное состояние мозга в период наличия тэта-ритма, по мнению ряда исследователей, необязательно совпа­дает с состоянием самой этой структуры.

При попытках дать общую теоретическую интерпретацию тэта-ритма следует помнить также, что он не является универ­сальным фактом и в яркой форме свойствен лишь ряду животных определенного уровня эволюции. У этих животных (грызуны» хищные) тэта-ритм отчетливо проявляется при повы­шенном уровне активности мозга. Частотный анализ гиппокампограммы в этих случаях выявляет наличие второго, высокочас­тотного низкоамплитудного компонента, маскируемого тэта-рит­мом (Eidelberg et al., I960; Boudreau, 1966).

В ходе эволюции регулярность, частота и выраженность тэта-ритма снижаются, а у обезьян в гиппокампе регистрируется в основном «десинхронизация», как в неокортексе, а не тэта-ритм (J. Огееп, 1964; Gergen, 1967; Урманчеева, 1972). На этом уров­не ритмы в диапазоне тэта маскируются высокочастотными ко­лебаниями и могут быть выявлены методами спектрального анализа (Brazier, 1965, Бакурадзе и др., 1971, 1972; Crowne et al., 1972). Эти явления могут зависеть от изменения геомет­рии гиппокампа, а также от возрастания объема, дискретности и функционального значения его кортикального входа (см. далее).

Если суммировать все имеющиеся в настоящее время теории поведенческих коррелятов тэта-ритма, то выявляется удивитель­ная картина. Естественно, что поиск таких коррелятов для ис­следователя интереснее всего в управляемой, строго контроли­руемой ситуации, какой является выработка и осуществление условно-рефлекторных реакций различных видов. Грубое расчле­нение условного рефлекса на отдельные процессы позволяет вы­делить четыре основных звена: 1) восприятие действующих ус­ловных раздражителей (ориентировочный рефлекс на сигналь­ный раздражитель, внимание, сенсорный анализ); 2) действие подкрепления (мотивация, эмоциональные реакции); 3) ответ­ная двигательная реакция, особенно в случае оперантных, инст­рументальных условных реакций (произвольное движение); 4) фиксация связи между раздражителями и реакцией (память. ориентировочного рефлекса (1пгЛ5 et al'., 1969, 1970а; Lat, Ir-miS, 1969). Аналогичные корреляции наблюдаются с угашением различных вегетативных компонентов ориентировочного реф­лекса.

В полном соответствии с законами проявления ориентиро­вочного рефлекса на сигнальный раздражитель (Соколов, 1956; Виноградова, 1958, 1961; Воронин, Соколов, 1962) угашенный тэта-ритм восстанавливается на первых этапах выработки ус­ловного рефлекса, когда ранее индифферентный стимул приоб­ретает сигнальное значение. Это происходит при выработке любого вида условной реакции (классический условный реф­лекс—Мс Adam, 1962; Bremner, 1968; Ефремова, Труш, 1971; Ливанов, 1372; инструментальные реакции — Grastyan et al., 1959; Воронин, Котляр, 1962, 1963; Porter et al., 1964; Klinberg, Pickenhein, 1965; Radulovacki, Adey, 1965; Bermet, 1969a; Котляр-и др., 1969). При этом восстановление тэта-ритма не зависит от биологической модальности подкрепления (оборонительное, пи­щевое) (Grastyan et al., 1959; Воронин, Котляр, 1962; Котляр

и др., 1969, 1971; Konorski et ah, 1968; Karmos et al., 1965; Пре­ображенская, 1972). Большинство перечисленных авторов рас­сматривает эту реакцию как ориентировочный рефлекс, возни­кающий пря усложнении условий анализа и повышении значи­мости сигнала, как реакцию восстановления и повышения внимания к стимулу.

Характеристики активации в головном мозге на начальных, этапах выработки условного рефлекса полностью подобны тем, которые наблюдаются при ориентировочной реакции (Труш, Ефремова, 1971; Лаванов, 1Э72). При упрочении связи и авто­матизации условной реакции, когда условный раздражитель начинает вызывать специфическую реакцию без признаков ори­ентировочной активности, тэта-ритм в гиппокампе ограничива­ется и подавляется (Grastyan, 1959, 1961; Lissak, Grastyan, 1959; John, Killam, 1960; Mc Adam, 1962; Pickenhein, Klinberg, 1967; Воронин, Котляр, 1963; Porter et a!., 1964; Bennet, 1970; Котляр, Тимофеева, 1970). Этот факт подтвержден при одновременной регистрации суммарной и клеточной активности гиппокампа при глубоком упрочении оперантной реакции у крыс (подкрепление пищей или водой после 50 нажимов на рычаг) (Feder, Ranck, 1973). Возможность подавления тэта-ритма гиппокампа в систе­ме упроченного условного рефлекса при сохранении соответству­ющей мотивации и выраженности двигательных реакций (при инструментальных условных реакциях) прямо говорит, что с эти­ми компонентами реакции он непосредственно не связан. В со­ответствии с законами ориентировочного рефлекса любое изме­нение в системе условной связи (смена условного раздражителя или подкрепления, отставление, введение дифференцировочного сигнала, переделка, переход к угашению и т. д.) сопровождается восстановлением тэта-ритма (Lissak, Grastyan, 1959; John, Kll lam, 1960; Drewczynski, Traczyk, 1968; Котляр и др., 1969; Ben­nett, 1970; Преображенская, 1972)-

Существенно при этом, что выработка тормозных реакций в поведении (отставление, дифференцировка), не сопровождаю­щихся активным движением, но требующих «внимания» живот­ного, также вызывает восстановление тэта-ритма, а при труд­ности торможения реакций тэта-ритм может быть даже лучше выражен при тормозных сигналах, чем при положительных (Crown et al., 1972). На основании этого факта некоторые сто­ронники тормозных реакций гиппокампа в поведении рассмат­ривали тэта-ритм как специальный коррелят тормозных реак­ций (Bennett, 1969b; Rhodes, 1969). Однако опыты не подтвер­дили этой точки зрения, и авторы были вынуждены прийти к заключению, что тэта-ритм является коррелятом ориентировоч­ного рефлекса (Bennett, 1970; Bennett, Gottfried, 1970).

Факт постоянного сохранения тэта-ритма при некоторых сложных условно-рефлекторных ситуациях (например, серийное дифференцирование, оперантные реакции с выбором при высоком уровне неопределенности и т. п.), по-видимому, объясняется необходимостью постоянного поддержания напряженного вни­мания в подобных условиях и невозможностью полной автома­тизации действия (Pickenhein, Klinberg, 1967; Bennett, Gottfried, 1970; Преображенская, 1972).

Необходимо отметить, что ориентировочная реакция в гиппокампе не всегда выражается в форме тэта-ритма. Прежде всего это касается реакций на сенсорные раздражители на ранних этапах онтогенеза. Параллельные наблюдения развития поведе­ния и становления тэта-ритма в онтогенезе, проведенные Г. М. Никитиной с сотрудниками, показали, что первоначально реакции на сенсорные раздражители в гиппокампе кролика но­сят характер десинхронизации, которая коррелирует с диффуз­ными, примитивными формами ориентировочного рефлекса, по­добными стволовым старт-рефлексам. Лишь со 2—3-й недели жизни появляются реакции в форме тэта-ритма 4—6 в сек, что совпадает с появлением полноценных форм ориентировочно-ис­следовательской деятельности, направленных на раздражитель (Никитина, 1965, 1970; Волохов и др., 1968; Боравова, Никити­на, 1970; Никитина, Боравова, 1971).

У зрелорождающихся животных (морские свинки) появле­ние тэта-ритма при действии сенсорных раздражителей наблю­дается с первых дней жизни, что соответствует и раннему про­явлению ориентировочных реакций у этих животных (Никитина, Макарова, 1970). Правда, другие авторы отмечали более раннее возникновение тэта-ритма в ответ на сенсорные раздражители н у кроликов (Thomson, Laget, 1966), но в целом появление тэта-ритма является хорошим показателем созревания функциональ­ной системы ориентировочного рефлекса с его соматическими и вегетативными проявлениями. «Совпадение по срокам проявления в онтогенезе более совершенной формы двигательной реак­ции на различные внешние воздействия и тэта-ритма в электри­ческой активности ряда структур мозга, особенно в гиппокам­пе,— пишет Г. М. Никитина,—позволяет предположить, что этот ритм является электроэнцефалографическим коррелятом сформированной активной ориентировочно-исследовательской реакции» (1970, стр. 112). Появление стабильного тэта-ритма в гиппокампе совпадает по срокам с формированием тормозных процессов и появлением угашения реакций его нейронов при по­вторении раздражителей (Боравова, 1971а; Дубровинская, 1972а). Возможно, что отсутствие тэта-ритма на ранней стадии онтогенеза обусловлено незрелостью анатомической функцио­нальной связи септума и гиппокампа (Боравова, Никитина, 1970; Боравова, i971a, б; Никитина, Боравова, 1972а).

Однако ответ в форме десинхронизации при действии новых раздражителей наблюдается а гиппокампе и у взрослых живот­ных. Это дало основание ряду авторов говорить с двух видах проявления реакции активации в гиппокампе, из которых десинхронизация связывается с «ранними стадиями ориентировочного рефлекса», старт-рефлексами или общим беспокойством, а воз­никновение тэта-ритма соответствует ориентировочно-исследова­тельской деятельности, различению и анализу значимых стиму­лов (Grastyan et. al., 1959; Grastyan, 1959, \*969; lissak, Gras­tyan, 1959; B. Brown, 1968; Bennett, 1969a, b; Ковальзон, 1971). По данным Граштиана и соавторов, неожиданный, совершенно незнакомый сигнал (раздражитель), данный после длительной сенсорной депривации или на фоне сна, вызывает десинхронизацию в коре и гиппокампе при общем вздрагивании (старт-реф­лекс) животного. При повторении сигнала появляется тэта-ритм с более специфическим выражением ориентировочной актив­ности, как проявление реакции на известный сигнал, значение которого еще неизвестно (Grastyan, 1959).

Однако многие авторы не считают фазу десинхронизации в гиппокампе обязательной (Adey, 1S62; Котляр и др., 1972а, б). Появление десинхронизации при первых (внезапных) примене­ниях раздражителей может объясняться тем, что при этом реа­лизуются, как считает Граштиан, более примитивные формы организации ориентировочной реакции на стволовом уровне (Grastyan, 1961), и тогда это сближается с механизмом десин­хронизации на ранних этапах онтогенеза. Вместе с тем, возмож­но, что этот факт отражает как раз особенно сильное действие совершенно нового раздражителя, аналогичное эффекту сильной стимуляции ретикулярной формации, при котором вместо тэта-ритма возникает десинхронизация (см. далее).

Отрицание связи тэта-ритма с ориентировочным рефлексом со стороны ряда зарубежных ученых, как правильно указывает Беннетт (Bennett, 1971), нередко было связано с недоразумением, поскольку термин «рефлекс» для них означал автоматический, стереотипный акт низшего уровня, типа стволовых старт-рефлексов. Именно поэтому некоторые авторы (Grastyan, 1661; Adey, 1967) отвергали связь тэта-ритма с ориентировочным реф­лексом а форме примитивной двигательной реакции на раздра­житель. Однако ориентировочный рефлекс в его павловском по­нимании, как реакция, обеспечивающая наилучшие условия восприятия и анализа раздражителей, перерастающая в ориен­тировочно-исследовательскую деятельность, полностью соответ­ствует условиям возникновения тэта-ритма.

Резюмируя приведенные данные, можно сделать следующие выводы:

1. Тэта-ритм возникает при действии сенсорных раздражи­телей любых модальностей и угасает по мере их повторения.

2. Частота и длительность тэта-ритма пропорциональны вы­раженности ориентировочной реакции по ее соматическим и ве­гетативным компонентам; утешение тэта-ритма коррелирует с утешением ориентировочного рефлекса.

3. Тэта-ритм как проявление активного внимания возникает на ранних этапах формирования условной связи, а также при любых изменениях в ее системе. При этом появление тэта-ритма ее зависит от биологической модальности подкрепления.

4. При упрочении связи и автоматизации условной реакции тэта-ритм в гиппокампе подавляется. При сложных системах связей с высоким уровнем неопределенности, требующих посто­янного поддержания внимания и не допускающих полной авто­матизации тэта-ритм может длительно сохраняться.

5. Появление дифференцированных форм ориентировочных реакций в поведении совпадает по времени (в онтогенезе) с по­явлением тэта-ритма в гиппокампе. Примитивные, автоматиче­ские формы старт-рефлексов не сопровождаются тэта-ритмом.

6. Перечисленные особенности проявления и динамики тзта-ритма гиппокампе полностью удовлетворяют критериям ориен­тировочной активности как проявления общей активации мозга в связи с поступлением информации и необходимостью ее обра­ботки.

### Тэта-ритм и мотивация

В отличие от ориентировочного рефлекса, направленного на извлечение и обработку информации любого качества из окру­жающей меняющейся среды, мотивированные акты возникают при строго определенных классах раздражителей. Страх или агрессия, пищевое или половое возбуждение представляют со­бою целостные качественно специфические акты, характеризу­ющиеся индивидуальной интеграцией соматических и вегетатив­ных компонентов и внутренней эмоциональной окраски. Совре­менные нейрофизиологические данные показывают зависимость различных мотивированных актов от разных образований гипоталамуса и амигдалы. Каждая из форм мотивированного пове­дения может иметь различные градации по интенсивности, но и при низших уровнях соответствующих возбуждений они сохра­няют свое качественное своеобразие. В более грубой форме виды мотивации могут быть разделены на два больших и сме­шанных класса — биологически положительные и биологически отрицательные.

Качественная специфичность мотивированных актов логиче­ски требует при поиске электрографических коррелятов этих со­стояний, чтобы данные корреляты возникали только при дейст­вии специфических сигналов н соответствовали определенным видам мотивированного поведения или хотя бы их грубому раз­делению на классы положительных и отрицательных мотиваций. Такие различия электрографических коррелятов могли бы проявляться в различных видах ритмов, в различных частотно-амплитудных характеристиках ритмов или в топографии их рас­пределения по разным структурам мозга при различных видах мотивации.

Многие авторы рассматривают тэта-ритм гиппокампа как по­казатель мотивированного, эмоционального состояния и свиде­тельство специфического участия гиппокампа в интеграции функций подобного рода. Однако при общности этого исходного положения конкретные точки зрения разных авторов значитель­но варьируют.

Некоторые исследователи считают, что тэта-ритм соответст­вует качественно определенному мотивационному состоянию. Так, в опытах, проведенных А. И. Шумилиной (1959) на соба­ках, оборонительное состояние сопровождалось упорядоченным ритмом 5—6/сек (тэта), а при пищевом — наблюдалась неупо­рядоченная активность, часто более высокой частоты. На этом основании П. К- Анохин (1959) рассматривал тэта-ритм как «ритм напряжения», являющийся «непременным признаком обо­ронительного состояния». Это название в дальнейшем часто использовалось для обозначения тэта-ритма, особенно авторами, работающими по оборонительной методике. В ряде исследова­ний это положение было еще более конкретизировано. В опытах И. И. Вайнштейн (Вайнштейн и Др., 1970, 1971а, 1972), проведенных на собаках, появлением тэта-волн в гиппокампе парал­лельно со снижением частоты сердцебиений и дыхания сопро­вождалась только реакция пассивного страха, вызываемая раз­дражением переднего и эаднелатерального гипоталамуса. Стимуляция других структур, вызывавшая агрессивно-оборони­тельные реакции, сопровождалась обратными вегетативными сдвигами и десинхрокизацией в гиппокампе. Автор приходит к выводу о том, что состояние электрической активности гиппо­кампа зависит от качественных особенностей эмоционального состояния, причем тэта-ритм коррелирует с эмоцией пассивного страха. Однако в других работах (на кошках) наблюдалось усиление тэта-ритма как раз при реакциях активного избегания, вызываемых электрической стимуляцией мозга, а пассив­ные эффекты застывания или притаивания сопровождались рез­ким снижением тэта-ритма в гиппокампе (Унгиадзе, 1970в, 1972).

Прямо противоположные выводы о связи тэта-ритма с каче­ством эмоционального переживания были сделаны другими авторами. Так, Н. Н. Дзидзишвили (1968) и Л. Р. Квирквелия (1972) считают, что тэта-ритм является выражением «приятных эмоций», например при получении пищи. Мольнар (Molnar, 1971, 1973) утверждает, что тэта-ритм в гиппокампе прямо коррели­рует с активностью гипоталамической системы положительного подкрепления и симпатическими сдвигами в вегетативной нерв­ной системе, а нерегулярные дельта-волны и десинхронизация в гиппокампе — следствие возбуждения отрицательно-мотивирую­щих структур гипоталамуса и парасимпатической системы. Сле­довательно, в гиппокампе отражаются положительные (тэта) и отрицательные (дельта) мотивационные состояния. Противопо­ложной точки зрения придерживаются И. Я. Подольский и В. В. Воробьев (1973), считающие тэта-активность «стресс-ритмом», а другие виды электрической активности гиппокам­пе— коррелятом покоя положительных эмоций. Итак, уже на основе немногих перечисленных работ можно сделать вывод о корреляции с тэта-ритмом гиппокампа трех различных и каче­ственно своеобразных эмоциональных состояний — пассивного страха, активно-оборонительных эффектов и приятной (чаще пищевой) мотивации.

Кто же из авторов этих взаимоисключающих точек зрения прав? Истина, по-видимому, в какой-то степени присутствует во всех этих утверждениях, но приписывание тэта-ритму роли индикатора определенного эмоционального состояния не соответ­ствует действительности. Тэта-ритм, безусловно, можно вызвать болевым, неприятным раздражителем. Классическая форма вы­зова тэта-ритма у курарезированного животного— стимуляция седалищного нерва (Parmaggiani, 1967; Артемеико, 1971; Шабан, 1971), а это раздражение при всем желании трудно расце­нить как вызывающее «приятные» эмоция. Вместе с тем тэта-ритм, безусловно, возникает и в ситуациях с приятной (пище­вой) мотивацией (Grastyan, 1959; Adey et aL, 1962; Котляр и др., 1971, и мн. др.), причем при повышении пищевой мотива­ции частота и регулярность тэта-ритма могут нарастать (Ford et al., 1970; Зубова и др., 1972). Тэта-ритм наблюдался и непо­средственно перед фазой половой активности у кроликов и крыс (IrmiS et al.» 1970b; Kurtz, Adler, 1973). Ирмиш и соавторы не обнаружили никаких особенностей активности гиппокампа в пе­риод перед копуляцией по сравнению с тэта-ритмом, возникаю­щим в новой обстановке, за исключением несколько большей частоты. Они считают, что наличие тэта-ритма отражает повышекный уровень общей активации, который возникает перед копуляцией.

Перечисленные факты отвергают возможность рассмотрения тэта-ритма как коррелята качественно определенного эмоцио­нального состояния. Однако остается вероятность того, что вы­раженность тэта-ритма отражает силу эмоционального возбуж­дения вообще. Приблизительно к такой точке зрения приходят авторы, обнаружившие менее выраженные различия по тэте-ритму между эмоциональными состояниями. Так, при выработке на собаках инструментальных условных рефлексов в условиях оборонительной и пищевой методики и переключения между этими ситуациями (Преображенская, 1971, 1972) тэта-ритм был обнаружен в обоих условиях, но был сильнее выражен в оборо­нительной ситуации и при переходе к ней. На основании этих данных делается более осторожный вывод о зависимости выра­женности тэта-ритма от уровня эмоционального напряжения. К аналогичному выводу приходит Е. В. Абзианидзе (1971), вы­зывавший эмоциональное состояние у кошек стимуляцией гипо­таламуса. Автор не обнаружил корреляции тэта-ритма с на­правлением изменения частоты сердцебиений и пришел к выводу, что в динамике тэта-ритма отражается степень мотивационного поведения, а не специфическое эмоциональное поведе­ние. Иначе говоря, речь идет об отражении в тэта-ритме уровня общей активации, а именно об этом мы говорили в предыдущем разделе.

Эта точка зрения предельно четко выражена в работе До­норского с сотрудниками (Konorski et al., IS68), в которой у со­бак вырабатывалась цепь из инструментального и классического рефлекса при пищевом и оборонительном подкреплении, и во всех ситуациях наблюдалась тэта-активность. Авторы резюми­руют: «Arousal, вызываемый влечениями (drives), безразлично, пищевыми или оборонительными, сопровождается... учащением тэта-ритма» (стр. 182). И далее: «Любое эмоциональное состоя­ние, положительного или отрицательного характера, вызывает тэта-ритм, частота которого зависит от степени активации, вы­зываемой данным состоянием» (стр. 183, курсив О. 3.).

Итак, если первая точка зрения заключается в соответствии тэта-ритма гиппокампа определенному виду или классу мотива­ций (отрицательных, по данным одних авторов, или положи­тельных, по данным других), то вторая точка зрения состоит в том, что тэта-ритм связан с любым видом мотивационно-эмоциональных процессов и отражает уровень мотивации (или акти­вации).

С последним представлением согласуются взгляды, развивае­мые Т. Н. Ониани и его сотрудниками. Эти исследователи также наблюдали тэта-ритм у кошек в гиппокампе как при стимуляции областей латерального гипоталамуса, вызывающей пищевую активацию, так и при стимуляции областей, вызывающих страх и агрессию (Ониани и др., 1970в). На этом основании был сде­лан вывод о том, что усиление тэта-ритма (и подавление дельта-и альфа-колебаний) коррелирует с развитием мотивированного поведения. В серии работ при стимуляции вызывающей или по­давляющей мотивированное поведение при воздействии на гипо­таламус (Ониани, Унгиадзе, 1970; Ониани и др., 1970в, 1972; Унгиадзе, Ониани, 1970), ретикулярную формацию {Ониани, Кедия, 1971), амигдалу (Мгалоблишвили, 1971) авторы утверж­дают, что все виды стимуляции, вызывающие мотивацию (лю­бого вида), параллельно вызывают тэта-ритм в гиппокампе, а подавляющие ее — угнетают тэта-ритм. Аналогичные эффекты описываются и при «натуральной» (питьевой) мотивации (Ониани, 1972).

Существует, однако, и противоположная точка зрения. Так, Хара и соавторы {Нага et al., 1972) наблюдали снижение по­рога вызова ярости у кошки при подавлении тэта-ритма. Они считают, что тэта-ритм отражает тормозные влияния на эмоцио­нальные реакции, а десннхронизация в гиппокампе — их растормаживание. Другие авторы наблюдали тэта-ритм у крыс при агрессии (нападение на мышь) и подавлении этой агрессии сти­муляцией ретикулярной формации; они считают, что корреляции тэта-ритма и уровня активации не существует (Vergnes, Chau-rand, 1972), Трудно также точно установить, что означает «по­давление мотивации» при стимуляции различных точек мозга в опытах Ониани и сотрудников, а что касается параллельно наблюдаемых сдвигов частоты сердцебиений, которые рассмат­риваются как показатель эмоционального состояния, то следует напомнить, что сердечно-сосудистый и дыхательный компоненты являются непременными участниками и в интеграции ориентиро­вочного рефлекса. Существенно также, что, по данным многих авторов, в момент перехода к удовлетворению потребности и ка­залось бы при максимальном уровне сопутствующих эмоций тэта-ритм исчезает или значительно снижается по частоте (при поедании пищи — Konorski et al., 1968; Routtenberg, Kramis, 1968; Bennett, 1970; Vanderwolf, 1971; при копуляции —Irrnig et al., 1970b; Kurtz, Adier, 1973).

Т. Н. Ониани с сотрудниками (1972а, б) предлагают следу­ющее решение этого вопроса: развитие любой потребности вы­зывает неприятные эмоции, общим коррелятом которых является тэта-ритм, а их удовлетворение связано с приятными эмоциями и подавлением тэта-ритма. Если это так, то чем объясняется снижение тэта-ритма гиппокампа при упрочении условных реф­лексов, о котором мы говорили выше и которое может происхо­дить на фоне достаточно высокой пищевой возбудимости или при сохранении выраженного «оборонительного» состояния? Трудно представить также некую абстрактную «отрицательную эмо­цию», одинаково возникающую при голоде, жажде, половом 'Воз­буждении или необходимости избавиться от угрожающего фак тора —ведь характер эмоции определяется как раз качеством того объекта, который способен удовлетворить возникшую по­требность. Не значит ли это, что речь во всех этих случаях идет скорее об общем («неспецифическом») факторе активации, име­ющем свою, особую динамику, не совпадающую с динамикой эмоцноиально-мотивационных состояний?

В связи с рассматриваемым вопросом особый интерес пред­ставляют данные о тэта-ритме в ситуации самораздражения, которая рассматривается как наиболее «чистая» и легко контро­лируемая ситуация проявления удовольствия или неудовольствия. Однако и в случае использования этой методики расхождение экспериментальных данных, полученных разными авторами, очень велико. По данным одних исследователей {Михайлова, 1971, 1972), самостимуляция позитивных пунктов в медиальном передне-мозговом пучке у крыс сопровождается синхронизирован­ными колебаниями в гиппокампе. При раздражении пунктов с отчетливыми признаками негативного поведения наблюдается десинхронизация. Следовательно, синхронизация соответствует положеительному эмоциональному состоянию, а десинхрониза­ция является «электрографическим коррелятом неудовольствия».

Этим данным противоречат факты, полученные другими ав­торами. Ито {По, 1956) наблюдал десинхронизеванную актив­ность в гиппокампе при самораздражении латерального гипоталамуса и септума у крыс, а «неприятная» стимуляция медиаль­ного гипоталамуса вызывала тэта-ритм. Точки ретикулярной фор­мации, раздражение которых вызывает тэта-ритм в гиппокампе, оказались мотивационно нейтральными в тестах на самораздра­жение. Самостимуляция с септума у крыс наблюдалась незави­симо от того, вызывала она тэта-ритм или нет (Ball, Gray, 1971). Понд и Шварцбаум {Pond, Schwartzbaum, 1970) наблюдали саместимуляцию у крыс с латерального гипоталамуса при вызове тэта-ритма, а с септума при его «подавлении. Вместе с тем сти­муляция септума, не вызывавшая самораздражекия, также по­давляла синхронизацию в гиппокампе. Стимуляция дорсальной покрышки и других образований среднего мозга вызывала тэта-ритм независимо от того, поддерживало ли раздражение само­стимуляцию или было отрицательным по мотивационному знаку (Routtenberg, Kramis, 1968; Routtenberg, 1968b, 2970; Sinnamon, Schwartzbaum, 1973). Стимуляция медиального гипоталамуса, никогда не вызывавшая самостимуляции, всегда сопровожда­лась тэта-ритмом (Pond, Schwartzbaum, 1970; Михайлова, 1972).

Таким образом, между эффектами самораздражения (или от­сутствием этих эффектов) и тэта-ритмом не обнаруживается ни­какой корреляции. Конкретное влияние стимуляции на электри­ческую активность гиппокампа зависит от места ее нанесения и использованных параметров тока, а не от эмоциональней окрас­ки, По данным Понда и Шварцбаума, самостимуляция латерального гипоталамуса, вызывавшая тэта-ритм, а также сопровождавшаяся тзта-ритмом негативно окрашенная стимуляция медиального гипоталамуса у всех животных вызывали ориенти­ровочные реакции н исследовательское поведение (Pond, Schwartzbaum, 1970). На основании этих и подобных фактов Руттенберг, считавший ранее тэта-ритм проявлением позитив­ной мотивации, изменил свою точку зрения и пришел к выводу о корреляции тэта-ритма «с обработкой входных сигналов неза­висимо от их приятного или неприятного характера» (Routten­berg, Kramis, 1968, p. 1365; Routtenberg, 1971).

Некоторые из перечисленных выше исследований были по­ставлены для проверки гипотезы Граштиана о роли гиппокампа в переключении мотивацнонных состояний и, по мнению авторов (Routtenberg, Kramis, 1968; Pond, Schwartzbaum, 1970), не под­твердили ее. Гипотеза Граштиана (Grastyan et al., 1965a, b. 1966) не связывает гиппокамл с осуществлением каких-либо опреде­ленных мотивациониых процессов, хотя и считает тэта-ритм свя­занным с системой удовольствия, приближения (pull), а деспнхронизацию в гиппокампе — с системой неудовольствия, отстра­нения (push). Гиппокамп рассматривается скорее как неспеци­фический переключатель различных эмоциональных состояний в зависимости от уровня их интенсивности. Это утверждение в основном базируется на описанном авторами факте обязатель­ной смены одного типа гиппокампальной активности другим при прекращении мотивированной активности. Тэта-ритм возникает при слабой мотивации (и соответствует, согласно гипотезе ав­торов, тормозному состоянию гиппокампа — см. далее). Это при­водит к высвобождению таламо-гипоталамических pull-реакций. При достижении мотивацией критической величины гиппокамп активируется (десннхронизация) и начинает тормозить прояв­ления pull-реакций, которые по типу феномена отдачи сменяются push-реакциями. Таким образом, гиппокамп работает, как гомеостат, ограничивающий мотивационное поведение.

Прежние представления Лишшака и Граштиана о роли гип­покампа в организации ориентировочных реакций примиряются с новой теорией путем утверждения, что ориентировочный реф­лекс представляет собою один из видов реакций приближения (pull) (Ltssak et al., 1965; Grastyan et al., 1966). Позднее эти представления пытались подтвердить при помощи тех же опы­тов с самораздражением (Karmos, Martin, 1969). Эти авторы утверждают, что при инструментальном включении самораздра­жения латерального и заднего гипоталамуса слабая стимуляция вызывала pull- и тэта-ритм, интенсивная — push и десинхронизацию в гиппокампе, с последующими эффектами отдачи про­тивоположного знака. Однако ранее рассмотренные данные по эффектам самораздражения противоречат этому заключению. Многие авторы отрицают обязательное наличие «эффектов от­дачи» обратного знака, и, таким образом, теорию Граштиана нельзя считать подтвердившейся. shaw, Vanderwolf, 1970). Эти факты, как утверждает автор, по­казывают, что амплитуда тэта-ритма зависит от грубых количественных характеристик идущей параллельно моторной актив­ности» (Vanderwolf, 1971, р. 92); частота же скорее связана с включением движения. При неподвижности, даже в условиях повышенного мышечного тонуса, тэта-ритм не наблюдается, так же как и при двигательных актах, которые обычно рассматрива­ются как относительно автоматические (лакание, жевание, де­фекация, движения при копуляции, умывание, вылизывание, почесывание). В это время в гиппокампе наблюдается нерегу­лярная высокоамплитудная активность. Итак, тэта-ритм коррелирует с массивными произвольными движениями, а нере­гулярная активность — с автоматическими двигательными ак­тами.

Эта точка зрения быстро нашла своих последователей (Dal-ton. Black, 1968; Paxinos, Bindra, 1970; Sainsbury, L97G; Teitel-batim et al., 1970). Паксинос н Биндра, например, обучая крыс сохранению неподвижности при подкреплении стимуляцией «по­зитивных» пунктов мозга, не обнаружили при этом тэта-ритма и приняли вывод Вандервольфа о необходимости массивных дви­жений для появления тэта-ритма. Однако другие авторы (Gra-styan, 1959; 3ennett, 1971; Crowne et al., 1972) наблюдали тэта-ритм и в ситуациях, требующих неподвижности перед подкреп­лением, и в тоже время не обнаружили тэта-ритма в гиппокампе после упрочения, реакций при осуществлении явно произволь­ных движений (например, когда кролик дергал зубами за коль­цо или нажимал лапой на педаль) (Воронин, Котляр, 1963; Кот-ляр и др., 1969; Feder, Ranck, 1973).

На основании своих данных Вандервольф (Vanderwolf, 197I) отрицает связь тэта-рптма с мотнвационными состояниями, по­скольку, согласно его наблюдениям (и, как мы указывали выше, данным и других авторов), тэта-ритм в равной мере наблюдает­ся при исследовательской активности, доставании пищи, избе­гании тока или принудительном беге в беличьем колесе, но от­сутствует при двигательных актах, связанных с удовлетворением потребности (еда, питье, копуляция). Факт наличия тэта-ритма при беге в колесе автор считает и аргументом против того, что этот вид активности связан с вниманием. В его опытах (Wishaw, Vanderwolf, 197C) крыс заставляли бегать в колесе по 8 час. непрерывно. Тэта-ритм замедлялся по частоте, но сохранялся в течение всего этого периода. Эта ситуация, конечно, стрессо­вая, и общий уровень активации при ней должен длительно со­храняться на высоком уровне. Однако этот аргумент прежде всего обращен против собственной концепции автора, ибо о ка­ком произвольном (не автоматическом) действии может идти речь при принудительном безостановочном беге во вращающем­ся колесе?

Возражения против этой концепции бесчисленны; приведем некоторые из них. Прежде всего не может не обратить внимания исключительная «произвольность» в разделении актов на произвольные и автоматизированные. Почему поворот головы на внешний стимул считается произвольным действием, а, напри­мер, поворот головы для вылизывания шерсти рассматривается как автоматизированный акт? Сам автор после длительных рас­суждений указывает, что произвольное действие оценивается «скорее интуитивно» В не имеет точного определения {Vander-wolf, 1971).

Неясно и утверждение относительно корреляции амплитуды тэта-ритма с объемом движения. Ведь понятно, что не сама со­матическая реакция связана с наличием тэта-ритма (отсутствие при очень сильных, по словам самого автора, но автоматизиро­ванных движениях). Слабое движение вибрисс Вандервольф считает недостаточным для вызова тэта-ритма (Wishaw, Van-derwolf, 1971). Однако отмечена как раз высокая корреляция тэта-ритма с движениями принюхивания, и этот вид движения рассматривается как важный компонент ориентировочно-иссле­довательской реакции у крыс и кошек, дающий обонятельную и тактильную информацию (Komisaruk, 1970; Gray, 1971). В другом исследовании была выявлена корреляция тэта-ритма гиппокампа с движениями глаз (у кошек), рассматриваемыми как проявление arousal, или внимания (Sakai et al., 1973). Сле­довательно, тэта-ритм не обнаруживает столь четкой корреляции с объемом произвольного движения, как утверждает Ван­дервольф.

Казалось бы, одним из сильных аргументов против теории Вандервольфа можно считать опыты на курарезированных жи­вотных, где движение вообще отсутствует, а тэта-ритм не только не исчезает, но даже особо провоцируется этим состоянием (Parmeggiani, 1967; Котляр, Ерошенко, 1969; Molnar et al., 1971b; Котляр и др., 1972а). Однако как раз среди исследователей, изу­чавших тэта-ритм на курарезированных животных, насчитыва­ется много сторонников теории Вандервольфа (Dalton, 1969; Black et al,, 1970). В этих опытах вырабатывалось условн-орефлекторкое (оперантное) управление тэта-ритмом при болевом подкреплении. Поскольку после исчезновения эффекта кураре у животных при действии условного раздражителя наблюдалась активная попытка отстраниться, авторы приходят к выводу, что тэта-ритм является центральным коррелятом произвольных фазических скелетных движений {Black et al., 1970). Значит, в та­ком случае тэта-ритм связан скорее с намерением совершить движение, или, как пишет Вандервольф, с «программой» движе­ния, а не с самим движением. Но почему тогда это намерение пропорционально объему программируемого движения по силе? Разве не может интенсивно планироваться движение достаточ­но ограниченное по объему, но, скажем, трудное или очень точ­ное? Еще одно возражение касается наличия высокоамплитудно­го тэта-ритма в парадоксальном сне (см. ниже), когда вся скелетная мускулатура предельно заторможена. В этом случае, однако, Вандервольф считает непроизвольные подергивания глаз, ушей, хвоста вполне достаточным (и произвольным?) корреля­том мощных тэта-волн.

Тэта-ритм безусловно наблюдается во многих ситуациях при полной неподвижности животного (Bennett, I970, 1971; Преоб­раженская, 1974). Ивахара и соавторы (Iwahara et al., 1972) на­блюдали одинаковую выраженность тзта-ритма при активном н пассивном избегании, когда животное (крыса) при действии сигнала должно было оставаться неподвижным. Авторы, отме­чавшие, что тэта-ритм при сохранении животным неподвижно­сти может иметь более низкую частоту и выраженность, чем при активном движении, указывали, что это может быть связано с более низким уровнем активации, внимания и ориентировочного рефлекса в первом случае (Black, Young, 1972).

Вандервольф утверждает, что при организации произвольного движения гиппокамп играет активную роль. В таком случае его стимуляция при оптимальных параметрах должна была бы вы­зывать какие-то активные двигательные ответы. Однако данных подобного рода фактически нет. Пенфилд не наблюдал двига­тельных реакций у человека при стимуляции гиппокампа (Pen-field, Erickson, IS41). При стимуляции гиппокампа у животных не наблюдали никаких движений, кроме застывания в позе на­стороженности (Grsstyan et al., 1958, !S65a; Siege', Flynn, 1968; Vanegas, Flynn, 1968; Урмаичеева, 1972). Кгрмош и Мартин {Karmos, Martin, 1969) прямо указывают: «В состоянии бодр­ствования поведенческие реакции можно было вызвать при электрической стимуляции дорсального гиппокампа только при таких интенсивностях, которые вызывали эпилептические проявления, как в стимулируемом, так и в контралатеральном гиппокампе» (стр. 115). Фактически это было подтверждено и в рабо­те самого Вандервольфа (Bland, Vanderwolf, 1972b).

Как мы указывали выше, произвольные движения и их про­граммирование не нарушаются при повреждении гиппокампа. Больные Пенфилда и Милнер могли успешно выполнять слож­ные двигательные задания. У гиппокампэктомированкых живот­ных вырабатываются инструментальные условные рефлексы, а у нормальных животных на стадии упрочения такие рефлексы осуществляются в отсутствии тэта-ритма, не переставая, по-ви­димому, быть «произвольными» в широком смысле слова (Fe-der, Ranck, 1973).

Наконец, некоторые положения теории Зандервольфа абсо­лютно не соответствуют данным о связях и нейрофизиологии гип­покампа. Особенно удивительна с нейрофизиологической точки зрения работа Бланда и Бандервольфа (Bland, Vanderwolf, 1970). В ней утверждается, что электрическая стимуляция зуб­чатой фасции и поля СА4 подавляет произвольные движения; с этих же отделов регистрируется не тэта-ритм, а быстрая активность. Стимуляция остальной части гиппокампа не имеет яв­ного эффекта, если не возникают судороги; с него регистрируется тэта-ритм. Отсюда делается вывод: «Эти эффекты могут озна­чать, что скорее зубчатая фасция, чем гиппокамп играет тормоз­ную роль» (Vanderwolf, 1971, стр. 96). Далее автор поясняет, чта повышение двигательной активности у гиппокампэктомнрован-ных животных, не соответствующее его теории, по-видимому, зависит от сопутствующего удаления зубчатой фасции. Однако достаточно хорошо известно, что зубчатая фасция является внутрнгиппокампальным реле для полей САВ\_4 и связана с ними моносинаптической связью, причем синапсы безусловно являются возбудительными и не имеют самостоятельного выхода на уп­равление другими структурами мозга. Каким образом она мо­жет тормозить движение помимо гилпокампальных пирамид — абсолютно неясно.

Следует упомянуть и другие формы критики теории Вандер-вольфа. Руттенберг считает, что осуществление двигательных функций (зависящее по его мнению от ретикулярной формации) связано с десинхронизацией в гиппокампе. Тот факт, что тэта-активность осуществляется во время некоторых видов «органи­зованных двигательных актов, участвующих в исследователь­ской деятельности, таких как ходьба, вставание на задние лапы н принюхивание, указывает, по его мнению, что в этих ситуаци­ях доминирует функция обработки информации» (Routtenberg, 1970, стр. 59L). Критика с нейрофизиологических позиций была приведена в работе Клемма (Klemm, 1970). Согласно его дан­ным, тэта-ритм в гиппокампе наблюдается всегда при произволь­ных движениях и повышении мышечного тонуса при неподвиж­ности. Одновременно происходит повышение множественной кле­точной активности, отводимой от бульбарной ретикулярной фор­мации. В нормальных условиях тэта-ритм обычно коррелирует с поворотом головы и туловища к раздражителю (ориентировоч­ный рефлекс). Тэта-ритм объясняется, как результат широкой активации со стороны восходящей ретикулярной формации, ко­торая, с одной стороны, вызывает реакцию активации в выше­лежащих структурах, а с другой, — влияет на нисходящие пути бульварной ретикулярной формации, облегчающие спинальные рефлексы и повышающие постуральный тонус, чем и объясняет­ся связь с двигательной активностью. Это создает общее состоя­ние готовности к обработке сенсорной информации и ответу на нее. Следовательно, тэта-ритм и движение могут коррелиро­вать, поскольку они являются интегрированными компонентами реакции активации.

Подводя итог анализу данных о корреляции тэта-ритма непроизвольного движения, Беннет пишет: «Наиболее очевидная причина, по которой выполнение действия может сопровождаться тэта-ритмом или десинхронизацией в гиппокампе — это зависи­мость успешного осуществления действия от необходимости ориентировочного рефлекса или внимания по отношению к сти­мулам среды» (Bennett, 1971, стр. 44).

**Таким образом, можно сделать следующие выводы.**

1. Двигательные акты могут наблюдаться в отсутствие тэта-ритма в гиппокампе. Это относится к стереотипным безусловным биологическим рефлексам, но также и к сложным приобретен­ным двигательным актам, если она достаточно упрочены.

2. Тэта-ритм может наблюдаться в отсутствие двигательных актов — при реакциях пассивного страха с замиранием, при ориентировочных рефлексах на стимулы, находящиеся прямо перед животными (или после угасания двигательных компонен­тов рефлекса), при выработке тормозных реакций (отставление, действие дифференцировочных сигналов) и т. д.

3. Выраженность тэта-ритма отнюдь не всегда коррелирует с объемом моторной активности. Ограниченные по объему дви­жения, например, движения вибрисс, ушей или глаз, имеющие ориентировочную природу, могут коррелировать с выраженным тэта-ритмом.

4. Данные, указывающие на нарушение двигательной сферы ила планирования движений, зависящих от гиппокампа, отсутст­вуют.

5. Условия возникновения тэта-ритма не удовлетворяют кри­териям программирования или осуществления произвольных движений как таковых.

### Тэта-ритм и обучение — память

Тот факт, что тэта-ритм гиппокампа возникает при обучении, особенно на его ранних стадиях и при изменении стереотипа обучения, не вызывает сомнений и был рассмотрен нами ранее как коррелят состояния повышенной активности мозга в этих условиях. Однако среди попыток найти функциональный смысл тэта-ритма существуют и такие, при которых он рассматривает­ся как коррелят обучения и памяти в более узком смысле слова, скорее как один из механизмов этих процессов. Рассмотрение тэта-ритма гиппокампа как механизма обучения и памяти тре­бует устойчивого сохранения тэта-ритма при выработке и вос­произведении заученного поведения и специфичности характери­стик тэта-ритма для разных стадий и форм обучения.

Наиболее полное отражение это представление нашло в кон­цепции, разрабатывавшейся на протяжении ряда лет Эйди с со­трудниками (Adey et ai., 1960; Adey, 1962; Porter et el, 1S64; Эйди, 1964; Adey, 1966, 1967). Эйди исходит из того факта, что гиппокамп необходим для организации хранения информации, хотя сам и не является хранилищем энграмм. В опытах Эйди кошка находилась в стартовой камере, отделенной дверцей от Т-образного лабиринта. При подаче предупреждающего сигнала (тон) дверца открывалась, и животное щло по коридору до точки выбора, который совершался на основании условного раз­дражителя — светового прямоугольника,— появлявшегося над той кормушкой, из которой можно было получить пишу; причем сторона подачи условного раздражителя и подкрепления варьи­ровалась в случайном порядке в течение всех опытов.

Было обнаружено (Adey et al., 19S0), что, начиная с первой пробы» в гиппокампе возникает тэта-ритм 6 гц, который сохра­няется в течение всего обучения и после упрочения условной ре­акции. Эйди не отрицает связи тэта-ритма с активацией, ориен­тировочным рефлексом, однако он считает, что различные ча­стоты тэта имеют жестко фиксированное различное функцио­нальное значение. Так, по его данным, в интервалах между условн-орефлекторнымн пробами частота тэта-ритма равна 4 гц; s период между действием тона и открыванием дверцы — 5 гц, во время приближения животного к кормушке — 6 гц (Elazar, Adey, 1967). При ошибочных побежках распределение тэта-волн и их частота были иными. На этом основании тэта-ритм 6 гц счи­тается отражающим процесс консолидации. Применение корре­ляционного анализа позволило Эйди также показать, что в на­чальной стадии обучения фаза тэта-ритма в гиппокампе опере­жает соответствующую фазу в энторинальной коре (на 25— 35 мсек), а на поздних стадиях усиливаются обратные соотно­шения («ведет» энторинальная область — на 50 мсек) (Adey, 1962; Эйди, 1964). Эйди рассматривает клетки гиппокампе как «фазовые компараторы» смещенных во времени возбуждений, приходящих из разных источников. Распространение тэта-ритма гиппокампа на ряд подкорковых областей, а также повышение когерентности между ритмами гиппокампа ц коры рассматрива­ются как механизм фиксации следов в этих системах (Adey, 1967). Итак, фиксация следов в экстрагигтпокампальных струк­турах зависит от распространения тэта-волн, а , последующее припоминание происходит при стохастическом восстановлении такого же паттерна волн (Adey, 1966).

Данные Зйди получили подтверждение в ряде работ в ос­новном в исследованиях работавших с ним сотрудников (Walter, 1961; Yamaguchi et al., 1967; Holmes. Beckman, 1969). Некоторые другие авторы также указывают на связь определенных частот тэта-ритма с отдельными фазами или формами поведения. Так, Б. И. Котляр показал, что у кролика (пищевому подкреплению предшествует вспышка тэта-ритма с максимальной частотой 9— 10 гц (Воронин, Котляр, 1963; Захарова, Калюжный, 1965; Кот­ляр, Зубова, 1969). По данным Грэя, у крыс «фрустрации» при неподкреплении условного раздражителя и реакции на новизну соответствует тэта-ритм стабильной частоты 7,7 гц (по более поздним данным 7,5—8,5 гц), фиксированным безусловным ре­акциям соответствует тэта-ритм 6—7,5 гц, а заученному пове­дению—8,5—10 гц (Gray, 1970—1972).

Данные Эйди, согласно которым тэта-ритм считается обяза­тельным условием узнавания и воспроизведения следа, необходимого при заученных реакциях, не согласуются с фактами многих авторов (см. выше), утверждающих, что при полном упро­чении связей тэта-ритм в гиппокампе исчезает. По-видимому, эта особенность опытов Зйди зависит от специфики примененной им методики, где случайное чередование стороны подкрепления по­стоянно сохраняет элемент неопределенности в ситуации и де­лает невозможным полное угашение ориентировочного рефлекса. Однако даже при этих условиях в одной из работ (Elazar, Adey, 1967) отмечалось, что ритм 6 гц исчезал иногда при очень глу­боком упрочении связи.

Наибольшие возражения встречает приписывание специфиче­ских функций различным узким частотным полосам тэта-ритма. Известно, что при вызове тэта-ритма стимуляцией ретикулярной формации среднего мозга пришлось специально ввести понятие «начальной частоты тэта-ритма» (Stumpf, 1965b), поскольку от­вет, начинающийся при большой (8—10 гц у кролика) частоте, затем ведет себя как затухающее ритмическое колебание со строго «постепенным снижением частоты и увеличением периода одиночного тэта-цикла. Повышение силы или частоты стимуляции ретикулярной формации приводит к нарастанию частоты тэта-ритма, являющемуся линейной функцией этих параметров' (Stumpf, 1965b). В последнее время этот факт был подтверж­ден при частотном анализе тэта-ритма на крысах (!Radil-V/eiss, Krekuie, 1959). При очень высокой интенсивности стимуляции ретикулярной формации высокочастотный тэта-ритм сменяется десинхронизацией, но в определенном диапазоне интенсивностей стимуляции тэта-ритм меняет частоту постепенно. По-существу и в описанных опытах Элазара и Эйди частоты тэта-ритма пред­ставляют континуум с постепенным нарастанием по мере уве­личения уровня активации (ожидание, приближение к точке вы­бора и выбор). С этих позиций заключения Эйди критиковали Кэмп и соавторы (КаШр et aL, 1970, 1971); они отметили, что сдвиг частоты тэта-ритма — это результат постепенного изме­нения уровня входного сигнала от ретикулярной формации на септогиппокампальную систему, а не изменения определенных специфических функций.

С точки зрения Эйди, обучение и воспроизведение невозмож­ны при блокаде тэта-ритма. Эйди указывает, что повреждение-субталамуса, при котором исчезает тэта-ритм в гиппокампе, гру­бо нарушает возможность обучения (Adey et a!„ 1962), но сам факт подавления тэта-ритма при повреждении субталамуса не подтвержден другими авторами. Кроме того, многие формы обучения (не того типа, который был использоваи Эйди) и запоми­нания у животных возможны не только без тэта-ритма в гишгс-кампе, но и вообще без гиппокампа.

Таким образом, и в этом случае тэта-ритм в гиппокампе скорее отражает уровень активной обработки информации, нара­стая по частоте в особо сложных, неопределенных ситуациях. Отрицая специфическое значение различных частотных вариа­ций в пределах тзта-ритма, мы не имеем все же достаточных оснований отвергнуть представление о том, что, являясь общим коррелятом активации, тэта-ритм выполняет какую-то более конкретную функцию в обработке и фиксации информации ло­кально (в пределах гиппокампа) или более широко, с захватом кортикальных и субкортикальных структур, как это предпола­гают в настоящее время ряд авторов (Parmegglatri et ah, 1971; Ливанов, 1972; Сниани и др., 1972а).

Согласно представлениям М. Н. Ливанова {1972} для фор­мирования и реализации заученных реакций принципиальное значение имеет установление синхронизации между различными участками хоры на частоте тэта-ритма, а также возникновение фазовой когерентности между ними. Чем сложнее вырабатывае­мая связь, тем длительнее сохраняется пространственная синхронизация. Констелляция совозбужденных участков рассмат­ривается как функциональное отражение следа памяти; узнава­ние, воспроизведение представляют собою восстановление ис­ходного совозбуждения, реализующегося под влиянием отдель­ных признаков. Итак, память есть фиксация топографии совозбужденных пунктов, установление этих процессов облегчается наличием ведущего ритмического процесса на частоте тэта.

Представления о связи тэта-ритма гиппокампа с процессами памяти на основании иного ряда данных в последнее время ак­тивно развиваются Мак Гоу с сотрудниками (Мс Gaugh, 1972; Мс Gaugh et a!., 1972). Один из основных фактов, полученных ими, говорит о том, что амнестическое действие электрошока коррелирует с его способностью на длительное время подавлять тэта-ритм гиппокампа. Независимо от нанесения электрошока, наилучшее сохранение обучения обнаруживали животные, имев­шие наиболее выраженный тэта-ритм в период сразу после обучения (и наоборот). Воздействия, усиливающие тэта-ритм (на­пример, слабая стимуляция ретикулярной формации), облегча­ли формирование следов памяти и их сохранение. «Мы предпо­лагаем,— пишет Мак Гоу,— что тэта-активность может быть коррелятом процесса, лежащего в основе формирования или кон­солидации долговременных или устойчивых следов памяти» (Мс Gaugh, 1Э72, стр, 72). Однако при этом не отрицается, что критическое значение может иметь уровень активации.

Некоторые косвенные подтверждения связи тэта-ритма с про­цессами памяти вытекают из работ совсем иного рода. Это — ис­следования роли парадоксального сна для обучения и памяти. Многими работами показано, что одно из наиболее ярких про­явлений парадоксального сна у разных животных — это наличие высокоамплитудного гиперсинхронизированного тэта-ритма в гиппокампе (Jouvet et al., 1959; Jouvet, 1962, 1963; Brown, Shry пе, 1964; Bassant et al., 1969; Онианн, Мольнар, 1971). Тэта-ритм, регистрирующийся е парадоксальном сне, не отличается по спектру от тэта-ритма, наблюдающегося при ориентировоч­ной реакции (Bassant et al., 1969; Radii-Weiss, Krekule, 1969; Winson, 1974). T, H. Ониани с сотрудниками, считающие тэта-ритм коррелятом мотивационных состояний, рассматривают вы­сокоамплитудный тэта-ритм в парадоксальном сне как свиде­тельство сильного возбуждения эмоциональных механизмов (Ониани, Мольнар, 1971; Ониани, 1973), хотя это не подтверж­дается отсутствием типичной (по данным тех же авторов) для эмоции электрической активности в других структурах (Ониа­ни и др., 1969).

Однако многие исследователи считают, что парадоксальный сон имеет особое значение для консолидации следов информации (Jouvet, 1963; Torda, 1969; Fishbein, 1971; Латаш, 1971). Развитие, парадоксальной фазы сна в филогенезе идет параллельно развитию способности запоминать новую и необычную инфор­мацию и гибко использовать ее в индивидуальном опыте (Green-berg, Pearlman, 1974). Некоторые авторы, проводя обучение на животных, лишенных в течение 3—5 дней парадоксальной фазы сна, обнаружили нарушение перехода следов в консолидиро­ванную форму (Stern, 196Э; Lecont, Bloch, 1970; Fishbein et al., 1971; Wolfowitz, Holstock, 1971). Было выявлено также увели­чение длительности этой фазы сна у обученных животных (Неп-nevin et al., 1S71; Leconte, Hennevin, 1971; Smith et al., 1974), хотя отдельные авторы не подтвердили этого (Brill, Goodman, 1969; Fowler et al., 1973). Жувэ считает, что периодическая ре­акция активации (периоды парадоксального сна) в лимбической системе свидетельствует о том, что во сне процессы памяти под­вергаются интеграция па высшем уровне (Jouvet, 1963). Итак, состояния, характеризующиеся наличием тэта-ритма в гиппокампе и бодрствовании и в «парадоксальном сне, рассматрива­ются как необходимые для обработки и записи информации.

**Таким образом, можно сделать следующие выводы**.

1. Различные частоты тэта-ритма вряд ли являются специ­фическими коррелятами определенных форм, фаз или стадий обучения.

2. Некоторые формы обучения возможны в отсутствие тэта-ритма (при его оперативном или фармакологическом выключе­нии).

3. Стойкое сохранение тэта-ритма в гиппокампе при некото­рых формах обучения, по-видимому, зависит от сложности зада­чи и высокого уровня неопределенности в ситуации, требующей постоянного поддержания ориентировочной реакции, внимания.

4. Наличие тэта-ритма при обучении отражает повышенный уровень активации, являющийся необходимым условием анали­за ситуации и фиксации следов.

5. Вместе с тем процессы, лежащие в основе тзта-ритма, могут иметь локальное (вкутригиппокампальное) или более широ­кое (экстрагиппокампальное) значение для механизмов регист­рации следа происходящей, параллельно угашению ориентиро­вочной реакции.

\* • \*

Рассмотрев данные о так называемых поведенческих корре­лятах тэта-ритма, мы вынуждены вернуться к весьма простому заключению о его значении, высказанному еще в первых исследованиях Грина и Ардуини. По-видимому, тэта-ритм не является коррелятом мотивацнонно-эмоциональных состояний как тако­вых, он не отражает организации произвольных двигательных актов н не связан специфическим образом с формами и фазами заучиваемых навыков. Вместе с тем, он может возникать во всех этих ситуациях и, по всей вероятности, отражает их неспецифи­ческий компонент — общую реакцию arousal. В этом отношении он не занимает исключительного места no сравнению с другими ее проявлениями.

Одной из важнейших функций мозга является обработка по­ступающего потока сенсорной информации — его анализ, инте­грация и запечатление для будущей деятельности. Эта обработка может производиться на разных уровнях активности, завися­щих от характера сенсорного притока н состояния мозге. Одна­ко для высшей интегратнвной деятельности мозга нужен неко­торый, достаточно высокий рабочий уровень, организуемый глав­ным образом через механизмы восходящей активирующей рети­кулярной формации. Значение уровня возбуждения ретикуляр­ной формации для обработки информации, (памяти и обучения убедительно показано многими авторами {Kukkou et al., 1969; Bloch, 1970; Bloch et al., 1970; Беленков, 1970; Хананашвили, 1970, и мн. др.).

Тэта-ритм — яркий показатель рабочего состояния мозга. Чем больше объем поступающей информации, тем выше частота тэ­та-ритма, который, таким образом, является чувствительной ме­рой общего уровня сенсорного притока. Тэта-ритм не возникает при его низком уровне (медленная нерегулярная активность в гиппокампе), линейно нарастает по частоте по мере его повыше­ния и исчезает при чрезмерно высоких уровнях воздействий (десинхронизация в гиппокампе). Несомненно, что в крайних точках этой Шкалы состояний, когда тэта-ритм отсутствует, функционирование мезга менее продуктивно—факт, имеющий много экспериментальных 'подтверждений. Таким образам, диапазон тэта-ритма является мерой широты динамического диапазона оптимального приема и переработки информации мозгом. Особенностью тэта-ритма (которая и делает его частоту показате­лем уровня активности) является квантование сенсорного притока; на значении этого факта для работы нейронов, гиппокампа мы остановимся ниже.

## Глава 9 РОЛЬ ЭКСТРАГИППОКАМПАЛЬНЫХ СТРУКТУР В ОРГАНИЗАЦИИ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГИППОКАМПА

Природа и функциональное значение электрической активно­сти гиппокампа могут быть лучше поняты при оценке того, ка­кие структуры мозга участвуют в ее организации и модуляция. Для выяснения вопроса об источниках электрической активности гиппокампа (в первую очередь, его тэта-ритма) применялись классические физиологические методы разрушения и электрической стимуляции различных структур мозга. Однако при интер­претации полученных данных не всегда учитывались некоторые ограничения этих методов. Эффект, возникающий при стимуля­ции или разрушении какой-либо области мозга, отнюдь не всегда определяется нервными элементами данной области; он может зависеть от влияния на проходящие через нее проводящие пути совсем других систем, имеющих иное топографическое положение. Кроме того, даже в том случае, если электрическая стимуляция действительно воздействует на нейроны данной области, а не на посторонние проводящие пути, воздействие отнюдь не обязатель­но эквивалентно естественному возбуждению данной системы и может приводить к подавлению или дезорганизации ее деятель­ности. По-видимому, этим объясняются значительные противо­речия в оценке эффектов стимуляция различных структур мозга на электрическую активность гиппокампа»

### Источники влияний, вызывающих тэта-ритм

Связь тэта-ритма гиппокампа с реакцией активации, ее воз­никновение при действии раздражителей любой сенсорной и био­логической модальности с самого начала заставляли искать ис­точник соответствующих влияний в неспецифических структурах ствола и промежуточного мозга. При оценке влияний разруше­ния и стимуляции этих образований на генерацию тэта-ритма следует помнить, что пути, восходящие от них к системе гиппо­кампа, представлены медиальным переднемозговым пучком, со­стоящим из толстых, длинных, мало переключающихся волокон, и перивентрикулярной системой, образуемой более тонкими во­локнами. Исходя частично из одних и тех же структур, MFB н перивентрикулярные волокна следуют к одному и тому же звену лимбической системы, причем второй путь отличается более сложным ходом волокон и мультисиналтичностью.

Значение неспецифических образований ствола для генера­ции тэта-ритма было показано многочисленными исследования­ми. Тэта-ритм был получен при высокочастотной стимуляции различных отделов ретикулярной формации среднего мозга (Green, Arduini, 1954; Petsche, Stumpf, I960; Kawamura et ai., 1961; Yokcta, Fujimori, 1964) и центрального серого вещества (Torii, 1961; S. Feldman, 19o2). В настоящее время стимуляция неспецифических структур среднего мозга широко используется, как надежный способ вызова тэта-ритма в гиппокампе (Nicoles-cu et at, 1967; Drewezytiski, 1968; Traczyk et a!., 1969; Oliskiewicz et al., 1971, и др.). Параллельное возникновение при этом реак­ции arousal в коре говорит о том, что речь идет именно о дейст­вии восходящей системы и что вызываемый тэта-ритм является интегральной частью реакции активации.

Тэта-ритм в гиппокампе не снимается разрушением структур продолговатого мозга и моста (Corazza, Parmeggiani, 1963; Parmeggiani, 1967). Он незначительно меняется (снижается по частоте) при низкой перерезке среднего мозга, на уровне границы с мостом или нижнего четверохолмия (Brucke et al., 1959). У «классического» cerveau isole или при высокой перерезке (на границе с промежуточным мозгом), а также при билатеральной коагуляции ретикулярной формации среднего мозга спонтанный тэта-ритм в фоновой активности гиппокампа исчезает; в нем по­стоянно наблюдается нерегулярная быстрая активность (Par­meggiani, 1967}. Однако появление тэта-ритма у классического cerveau isole можно вызвать стимуляцией седалищного нерва (Arduini, Pompelano, 1954b, 1955), а у препарата с высоким се­чением среднего мозга — электрической стимуляцией заднего ги­поталамуса (Kawamura et al., 1961; Torii, Wilker, 1966; Kawaj-шита, Domino, 1968) или введением холинэргическнх веществ (Банников, 1968; Ильюченок, 1968). В то же время некоторые авторы отмечали невозможность вызова тэта-ритма стимуляци­ей гипоталамуса у такого препарата (Лосев и др., 1971), а по­роги arousal при стимуляции седалищного нерва у cerveau isole были повышены (Kawamura et al„ 1961).

При разрушении или отсечении заднего гипоталамуса как спонтанный, так и вызываемый рядом различных воздействий тэта-ритм исчезает (Kawamura et al., 1961; Ильюченок, 1968; Никитина, Макарова, 1972). Это, однако, не дает оснований утверждать, что ретикулярная формация не имеет значения для организации тэта-ритма и что он определяется только структу­рами заднего гипоталамуса, поскольку именно в заднем гипоталамусе, который часто рассматривают как ростральное подключение ретикулярной формации, наблюдается максимальная концентрацил основных путей, восходящих от ствола к гиппокампу.

Существуют также указания, что сильная стимуляция мозга кпереди от разрушения и в этом случае способна вызвать эффект синхронизации а гиппокампе, не сопровождающийся активаци­ей в коре {Kawamura, Domino, 1968).

В соответствии с топографией путей, идущих от ретикулярной формации, Г. М. Никитина и О. Н. Макарова (1972) не обна­ружили устранения тэта-ритма при разрушении медиальной группы ядер гипоталамуса, медиальной области переднего ги­поталамуса и медиальной преоптической области. Этому проти­воречат данные Пармеджиани (Corazza, Parmeggiani, 1963; Parmeggiani, 1967), утверждающего, что тэта-ритм исчезает при коагуляции медиального, но не латерального гипоталамуса и вектромедиального ядра. Следует отметить, что этот же автор указывает на отсутствие влияний со стороны разрушений МШЗ— факт, который очень трудно понять, если учесть, что именно в его составе к системе медиального септума восходят основные афферекты, а сам автор описывал чрезвычайное значение сеп­тума для организации тзта-ритма (Corazza, Parmeggiani, 1960).

Как мы уже указывали, тэта-ритм можно вызвать стимуля­цией различных областей гипоталамуса. Появление его отмеча­лось при стимуляции заднего гипоталамуса (Torii, Wilker, 1S66; Kawamura, Domino, 1968), медиального (Torii, 1961; Yokota, Fuj-mori, 1964; Anchel, Lindsley, 1972; Oniani et al., 1972) латераль­ного (Ониаки и др., 1970в; Унгиадзе, Ониани, 1970; Ungher, Si-rlan, 1973), латеральной и медиальной преоптической области (Green, Arduini, 1S54; Torii, 1961; Yokota, Fujimori, 1964).

Таким образом, стимуляция ретикуло-гипоталамических пу­тей на всем их протяжении эффективна для вызова тэта-ритма Эффективность снижается при пересечении указанных путей и тем сильнее, чем ростральнее произведено разрушение. Это мо­жет говорить о том, что потоки восходящего от ретикулярных структур возбуждения дополнительно усиливаются подключаю­щимися влияниями от гипоталамических структур, а также о том, что гипоталамические влияния на гиппокамп реализуются через воздействия на ретикулярные структуры (Лосев и др., 1971). Однако это отнюдь не дает оснований говорить о несущественном характере влиянии ретикулярной формации (Torii, 1961; йльюченок, 1968; Окиани, Кедия, 1971; Molnar, 19/3). Лю­бопытно, что все исследователи возражающие против призна­ния существенной роли ретикулярных влияний в организации тзта-ритма в гиппокампе, являются сторонниками его «эмоцио­нальных» функций и подчеркивают исключительное значение воздействий со стороны гипоталамуса.

Однако тэта-ритм может быть вызван при стимуляции и дру­гих структур промежуточного мозга. Стимуляция таламуса, в основном его ядер, относящихся к неспецифической таламической системе, вызывает тэта-ритм в гиппокампе, как было по­казано уже в работе Грина к Ардуини (Green, Arduini, 1954),

У высокого cerveau isole или при разрушении заднего гипота­ламуса раздражение медиального таламуса сохраняет эту спо­собность; однако пороги раздражения выше, реакция часто вы­ражена нечетко и короче, чем в норме (Kawamura et al., 1961; Kawamura, Domino, 1968). Меньшая способность срединного та­ламуса к вызову тэта-ритма после отсечения среднего мозга по сравнению с гипоталамусом соответствует меньшему объему и функциональному значению путей, идущих через него к системе септум —гиппокамп.

Однако, согласно некоторым данным, разрушения неспеци­фического таламуса (ядра средней линии, centrum medianum) способны полностью блокировать тэта-ритм (Eidelberg et ah, i960} или значительно снизить его выраженность (передние лимбические ядра — Corazza, Parmegglani, 1960; Azzaroni, Parmeg-giani, ,1967, 1968}. Введением новокаина в медиальный таламус можно вызвать временное выключение тэта-ритма, но эффект этот медленнее развивается, слабее выражен, чем при новокаинизации септума, и наблюдается не во всех случаях (Полетае­ва, 1968). Вместе с тем некоторые исследователи отрицают зна­чение как специфических, так и неспецнфических ядер таламуса для вызова тэта-ритма (Kawamura et а!., 1961). В целом ретикуло-таламические механизмы, по-видимому, принимают уча­стие в возникновении тэта-ритма, но влияют относительно сла­бее, чем ретикуло-гипоталамические.

В отношении нескортикальных структур обычно считают, что они не участвуют в процессах, обеспечивающих возникновение тэта-ритма. Уже в первых работах Грина и Эйди было показано, что отсечение от гиппокампа энторинальной коры, связывающей его с прочими кортикальными областями, не устраняет типично­го проявления гиппокампального arousal (Green, Adey, 1956). При этом тэта-ритм может даже возрастать по амплитуде, и лишь

!гасание реакции на раздражители исчезает (Никитина и др., 9726; Chromster et al., 1974). Каррерас и сотрудники (Carreras et al., i955) также наблюдали сохранение тэта-ритма в коре ко­шек после удаления энторинальной коры. Однако, по их данным, в ответ на сенсорные раздражители у такого препарата в гиппокампе возникает не тэта-ритм, а десинхронизация, причем при одностороннем удалении коры такой эффект отмечается только в гомолатеральном гиппокампе. Укорочение длительности под­держания тэта-ритма, вызываемого стимуляцией ретикулярной формации, наблюдалось при введении в энторинальную кору М-холинолитика амизила (Никитина, Боравова, 19726). Другие авторы не обнаружили влияния разрушения энторинальной об­ласти на сохранность тэта-ритма в гиппокампе; вместе с тем они отметили критическое значение субикулюма (Chronister et al., 3974).

Данные В. Д. Татаренко и сотрудников (1971) показывают, что полное двустороннее удаление неокортекса приводит к рез кому ослаблению тэта-ритма в гиппокампе, вместо которого на­блюдаются лишь быстрые колебания. При сохранении даже не­больших участков неоксртекса тэта-ритм может возникать в фоне и в ответ на сенсорные раздражители. Таким образом, су1 шествуют данные о необходимости целостности связи неокортекс — гиппокамп для осуществления тэта-ритма. Возможно» однако, что наблюдаемые явления возникают вследствие нару­шения связи неокортекса с ретикулярной формацией, меняющей свое функциональное состояние в этих условиях (3ure§ et al.» 1961; Buser et al., 1969; Дуринян, Цатуров, 1970, и др.), а при топографически более близких к гиппокампу разрушениях (субикулюм, энторинальная кора) —за счет дезорганизации внут­ренней активности гиппокампа и нарушения его нормального функционального состояния.

### Организация тэта-ритма

Наличие широкого притока возбуждения от структур средне­го и промежуточного мозга является непременным условием воз­никновения тэта-ритма, но недостаточно для его возникновения. Эти возбуждения выходят на многочисленные структуры мозга но признанным источником высокоамплитудного тэта-ритма яв­ляется все-таки гиппокамп. Этот факт можно было бы отнести всецело за счет собственных характеристик гиппокампальных нейроноа, если бы на входе в гиппокамп не находились ядра септума с их своеобразными свойствами.

Выше мы указывали, что большинство волокон, восходящих в составе MFB, прежде чем войти в гиппокамп, прерывается в нейронах медиальных септальных ядер. Функциональный смысл переключения афферентного потока на ядрах септума, по-види­мому, заключается в его преобразовании на этом реле из диф­фузного, неорганизованного, в квантовый. Многие авторы пока­зали, что повреждение септума приводит к исчезновению тэта-ритма в гиппокампе, хотя возможность поступления в него ин­формации не устраняется этим {Green, Arduini, 1954; Ccrazza, Parmeggiani, 1960; Petsche, Stumpf, I960; Carli et at, 1965; End-roczi, 1965; Thomson, Laget, 1966; Корели, 1972; Никитина и др., 1972). То же самое наблюдается при временном выключении септума введением новокаина и холинслитиков или охлаждени­ем (Deisenhammer, Stumpf, 1960; Stumpf et al., 1962a; Полетае­ва, 1968; Боравова, 1971a; Зубова, Крючкова, 1972). Введение веществ, возбуждающих нейроны септума (например, эзерин) приводит к появлению в гипппокампе постоянного высокочастстного тэта-ритма (Mayer, Stumpf, 1958; Stumpf, 1965b; Brust-Car-mona et al., 1970, и др.).

Микроэлектродные исследования медиальных отделов септу­ма выявили клетки, разряжающиеся строго ритмическими пачкамк импульсов, следующими с частотой тэта-ритма (Stumpf, I962; Petsche et al., 1962), что позднее было-подтверж­дено и другими исследователями (Macadar et at., 1970; Roig et al.( 197C; Morales et al., 1971; Виноградова, Золотухина, 1972; Apos-tol, Greutzfeldt, 1974), Прямая зависимость тэта-волн в гиппокампе от ритмических разрядов нейронов септума была выявле­на методами корреляционного анализа, показавшего, что для каждой клетки септума разряд происходит в постоянном вре­менном отношении к определенной фазе тэта-волны. Суммарное распределение ритмически разряжающихся клеток по времени их разряда от начала тэта-волны (наложение их временных ги­стограмм с учетом фазовых отношений к тэта-волне) дает рас­пределение, подобное тэта-волне по форме.

Таким образом, наличие и частота тэта-ритма определяются частотным распределением разрядов в клетках септума (Petsche et al„ IS52; 1968; Gogclak et al., 1968). При стимуляции ретику­лярной формации током нарастающей силы число нейронов сеп­тума, разряжающихся залпами, нарастает, а частота их залпов повышается параллельно с частотой тэта-ритма. При силе тока, вызывающей смену тэта-ритма в гипппокампе десинхровиэацией, число ритмически разряжающихся клеток снижается (они тор­мозятся или начинают давать оплошные высокочастотные раз­ряды без залпов), хотя ограниченное число нейронов продолжа­ет сохранять высокочастотные ритмические разряды даже в этих условиях (Petsche et al, 1965, Gogolaket al., 1967b).

Следует отметить, что нейроны самой ретикулярной форма­ции обладают весьма равномерной, чаще высокочастотной актив­ностью; у них никогда не отмечается ритмическое членение разрядов (Beiletal., i964; Арутюнов и др., 1972; Кичигина, Вино­градова, 1974); это же справедливо в отношении нейронов гипо­таламуса (Dafny et al., 1965; Arlazoroff et al., 1967). Таким об­разом, поступающий на септум импульсный поток не имеет рит­мических характеристик, и они возникают уже в самом септуме; предполагаемые механизмы этого процесса мы сейчас рассмат­ривать не будем. Ясно, однако, что пейсмекерную функцию ней­ронов септума в отношении тэта-ритма гилпокампа можно счи­тать доказанной.

### Десинхрснизация и тэта-ритм в гипппокампе

Источниками и организаторами тэта-ритма являются, сле­довательно, различные структуры. Необходимый афферентный лоток обеспечивается восходящими системами, его преобразование в ритмическую активность происходит на септальном реле гиппокампа.

Однако при разрушении или выключении септума гиппокамп сохраняет способность к изменению электрической активности при действии сенсорных раздражителей, которое выражается з десинхронизации медленной активности, подобной неокортикальной реакции активации (Green, Adey, 1956). Десинхрониэеция при действии сенсорных раздражителей, возникающая в гипппокампе у очень молодых животных, зависит от незрелости морфофункциональных связей между септумом и гиппокампом (Thomson, Laget, 1966; Боравова, Никитина, 19706; Бсравоза, 19716), и в этом отношении ситуацию можно считать приблизи­тельно эквивалентной выключению влияний септума у живот­ных старшего возраста. Высокочастотная низкоамплитудная активность, как мы указывали, может н в норме накладываться на тэта-ритм гиппокампа, и именно ее снятием может объяс­няться увеличение амплитуды тэта-ритма при отсечении энторинальной коры, которое отмечали некоторые авторы (Eidel-erg at al., 196C; Chronister et al., S974). Сохранность десинхронизации при разрыве септогиппокампальных связей и разрушений гипоталамуса на любом уровне (Никитина, Макарова, 1972) позволяет считать кору ее единст­венным возможным источником для гиппокампа в этих услови­ях. На этом основании предполагают, что при arousal в гиппо-кампе возможно действие двух систем — синхронизирующей и десинхронизирующей, причем первая определяется действием со стороны септума, а вторая — со стороны коры {Gorazza, Par-meggiani, 1961; Stumpf, 1965a; Paimeggiani, 1967). С развитием коры и увеличением функциональной роли кортикального входа может быть связано -снижение тэта-ритма и преобладание де­синхронизации в гиппокампе иг высших ступенях филогенеза (Gergen, 1967; Parmeggiani, 1967).

Однако существуют и иные представления о двойственности электрических процессов в гипппокампе, определяемой гологрефически и функционально различными путями и структурами мезодиенцефальной области. Эта концепция первоначально в раз­вернутой форме была представлена Тории (Тоги, 1961). Он счи­тает системы синхронизации н десинхронизации в гиппокампе топографически раздельными уже на заднем уровне ствола: тэ­та-ритм возникает при стимуляции дорсолатеральной области покрышки и центрального серого вещества, а десинхронизации, или промежуточный ответ (переход тэта-ритма в десинхронизацию при увеличении тока) — при раздражении вентромедиальной ретикулярной формации. Возможность вызова десинхрони­зации с бульварной вентромедиальной покрышки описали Йокота и Фуджимори (Yokota, Fugimori, 1964). Предполагает­ся, что эти пути раздельно продолжаются в диенцефалоне, при­чем десинхронизация вызывается стимуляцией латерального гипоталамуса и латеральной преоптической области. Тории свя­зывал синхронизированную активность с симпатическими эффек­тами (повышение кровяного давления, появление КГР, облегче ниё спинальных рефлексов); десинхронизацию он считал коррелятом парасимпатических эффектов, с чем, однако, не согласны Йокота и Фуджимори.

Такая четкая и однозначная корреляция с вегетативными сдвигами не бала подтверждена позднее, но представление о двух восходящих системах, действующих на гиппокамп, было использовано в концепции Руттенберга (Routtenberg, L968a) и получило дополнительную экспериментальную проверку в ра­боте Анчела и Линдслея (Anchel, Limlsley, 1972). Им не удалось показать разделения этих систем на уровне ретикулярной фор­мации среднего мозга, у кошек. Однако, они утверждают, что на тубералъном уровне гипоталамуса эти системы разделены в про­странстве, причем с латерального гипоталамуса вызывается десинхронизация, а с медиального—тэта-ритм. Они наблюдали также усиление тэта-ритма при разрушении или охлаждении латерального гипоталамуса и выявление десинхронизации с ос­лаблением тэта-ритма при разрушении или охлаждении меди­ального гипоталамуса (реакции вызывались стимуляцией гипоталамуса или ретикулярной формации с частотой 1С0 в сек). Авторы, таким образом, считают доказанным существование раздельных и реципрокных путей, вызывающих различные эф­фекты в гиппокампе.

Однако дело обстоит не так просто. Анчел и Линдслей в об­щем признают, что исходные области, от которых идут эти пути, топографически едины. Многие авторы показали, что с одного и того же пункта в ретикулярной формации можно вызвать тэ­та-ритм в гиппокампе при низкой силе или частоте стимуляции и десинхронизацию при повышении этих параметров (Stumpf, 1965а, b; Gogolak et ai., 1967a, b; A.Grantyn.R.Grantyn, 1970a). Аналогичная ситуация выявляется и в гипоталамусе, где с одной точек можно получить оба вида активности, причем порог вы­зова тэта-ритма обычно ниже, чем порог десинхронизации (Ап-chel, Lindsley, 1972). Этот факт авторы объясняют топографи­ческой близостью путей. О каких путях идет речь?

Исходное предположение было также выдвинуто Тории, ко­торый отождествлял десинхронизирующий путь с MFB, а путь, вызывающий тэта-ритм,— с более медиально расположенными пучками Шютца; одно из доказательств этого положения заклю­чалось в том, что волокна от центрального серого вещества, сти­муляция которого, по данным Тории, вызывает тэта-ритм, не входят в состав MFB. Анчел и Линдслей придерживаются этой же анатомической концепции, но сталкиваются с затруднениями при объяснении конечного звена влияний рассматриваемых пу­тей. Они предполагают, что медиальный путь, ответственный за тэта-ритм, идет к медиальному ядру септума и, вероятно, держит его под тоническим контролем. Однако туда же направ­ляется и MF3, Противоречие предлагается решить на основании данных Гиллери (Guillery, 1957), описавшего волокна от лате­ральной чести MFB к латеральному ядру септума, которое, со гласно гипотезе авторов, передает десинхронизирующее влия­ние на гиппокамп. Это заключение вряд ли верно, так как эта ядро не имеет прямой связи с гиппокампом и посылает аксоны к тому же медиальному ядру (Raisman, 1966a, 1969),

Известно, что прямая стимуляция септума, особенно высоко­частотная, вызывает подавление тэта-ритма в гиппокампе (БгЗ-cke et а!, 1959; Torii, 1961; StumpI, 1965a; Pond, Schwartzbaum, 1970). При этом стимуляция медиального ядре полностью по­давляет тэта-ритм, а как раз при раздражении латерального ядра появление десинхронизации неустойчиво, и тэта-ритм мо­жет восстанавливаться прк продолжающейся стимуляции (Pond, Schwartzbaum, 197C). По-видимому, в случае прямых воздейст­вий на медиальное ядре септума нарушается сама работа пей-смекера и его клетки теряют способность генерировать органи­зованную залповую активность. Это же безусловно возможно и при стимуляции ближайших к септуму сегментов MFB, по­скольку такой эффект может возникать и при раздражении с высокой частотой и силой отдаленных частей этого пути в сред­нем мозге (Gogolak et al, 1967а, Ь). При такой стимуляции пей-смекерные нейроны септума, как мы указывали, тормозятся илн переходят на наивысшую частоту, превышающую предельную возможную частоту тэта-ритма, и прекращают ритмическую активность.

При стимуляции проксимальных к септуму частей MFB нарушение режима работы нейронов септума может допол­нительно усугубляться сильным антидромным возбуждением, так .как именно. в эти же области (латеральная преоятическая область и латеральный гипоталамус) идут аксоны септаль-ных нейронов, включающиеся в систему «исходящего MFB (Millhouse, 1969). Стимуляция более долиеннаптических, функ­ционально более слабых путей (перивентрикулярные волокна может не вызывать этого «запредельного» эффекта, поскольку частота импульсации будет модулироваться промежуточными синаптическими реле. Такое объяснение позволяет понять и тот странный факт, что порог вызова десинхронизации всегда выше порога появления тэта-ритма. Возможны также и дополнитель­ные объяснения, например, если в составе MFB частично идут волокна, ле прерывающиеся на нейронах септума, то гиппокамп может прямо получать высокочастотную стимуляцию, которая, как мы покажем далее, может глубоко дезорганизовать его собственную деятельность. Во всяком случае возникновение де­синхронизированных ритмов в гиппокампе при высокочастотном сильном раздражении нижележащих структур вряд ли можно на данном этапе безоговорочно рассматривать как нормальный физиологический эффект. К тому же, по-видимому, при иных режимах стимуляции латерального гипоталамуса с него можно получить тэта-ритм и реакции «промежуточного типа» (Torii, 1961; Унгиадзе, Ониани, 1970; OrJani et at, 1972), так что ака тсмнческое разделение «синхронизирующей» и «десинхронизи­рующей» гипотеламических систем гиппокампа нельзя считать доказанным.

\* \* \*

**Таким образом, можно сделать следующие выводы**.

1. Начальным звеном путей, обеспечивающих возникновение тэта-ритма в гиппокампе, являются неспецифические структуры ствола, участвующие в общей реакции активации.

2. Основной восходящий путь идет через задний и передне-латеральный гипоталамус; существуют также дополнительные, менее эффективные системы связей, захватывающие неспецифи­ческие ядра таламуса.

3. Тэта-ритм в гиппокампе можно вызвать стимуляцией лю­бой точки по ходу этих путей. Нарушения тэта-ритма возника­ют при разрушении любого участка пути — начального звена в ретикулярной формации или более ростральных уровней. Стиму­ляция зон, лежащих кпереди от места разрушения, сохраняет способность вызывать тэта-ритм, но эта способность закономер­но тем ниже, чем ростральнее уровень разрушения.

4. Преобразование неорганизованного афферентного потока в ритмические залпы клеток, следующие с частотой тэта-ритма, происходит в медиальном ядре септума (пейсмекер тэта-ритма).

5. Афферентные импульсы, нисходящие к гиппокампу от не­окортикальных структур, не являются необходимыми для под­держания тэта-ритма, хотя, по-видимому, могут косвенно участ­вовать в этом процессе в связи с общей регуляцией активности восходящей активирующей системы и влиянием на функцио­нальное состояние гиппокампа.

6. От кортикальных влияний зависит высокочастотный ком­понент реакции arousal в гиппокампе. Этот тип реакции выяв­ляется либо при возрастании функциональной роли кортикаль­ных влияний (на высших ступенях филогенеза), либо при недо­статочности септальных влияний {незрелость связей от септума на ранних стадиях онтогенеза, разрушение септума).

7. Десинхронизирующие влияния на гиппокамп могут осу­ществляться и через ретикуло-септальные пути при чрезмерно высоких интенсивностях возбуждения, дезорганизующих работу системы пейсмехерных нейронов септума.

8. Доказательства наличия анатомически раздельных систем десинхрониэации и синхронизации в пределах среднего и про­межуточного мозга нельзя считать убедительными. Предполагае­мые пути этих систем начинаются в основном в одних и тех же структурах с единым действием на гиппокамп; они заканчива­ются также на одних и тех же структурах. Дифференциация их действия при высокочастотной электрической стимуляции может определяться различной функциональной силой этих путей н разным числом синапсов в их составе.

## Глава 10 ВЛИЯНИЯ ГИППОКАМПА НА ЗКСТРАГИППОКАМПАЛЬНЫЕ СТРУКТУРЫ

Как показывают морфологические и электрофизиологические данные, гипппокамп испытывает влияния со стороны многочис­ленных структур мезоди€ицефалического и кортикального уровня. Этими влияниями определяется характер электрической ак­тивности, отражающей его функциональное состояние. В свою-очередь гиппокамп оказывает влияния на работу ряда струк­тур; с некоторыми из них (кора, ретикулярная формация) он соединен кольцевой связью. Оценка влиянии гипппокампа на другие структуры на основании различных, в частности, электрофизиологических показателей, необходима при определении его функциональной роли. При этом существенное значение имеет и более частный вопрос: при каком состоянии гиппокампа (оцениваемом по характеру его электрической активности) он воздействует на другие структуры или как меняются его влияния при различных состояниях. В настоящее время эти во­просы еще окончательно не решены, но анализ имеющихся дан­ных выявляет некоторые тенденции, существенные для оценки функций гипппокампа,

### Общие данные о характере влияний гиппокампа

В настоящее время -большинство исследователей рассматри­вает гиппокамп как активную тормозную структуру. Действи­тельно, при удалении гиппокампа, как мы уже указывали, наблюдается повышение двигательной активности, нарушение угасания ориентировочных и условных рефлексов и т. д. Стимуля­ция гиппокампа приводит к торможению самых различных по­веденческих реакций, как естественных, так и вызванных раз­дражением различных структур мозга (коры, гипоталамуса, таламуса) (см., например, Урманчеева, 1S66, 1972; Vanegas, Flvnn 1968; Decsi et al., 196S; Знлов, Рогачева, 1973, и мн. др.).

Многие авторы высказывали предположения и приводили доказательства участия гипппокампа в активных механизмах сна, особенно его наиболее глубокой, парадоксальной фазы (Rimbaud et al., 1955; Jouvet et ah, 1959; Cadillac, PassouanU 1962; Parmeggiani, 1962a, b; Passouant, Cadlllhac, 1962a; Cle-mente, Sterman, 1967). Эрнандец-Пеон утверждал, что холинэргическая стимуляция лимбических структур переднего мозга (гипппокампп, септум) может вызывать сонное торможение за счет влияний на активирующие механизмы среднего мозга че­рез систему нисходящей части MFB и форникса (Hernandez-Pe­on et al., 1963, 1967; MazzuchelH-O'Flaherty et al., 1967); правда, другими авторами эти данные не были подтверждены (Мас-phail, МШег, 1968). Пармеджиани отметил сокращение длитель­ности парадоксального сна при разрушении септума (Parmeg­giani, Zanoccc, 1963; Lena, Parmeggiani, 1964). Он рассматри­вает тэта-ритм, появляющийся в парадоксальном сне как син­хронизирующую обратную связь, противодействующую активи­рующим влияниям восходящей ретикулярной формации.

В дальнейших исследованиях было показано, что при гиппокампзктомии у животных снижается длительность не только парадоксального сна, но и сна с «медленной активностью (Kirn et al., 1971a). Многие авторы отмечают, что сон особенно нару­шается у гипппокампэктомированных животных днем, при нор­мальном уровне шумов, поскольку тенденция к пробуждению у, них повышена, реакция arousal с десинхронизацией в неокортексе выражена сильнее, чем в норме, и многие ранее безраз­личные стимулы начинают вызывать возбуждение (Passouant, Cadilihac, 1962b; Parmeggiani, 1967; Серков, 1968; Kim et al., 1971a). Эти данные соответствуют и тому факту, что стимуля­цией гиппокампа с оптимальными параметрами у спящих жи­вотных нельзя вызвать пробуждения, скорее возникает углуб­ление сна, а такая же стимуляция его у бодрствующих живот­ных вызывает подготовку ко сну и засыпание (Ussak et al., 1957; Parmeggiani, 1967; Kim et ah, 1971a; Урманчеева, 1972).

Представление об угнетающих влияниях гиппокампа под­тверждается и электрофизнологическими данными. Раздраже­ние гиппокампа приводит к торможению проведения восходя­щих влияний ретикулярной формации. Торможение при этом выражено сильнее, чем при стимуляции коры, которая всегда дает комбинацию облегчения и торможения в ретикулярной формации. При разрушении гиппокампа облегчение отсутство­вало, а тормозное влияние сохранялось в 10 раз дольше, чем при стимуляции коры (Adey et al., 1957). Н. Н. Зислина и со­трудники (1963) показали, что при стимуляции гипппокампа с низкой частотой (близкой к его физиологическому частотному оптимуму) в коре и ретикулярной формации на-блюдается воз­никновение медленных волн и веретен; при этом пороги реак­ций arousal, вызываемой стимуляцией ретикулярной формации, возрастают в 2—3 раза. Аналогично влияние предварительной стимуляции гиппокампа на реакцию десинхронизации в коре, вызываемую раздражением гипоталамуса; порог ее вызова воз­растает вдвое (Лосев и др., 1971). Появление высокоамплитудных медленных волн в коре наблюдается при стимуляции нис­ходящего компонента MFB (Lissak, Endroczi, 1967; Endroczi, Fekete, 1972). На этом основании полагают, что нисходящие влияния гипппокампа играют ведущую роль в тонической и фазической тормозной регуляции активирующих систем мозга.

Однако общее представление о гипппокампе, как о структуре, способной осуществлять активное торможение (Douglas, 1967, 1973; Pribram, 1967; Kimble, 1969) недостаточно для того, что­бы оценить, в каком именно состоянии гиппокамп оказывает это тормозное влияние. Существует двоякая интерпретация этого вопроса. Одни авторы полагают, что наличие тэта-ритма есть показатель активного состояния гиппокампа, и именно в это время он осуществляет свои тормозные влияния (Parmeggtani, Zanocco, 1963; Qrewszynski, Traczyk, 1968, Котляр и др., 1968; Gray, I970). Логически не вполне понятно, почему максималь­ное тормозное влияние гипппокампа осуществляется именно тог­да, когда мозг максимально активирован через механизмы ре­тикулярной формации?

Безусловно, более последовательной является точка зрения Граштиана —Лншшака, выдвинутая на основании описанных выше влияний стимуляции гипппокампа на поведение (Grasty-fin et al„ 1959; GrastySn, 1961). Медленные волны (тэта) в гнппокампе во время реакции активации рассматриваются как свидетельство его торможения. Нерегулярные ритмы в гипппокампе отражают повышение его активности и соответствуют по­давлению общей активации и торможению орнентировочной ре­акции через влияния на ретикулярную формацию н гипотала­мус. Из этого положения следует, например, что если тэта-ритм в норме возникает в гнппокампе при ориентировочном рефлек­се, а после удаления гиппокампа ориентировочный рефлекс со­храняется и даже усиливается (возникая на ранее безразлич­ные стимулы), то тэта-ритм действительно свидетельствует ско­рее о торможении (функциональной неактивности) самого гиппокампа во время осуществления ориентировочной реакции:

Эта точка зрения также имеет своих сторонников (Endroczi, 1965; Pond, Schwartzbaum, 1970, и др.). Ее прямо подтвержда­ет электроэнцефалографическая работа, проведенная П. К, Анохиным и К. В. Судаковым (1970) Ими было показано, что при электронаркозе в гиппокампе возникает судорожная актив­ность. При аноднзации гиппокамла, вызывавшей снижение его функциональной активности, зпилептиформная активность не возникала; в это время в гиппокампе регистрировался тэта-ритм 4—6 в сек. Такой же эффект прекращения судорожной активности, генерируемой гиппокампом, можно было подучить путем предварительной стимуляции ретикулярной формации, вызывавшей в нем тэта-ритм. Снижение функциональной ак­тивности гиппокампа анодизацией (сопровождающейся тэта-ритмом) приводило к значительному облегчению активирующих влияний ретикулярной формации на кору, что выражалось в удлинении реакции десинхронизации. Эти опыты прямо пока­зывают, что тэта-ритм соответствует снижению функционального состояния гипппокампа и облегчению активирующих влия­ний ретикулярной формации.

Эти данные подтверждают более косвенные доказательства, оценивающие уровень активности гиппокампа отри различных воздействиях на активирующую ретикулярную формацию, воз­буждение которой связано с появлением тэта-ритма в гипппокампе. В этих исследованиях возбудимость гиппокампа также оце­нивалась по появлению в нем судорожных разрядов, вызывае­мых его стимуляцией, или <по изменению порогов такой стиму­ляции. При развитии судорожной активности в гипппокампе, говорящей о его патологическом возбуждении, действие сенсор­ных раздражителей, вызывающих тэта-ритм (Шумилина, Ива­нова, 1962; Ваграмян, 1966; Gergen, 1967), или стимуляция ре­тикулярной формации (Fernandez-Guardiola et al., 1961; Krein-dler et al., 1S70; Бородкин и др., 1972; Бородкин, Крауз, 1972) подавляют судорожные послеразряды. Снижение активности ретикулярной формации введением фармакологических веществ вызывает усиление судорожных разрядов (Шумилина, Иванова 1962; Бородкин, Крауз, 1972). Этот эффект еще более выражен лрн разрушении ретикулярной формации среднего мозга и MF3 (Llssak, 1969; Andy et al, 1968). Разрушение тормозной булыбарной ретикулярной формации, находящейся в антагони­стических отношениях с активирующей системой, приводит к снижению эпилептической активности в гипппокампе (Fekete et al., 1968; Lissalc, 1969), так же как и разрушение эфферентных (предположительно-тормозных) связей самого гипппокампа, иду­щих к лимбической области среднего мозга (Andy et al., 1968).

Из этих данных может следовать только один вывод — акти­вация восходящей ретикулярной фармации и все влияния, по­вышающие ее возбудимость, приводят к реципрскному торможению гиппокампа. Таким образом, суммарный нисходящий эфферентный поток гиппокампа в период тэта-ритма снижается (Purpura, 1959), я ретикулярная формация выходит из-под его регулирующего влияния. Гиппокамп рассматривается как анта­гонист активирующей ретикулярной формации среднего мозга и (в этом отношении) как синергист тормозных отделов рети­кулярной формации.

### Влияния гиппокампа на вызванные потенциалы (ВП)

Значительно более противоречивые данные были получены в многочисленных исследованиях, оценивавших влияния гиппо­кампа на другие структуры мозга по показателям ВП на сен­сорные и электрические стимулы. В значительной мере эта противоречивость объясняется сложностью интерпретации ряде критериев, применяемых при оценке ВП.

Детальному исследованию были подвергнуты влияния Гиппокамп рассматривается как антагонист активирующей ретикулярной формации среднего мозга и (в этом отношении) как синергист тормозных отделов рети­кулярной формации.

а на ВП в неокортексе- Удаление гипппокампа у кроли­ков в хронических опытах приводит к снижению порогов сен­сорного раздражения для получения ВП на свет в зрительной хере (Arranda-Coddou, I860). На основании этого автор делает вывод о том, что одной из функций гиппокампа в норме являет­ся снижение возбудимости коры. Однако для получения эффек­та облегчения зрительных ВП не обязательно удалять гипппокамп. По данным И. И. Полетаевой (1967, 1968), для этого до­статочно функционального выключения септума новокаином, при котором -исчезает тэта-ритм. Это приводит к укорочению цикла первичного зрительного ответа, а также к улучшению навязывания ритмов в коре на высокие частоты (9—17 гц) и росту амплитуды навязанных потенциалов. Следовательно, не удаление гиппокампа, а устранение тэта-ритма в нем ведет к об­легчению корковых ВП. Это могло бы позволить трактовать тэта-ритм как активное состояние гиппокампа, тормозящего ре­тикулярную формацию, но такой же эффект был получен и при введении новокаина в саму ретикулярную формацию среднего мозга, что также приводит к снятию тэта-ритма в гиппокампе (Полетаева, 1968).

Другими авторами было отмечено усиление поздних компо­нентов зрительных ВП в неокоотексе при естественном сниже­нии тэта-ритма (Pond, Schwartzbaum, 1972). По их данным, амплитуда поздних компонентов ВП обратно пропорциональна частоте тэта-ритма и нарастает по мере того, как вспышка пе­рестает быть новой, и частота тэта-ритма снижается. Такое за­ключение не согласуется с известной способностью поздних компонентов ВП к привыканию при повторении раздражителя.

Существуют и прямо противоположные заключения о соот­ношении амплитуды ВП и наличия тэта-ритма. Так, в острых опытах на кошках было отмечено облегчение первичных зри­тельных ВП ка фоне тэта-ритма, провоцируемого стимуляцией латерального и заднего гипоталамуса, и их снижение при сти­муляции переднего гипоталамуса, подавляющей тэта-ритм (Нанейшвилк и др., 1971; Арогвели и др., 1S72). Вместе с тем при естественном снижении тэта-ритма (т. е. при обычном уте­шении реакции общей активации) наблюдалось ухудшение ре­акции навязывания ритмов в зрительной коре при действии рит­мической вспышки (Новикова, Фарбер, 1959; John, Killam, IS60), Пармеджиани, вызывая в острых опытах у кошек посто­янный тэта-ритм стимуляцией седалищного нерва, также наб­людал при этом облегчение (по возрастанию амплитуд пози­тивной и негативной фаз) зрительных и слуховых ВП в нескор-тексе (Parmeggianf, 19S2b). Коагуляция сетума одновременно снимала тэта-ритм и облегчение вызванных потенциалов. На этом основании выдвигается утверждение об облегчающим вли­яний гиппокампа не кору при наличии в нем тэта-рнтмг.

В этих опытах может встретить возражения метод вызова тэта-ритма при помощи болевого раздражения. Сам Пармеджиани указывает в более поздних работах, что влияния гиппокампа на кору чрезвычайно чувствительны к любым видам болево­го раздражения (Parmeggiani, Raptsarda, 1969). Этот факт, а также трудность функциональной интерпретации амплитудных характеристик ВП позволяют объяснить описанные факты и как следствие снижения влияний гиппокампа на кору во время тэта-ритма, вызванного болевой стимуляцией,

В более поздних опытах эти же авторы (Parmeggiani, Rapi­sarda, 1969) имитировали тэта-ритм, нанося на гипппокамп элек­трическую стимуляцию с частотой 5 гц, и наблюдали ее влия­ние на первичные слуховые ответы. Позитивный компонент ВП на щелчок мог усиливаться или снижаться, а негативный ком­понент обычно возрастал; облегчался и вторичный ответ. Это влияние гиппокампа, как считают авторы, осуществляется в ос­новном через неспецифические механизмы таламуса, но» может быть, и через вовлечение неспецифических механизмов ствола. Истинное значение этих данных трудно оцепить, поскольку тэ­та-ритм есть не только определенная частота воздействия на гиппокамп, но и определенная организация этих воздействий (че­рез септум), связанная со структурной геометрией приходящих влияний; воздействия на различные уровни пирамид гиппокам­па могут привести к разным результатам.

В других исследованиях не было обнаружено существенных изменений первичных ответов зрительной коры при устранении тэта-ритма разрушением септума; латентные периоды и ампли­туда ответов не менялись. Однако после этого чрезвычайно стойкие в норме первичные ответы обнаруживали относительно быстрое «привыкание» — снижение амплитуды на 60% после 3 час стимуляции (Корели, 1972). Автор указывает, что привы­кание первичных ответов не следует путать с угашением ориен­тировочного рефлекса, но подчеркивает, что в присутствии тэта-ритма первичные ВП «растормаживаются», что можно интер­претировать как результат снятия тормозных влияний гиппо­кампа на нижележащие уровни в присутствии тэта-ритма.

Весьма сложны для оценки результаты тех исследований влияний гиппокампа на ВП коры, где на гиппокамл наносилась высокочастотная стимуляция. Рэддинг (Redding, 1967, 1969) вызывал ВП на препарате encephale isole в зрительной коре стимуляцией хиазмы, а в слуховой — раздражением медиально­го коленчатого тела. После длительного раздражения гиппо­кампа с частотой 45—150 гц наблюдалось снижение всех ком­понентов ВЛ коры, хотя в более поздних опытах (Redding, 971а, 1972) при стимуляции с частотой 40 гц наблюдались так­же случаи усиления первичных зрительных ВП или отсутствия эффекта. Стимуляция ретикулярной формации, по данным Рэддинга, приводила к значительному возрастанию амплитуды ВП. При отсечении РФ у cerveau isole стимуляция гиппокампа вы­зывала облегчения БП. Автор приходит к выводу о двойствен­ной природе влияний гипппокампа — у encephale isols гиппокамп тормозит ретикулярную формацию и снимает ее доминирующее облегчающее влияние на БП, у cerveau isole он оказывает об­легчающие влияния, возможно, через неспецифический таламус. Следует учесть, что при стимуляции септума с параметрами, близкими к использованным Рэддингом (50 гц в течение 5 сек), возникает широко распространяющийся (и выходящий на кору) судорожный послеразряд (Venator et al., 1970). Во время этого разряда начальный компонент первичного зрительного ВП ре­дуцируется по амплитуде на 30%, что соответствует данным Рэддинга. Таким образом, изложенные данные трудно оценить, так как использованная частота стимуляции гипппокампа нахо­дится за крайним пределом активных для него частот.

3 ряде работ есть указания на облегчение вторичных ВП неокортекса при стимуляции гиппокампа, однако указанное ме­тодическое возражение распространяется и на эти исследова­ния. Сьерра и Фустер обнаружили возрастание вторичных ЗП на вспышку после стимуляции гиппокампа с частотой 100 гц (Sierra, Fuster, 1968), а Казар н Бюзер отметили возрастание вторичных ВП на кожное раздражение, свет и звук в моторной коре после сгетанизацни» гиппокампа 5—8 сек с частотой 300 гц (Cazard, Buser, 1958, 1963; Cazard, 1S59; Бизег, Viala, 1963). По данным Бюзера и Виала, облегчение возникает через 3—60 сек после окончания стимуляции гиппокампа, причем амплиту­да ВП увеличивается в 4—10 раз и длительно (до 30 мин) под­держивается на этом уровне. Эффект не зависит от наличия или отсутствия тэта-ритма. Изменений первичных ВП в этих иссле­дованиях не наблюдалось. Подача раздражителей определен­ной модальности на фоне такой стимуляции гиппокампа приво­дила к избирательному облегчению ВП именно на эту модаль­ность (Cazard, 1S59; Cazard, Buser, 1963), что рассматривалось как эффект закрепления следов на длительное время под вли­янием гиппокампа. Если учесть, что стимуляция гиппокампа с использованными частотами (100.—300 гц) безусловно приводит к его патологическому состоянию, то действие стимуляции мо­жет объясняться снятием активного (тормозного) влияния гип­покампа на иные структуры. Фор и соавторы (Faure et al., 1963) пс этому поводу вполне справедливо замечают, что низкочас­тотное раздражение гиппокампа может оказывать противопо­ложное действие. Существуют, однако, и противоположные дан­ные, указывающие на увеличение ВП на зрительные раздражители после низкочастотной (0,5—5 гц) стимуляции гиппокампа я снижение после высокочастотной стимуляции (250 гц) (Long, IS59;S. Foxstal., 1967)

Данные о влиянии гиппокампа на ВП подкорковых структур менее обширны. Гиппокамп, по-видимому, не влияет на ВП, вы­званные различными способами в специфических релейных яд­рах таламуса (Buser, Viala, 1963; Sierra, Fuster, 1968; Parmeg-giani, Rapisarda, 1969). Предварительная тетанизация гиппокампа (300 ш) приводит к резкому возрастанию амплитуды ВП ка сенсорные раздражители в centrum medianum таламуса, ретикулярной формации среднего мозга и головке хвостатого ядра (Buser, Viala, 1963). Вместе с тем стимуляция гиппокампа одиночными и низкочастотными импульсами подавляет ВП на сенсорные стимулы или раздражение лемнисковых путей в гипоталамусе (S. Feldman, 1962), а также ВП на звуковые и световые раздражения в мозжечке (S. Fox et al., 1967).

Противоречивость данных о влияниях гиппокампа, оценива­емых по изменению параметров ВП, -не позволяет прийти к ка­ким-либо определенным выводам. Основная сложность заключа­ется в трудности функциональной интерпретации наиболее часто используемого показателя изменений ВП под влиянием гиппо­кампа— амплитудных характеристик. Известно, что, по данным многих авторов, амплитуда ВП при реакции активации в коре снижается, увеличиваясь во время сна. Вместе с тем, например, при выработке условных рефлексов, возрастание амплитуды ВП может коррелировать и с активными состояниями. По данным разных авторов, наличие тэта-ритма может быть связано как с облегчением корковых ВП, так и с их подавлением, или вооб­ще не вносит существенных изменений. Более точными указания­ми на истинное повышение уровня активности коры являются сокращение латентного периода и повышение лабильности, оцениваемое по частоте навязанных ритмов, но и использование этих показателей разными авторами дает противоречивые ре­зультаты.

Сложность интерпретации данных об изменениях ЗП при сти­муляции гиппокампа еще более усугубляется трудностью оцен­ки возникающего при этом функционального состояния гиппокампа. Во всяком случае, можно утверждать, что во многих из перечисленных работ стимуляция вызывала не усиление нор­мальных влияний гиппокампа, а судорожное состояние и подав­ление его активности. При этом прямая зависимость воздейст­вий на гиппокамп изменений ВП может вообще отсутствовать; эффекты могут осуществляться за счет влияний других струк­тур и общих сдвигов состояния мозга, что и приводит к описанным разногласиям. Следует отметить, что практически все ав­торы приходят к выводу о том, что влияния гиппокампа на ВП коры осуществляются скорее не прямо, а через его модулирую­щие влияния на неспецифические механизмы ствола и таламуса:

### Влияния гиппокампа на нейронную активность

Конечно, при анализе влияний центральной стимуляции на нейронные реакции также возможны ошибки. Однако в целом влияния на клеточную активность легче поддаются интерпрета­ции и статистической сценке. Данные о действии стимуляции гиппокампа на различные образования мозга показывают диф­ференцированный характер эффектов, зависящий от анатомии. эфферентных связей гиппокампа.

В основных образованиях лимбического круга, связанных с полем СА гипппокампа системой волокон посткомиссурального форникса, -при одиночной или низкочастотной стимуляции гип­покампа наблюдаются «прямые» (олигосинаткческие) активационные ответы. В медиальных маммиллярных ядрах у кошек и обезьян ответы на стимуляцию гиппокампа возникают при­мерно с одинаковым латентным периодом—8—14 мсек. Отве­ты следуют за стимулом до частоты 14—IS гц и сопровождают­ся периодом сниженной активности (Poletti et ah, 1970; Parmeg-giani et al., 1971). В следующем звене — передних ядрах таламуса — ответы такого же типа возникают с латентным перио­дом 18—26 мсек. В п. AV возможно следование за раздражите­лем до таких же высоких частот, как в маммиллярных телах, в п. AM ответы снижаются уже при частотах 8—9 гц (Parmeggi-ani et al., 1971, 1974). В цингулярной коре и ретросплениальной области эти авторы наблюдали только аффекты подавле­ния клеточной активности, возникающие с латентным периодом 35—45 мсек, за которым может следовать активациенный rebo­und; с повышением частоты (от 7 до П гц) тормозной аффект углубляется. Эти данные (на кошках) не подтверждаются как общее явление, поскольку у кролика при низкочастотной сти­муляции гиппокампа (5\*—15 гц) в указанных областях лимбической коры также наблюдались спайковые ответы со стабиль­ными латентными периодами от 22 до 58 мсек (В. С. Стафехн-на).

Таким образом, структуры основного лимбического круга, связанные прямыми путями с полем СА1 активно отвечают на стимуляцию гипппокампа в пределах полосы его частотного оптимума; предельная частота воспроизведения ответов несколь­ко уменьшается при удалении от гиппокампа, что зависит от добавления промежуточных синапсов.

Несколько иначе обстоит дело со структурами диен- и мезенцефалона, связанных полем СА1 гиппокампа через систему прекомиссурального форникса и нисходящие волокна MFB. Вне- и внутриклеточные исследования влияний стимуляции гипппокампа на ядра септума были проведены многими исследова­телями. Де Франс и сотрудники (De France et al., 1971, A972. 1973b, с) внутриклеточно регистрировали активность нейронов латерального ядра септума в острых опытах на крысах и кошках. Одиночная стимуляция фимбрии или поля СА3 вызывала в большинстве клеток ВПСП с латентным периодом 2,3—3,5 мсек и последующие спайковые разряды. Во всех случаях за перио­дом возбуждения следует торможение длительностью 40—120 мсек (по другим данным 200—500 мсек). При снижении интен­сивности стимуляции ВПСП и ответы клеток исчезают, но-ТПСП и подавление клеточных разрядов сохраняются. Авторы рассматривают этот факт, как указание на то, что при локаль­ном возбуждении в латеральном ядре в ответ на стимуляцию гиппокампа (поле СА2) возникают широкие тормозные явления, вероятно, организуемые через систему тормозных интернейро­нов.

При стимуляции поля СА3 или фимбрии в медиальном ядре септума резко преобладают тормозные ответы без начального-возбуждения (Sparks, Travis, 1967; Виноградова, Золотухина,. 1973; Мс Lennan, Miller, 1974).

Мак Леннан я Миллер высказывают предположение, что в. медиальном ядре афференты от поля СА3 могут заканчиваться прямо на тормозных интернейронах. Ответы с начальным ко-ротколатентным возбуждением в этом ядре можно получить стимуляцией форникса (выход поля СА1). При низкочастотной стимуляции гиппокампа (5—10 гц) у нейронов септума с тэта-залпами в спонтанной активности можно наблюдать постепен­ное замедление частоты залпов. Ответы нейронов септума на сенсорные раздражители -после стимуляции гиппокампа резко ослабевают и полностью исчезают, что особенно сильно выра­жено в медиальном ядре (Виноградова, Золотухина, 1973).

Влияния стимуляции гиппокампа (или септума) исследова­лись на нейронах многих областей гипоталамуса. Дафни и Фельдман (Dafny, Feldman, 1969), стимулируя у кошек гиппокамп и септум одиночными ударами тока, наблюдали резкое преобладание тормозных влияний на спонтанную активность нейронов заднего гипоталамуса, а также на ответы, вызванные световыми, звуковыми и болевыми раздражителями. Тормозные эффекты при стимуляции гиппокампа были наиболее длитель­ными по сравнению с влияниями стимуляции других структур. Такие же влияния гиппокампа на задний гипоталамус отмечены в другой работе (Stuart et al., 1964). Торможение на несколько-сот миллисекунд при стимуляции гиппокампа и септума отме­чено и в латеральном гипоталамусе у кошек; наблюдались так­же эффекты следования за раздражителем, но отношение тор­мозных эффектов к активационным при стимуляции гиппокампа и септума было выше, чем при раздражении вентромедиального ядра гипоталамуса (Van Atta, Sutin, 1971). Аналогичный эф­фект при стимуляции септума у крыс в латеральном гипотала­мусе был описан и другими авторами (Miller et al., 1970), по­позднее они отказались от утверждения о преобладании какого-либо вида реакций (Miller, Mogenson, 1971).

Стимуляция гиппокампа вызывала преимущественное по­давление спонтанной и вызванной сенсорными раздражителями активности клеток медианного возвышения гипоталамуса (Мап-delbrod, Feldman, 1972). 75% клеток паравентрикулярного ядра тормозились при стимуляции латерального ядра септума. Дли­тельность торможения исчислялась секундами (Helland et al., 1973). Длительная активация клеток вентромедиального гипо­таламуса при воздействии на гаппокамп анодом постоянного тока была обнаружена Джонсоном я сотрудниками (Johnson et al.» 1970), а анодизация гиппокампа снижает его функцио­нальную активность (Анохин, Судаков, 1370). В работе А. А. Фнларетова (1S74) преобладание торможения нейронов при стимуляции гиппокампа было обнаружено во всех отделах гипоталамуса. Многие из этих же нейронов отвечали активаци­ей на стимуляцию ретикулярной формации среднего мозга. Очень длительные тормозные влияния стимуляции гиппокампа были обнаружены в кортикомедкальном ядре амигдалы (De France et ah, 1973b).

Этим данным противоречит лишь работа Полетти и сотруд­ников (Poleltl et al., I&73), проведенная на саймири. В их опы­тах ответы клеток на стимуляцию гиппокампа были обнаруже­ны у ограниченного числа клеток (30% в преоптической обла­сти и всего 17% в гипоталамусе). Эффект начального возбуж­дения (с латентными периодами 2С—-40 мс) наблюдался бо­лее чем у 83% отвечавших на стимуляцию гиппокампа клеток. На этом основании авторы отвергают представления о тормоз­ных влияниях гиппокампа. Однако следует отметить, что в дру­гих опытах (на кошках) наблюдали длительное торможение клеток преоптической области и диагонального пучка при сти­муляции гиппокампа (Edinger et al., 1973). Возможно, эти рас­хождения зависят от видовых различий экспериментальных жи­вотных. Так, у кошек тормозные влияния гиппокампа на сеп-тум и гипоталамус выражены значительно сильнее, чем у крыс (Mandelbrod, Feldman, 1972; De France et al'., 197Эс).

Влияние гиппокампа и септума на специфические ядра таламуса (медиальное коленчатое тело, п. VPM) отсутствуют И£н слабо выражены (Yokota» Mc Lean, 1968a, b; E. Powell et al., 1970; Mc Xenzie, Rogers, ;.973), хотя Пауэлл и соавторы указы­вают, что в некоторых случаях предварительная стимуляция септума могла усиливать или подавлять ответ медиального коленчатего тела на тестирующую стимуляцию нижнего двухол­мия. В неспецифических ассоциативных ядрах таламуса при стимуляции гиппокампа с частотой тэта-ритма (2—5 гц) наблюдались разряды спайков, которые постепенно полностью ис­чезали во время стимуляции, или. группировка случайных спай-ков в залтш (п. CL, LD, MD, VA, paracentral) (Manzion.1, ?ar--meggianl, 1965; Parmegglani, 1967). При возбуждении ретнкулярной формации ответы на раздражение гиппокампа подавлялись в п. VA, CL и иногда MD, но не в передних (лирических) ядрах таламуса. Авторы делают вывод, что последние ядра от­носительно независимы от регуляции со стороны ретикулярной формации и могут передавать в кору сигналы, близкие к вы­ходному сигналу гиппокампа; остальные ядра испытывают про­тивоположные влияния со стороны гиппокампа и ретикулярной формации, причем гиппокамп осуществляет через них синхрони­зирующие тормозные воздействия на кору.

Другими авторами было показано тормозящее влияние пред­варительной стимуляции гиппокампа на ответы нейронов раз­личных ядер таламуса {п. CL, MD, centrum medianum, парафа-сцикулярный комплекс, п. reticularis и др.), вызываемые сома­тической стимуляцией или раздражением экстралемкисковых соматических путей и тройничного нерва (Yokota, Mc Lean». 1358а, b; Mc Kenzie et a!.. 1971; Mc Kenzie, Gilbert, 1972; Mc Kenzie, Rogers, 1973). Мак Кензи с соавторами отмечают, что активацнонные ответы самих исследуемых клеток на стимуля­цию гиппокампа наблюдались очень редко, так что обнаружен­ное торможение нельзя объяснить простым эффектом окклюзии. Торможение начиналось через 20—45 мсек и длилось до 70Ф мсек; пороги тормозных влияний с гиппокампа были всегда ниже, чем пороги возбуждения. Авторы связывают торможение гиппокампом экстралемнисковых нейронов таламуса с его общей. тормозной ролью в поведении. Преимущественно тормозные влияния стимуляции гиппокампа были выявлены также при ре­гистрации активности нейронов хабенулярных ядер (Мок, Моgenson, 1972).

Число работ о влиянии гиппокампа на нейроны ретикуляр­ной формации довольно ограничено. Выраженное тормозное влияние гипппокампа и коры на ретикулярную формацию было показано при исследовании проведения возбуждения от покрыш­ки моста к неспецифическому таламусу в упоминавшейся вы­ше работе Эйди с соавторами (Adey et al, 1957). В дальнейшем Эйди было показано, что стимуляция энторинальной коры вы­зывает глубокое торможение клеток центрального серого веще­ства (на 300—40С мсек), а иногда спонтанные разряды подав­ляются даже на несколько секунд (Adey, 1959). 3 более позд­них работах Соммер-Смита с соавторами при низкочастотной, стимуляции гиппокампа и связанных с ним структур было об­наружено довольно много нейронов, испытывающих влияния этой стимуляции, в центральном сером веществе и ретикуляр­ной формации среднего мозга, моста и продолговатого мозга (Morocutti et al., 1966; Sommer-Smith, 1970). Однако характер наблюдавшихся эффектов трудно поддается оценке, поскольку сами авторы описывают применявшиеся стимулы как «нефизи­ологические»— они вызывали эпилептические разряды. В дру­гой работе существенных влияний стимуляции гиппокампа и: септума на нейронную активность ретикулярной формации-. среднего мозга, моста и продолговатого мозга не было выявле­но (Routtenberg, Huang, 1968)- Не было обнаружено и влияний распространяющейся депрессии в гиппокампе на активность клеток понтобульбарной ретикулярной формации (Bures et ai.( 1961).

Однако при стимуляции гиппокампа с физиологическими па­раметрами (5—30 гц) в хронических опытах на кроликах на­блюдались различные реакции нейронов ретикулярной формации среднего мозга. У двух третей реагировавших нейронов эффект стимуляции был тормозным; реакции нейронов на сенсорные раздражители после стимуляции гиппокампа обычно подавля­лись. В задних отделах, в ядрах шва эффекты стимуляции были преимущественно активационными (Хичигина, Виноградова, 1974). Эти результаты расходятся с данными внутриклеточных исследований влияний электрической стимуляции гиппокампа на нейроны мезенцефалической и понтобульбарной ретикуляр­ной формации в острых опытах на кошках (Grantyn et af., 1S73). Авторы отмечают, что у «большинства нейронов обоих от­делов в ответ на раздражение гиппокампа возникали ВПСП, на •основании чего они отрицают существование реципрокяых от­ношений между гиппокампом и ретикулярной формацией. Од­нако анализ таблиц, приведенных авторами, показывает, что чистые ТПСП или последовательности ВПСП—ТПСП при сти­муляции лимбических структур значительно чаще наблюдались в ретикулярной формации среднего мозга. Кроме того, авторы отметили торможение спайковой активности без сдвига мем­бранного потенциала или при снижении деполяризациокного синаптического шума. Существенно, что латентные периоды отве­тов нейронов тормозных отделов ретикулярной формации зна­чительно (вдвое) меньше, чем в активирующей области (Gran­tyn et al., 1973; Кичигина, Виноградова, 1974). Этот факт может иметь важное значение для оценки конкретных механизмов ре­ализации тормозных влияний гиппокампа.

На еще -более низких уровнях — в спинном мозге — также •обнаруживаются эффекты стимуляции- гиппокампа. Мотенейроны поясничного отдела при -стимуляции гипппокампа могут как .активироваться, так н тормозиться (Шаповалов, Арутюнян, 1964)- Во вставочных нейронах задних рогов возникает в основ­ном очень длительное постсинаптическое торможение (Мамо-нець, 1972).

Нам остается рассмотреть влияния гиппокампа на нейроны неокортекса. Рэддинг (Redding, 1972a, b) описывал почти уни­версальное торможение спонтанной и вызванной световой вспыш­кой активности нейронов зрительной коры у кошек с перерез­кой среднего мозга в ответ на стимуляцию гиппокампа (40 гц) и преимущественно обратный эффект при стимуляции ретихулярной формации среднего мозга. Это подтверждается данны­ми Ильюченка и 3. И. Животикова (1972) на нейронах первинкой соматосенсорной коры курарезированиых кошек. При вы­сокочастотной стимуляции гиппокампа (22 гц) авторы наблю­дали подавление активности 21% клеток коры и ее повышение у 5% клеток. При низкочастотной стимуляции (6—10 гц) отве­чало большее число нейронов, причем у 28% нейронов наблю­далось облегчение активности, а у 6% нейронов — ее подавле­ние. При ростральной перерезке среднего мозга высокочастот­ная стимуляция вызывала только тормозные эффекты, а низко­частотная— большее число тормозных эффектов и меньшее слабых активационных. На основании этих данных авторы пришли к выводу о двойственной природе действия гиппокампа на кору, причем, видимо, тормозная система гиппокампа может действовать самостоятельно, а облегчающая, резко ослабленная у cerveau isole, реализуется через ретикулярную формацию-среднего мозга. Двойственность влияний гиппокампа на нейро­ны коры подтверждается и другими авторами (Зарекшев и др., !9?4). Аналогичная дифференциация действия высоких и низ­ких частот стимуляции гиппокампа была получена и на нейро­нах амигдалы (Вольф, 1971).

\* \* \*

Сложность и противоречивость приведенных в этом разделе данных не позволяет вынести окончательного суждения о влия­нии гиппокампа на экстрагиппокампальные структуры, Б целом все же преобладают тормозные влияния, однако их механизм трудно оценить. Моносинаптические влияния гиппокампа на его собственные элементы (через комиссуральные связи, коллатерали Шаффера) и соседние структуры (маммиллярные ядра, латеральное ядро септума) являются активационными. Пре­имущественно тормозные эффекты в других структурах можно было бы объяснить иным характером постсинаптических эле­ментов, но это маловероятно. В большинстве случаев эти влия­ния являются мультисинаптическими. Высказывались предпо­ложения, что часть гиппокампальных эфферентов может закан­чиваться на тормозных интернейронах (Мс Kenzie, Rogers, 1973;: Мс Lennan, Miller, 1974). Наиболее вероятно, однако, что. дей­ствие осуществляется через тормозные отделы ретикулярной формации и неспецифического таламуса.

**Таким образом, можно сделать следующие выводы**.

1. В целом поведенческие и электрофизиологические данные подтверждают представление о доминировании реципрокных отношений между гиппокампом и активирующей системой.

2. Нисходящие влияния гиппокампа существенны для орга­низации тонических тормозных процессов, хотя конкретный ме­ханизм этих влияний еще неясен.

3. Ряд данных указывает на то, что в период наличия в гиппокампе тэта-ритма (т. е. в период общей, активации через механизмы ретикулярной формации) его активность снижена и эфферентные влияния на нижележащие структуры ограничены.

4. Данные о влиянии гиппокампа на вызванные потенциалы в других структурах противоречивы и не обнаруживают четкой зависимости от сохранности влияний гиппокампа или наличия и отсутствия в нем тэта-ритма.

5. Влияние гиппокампа ка нейроны различных структур моз­га дифференцировано:

а) структуры основного лирического круга, связанные пря­мыми путями с полем СА1 преимущественно активируются;

в) структуры, связанные через систему прекомиссурального форникса и MFB с «полем СА3, преимущественно снижают спон­танную и вызванную активность;

в) по-видимому, неокортекс (в том числе, возможно, и лимбическая кора) испытывает двойственные тормозно-облегчаающие влияния, которые частично могут реализоваться через вза­имодействие между гиппокампом и неспецифическим систе­мами.

## Глава 11 СВОЙСТВА НЕЙРОННОЙ АКТИВНОСТИ ГИППОКАМПА

Конкретное представление о внутренних механизмах функ­ционирования гиппокампа может быть получено при анализе работы его нейронных систем. Применение внутриклеточной регистрации позволило выявить особенности активности основных видов нейронов гиппокампа, проанализировать взаимодей­ствия между ними, уточнить некоторые представления о местах окончания афферентных путей и о характере их влияний. Геометрическая организация основных нейронных систем гиппокампа и концентрация синаптических окончаний различных аф­ферентных путей в разграниченных локальных зонах позволи­ла широко и успешно применять метод отведения «потенциа­лов тюля», позволяющий оценивать суммарную синаптическую и спайковую активность в ограниченной популяции элементов.

Следует, однако, помнить, что все внутриклеточные иссле­дования проводились в условиях острых опытов, под наркозом (нембутал, уретан, хлоралоза) и курареподобными вещества­ми и при отсосе коры, лежащей над гиппокампом. Эти условия не могут не отразиться на функционировании такой структуры, как гиппокамп, оба афферентных входа которого представлены мультисинаптическими цепями высокого порядка^ Показателем особого состояния нейронов гиппокампа в этих условиях являет­ся, например, очень низкий уровень спонтанной активности, отмечавшийся многими авторами (Артеменко, 1969; Шабан, 1969; A. Grantyn, "R. Grantyn, 1972), хотя в норме гиппокамп может быть отнесен к числу структур мозга с высоким уровнем спонтанной активности. Тем не менее, внутриклеточные иссле­дования выявляют ряд своеобразных особенностей гиппокампа, недоступных для других методов.

Свойства основных нейронов гиппокампа

Как указывают Кандел и Спенсер (Kandel, Spencer, 1961b),. пирамидная клетка гипппокампа представляет собою типичный корреляционный нейрон. Такой нейрон не обладает прямыми сенсорными или эффекторными функциями, но, принимая широкий конвергирующий афферентный поток, способен дифференцировенно трансформировать его, причем конечный эффект зависит от ряда функциональных особенностей пирамид» а так­же от конкретных условий организации оказываемых на них синаптических влияний.

Большие пирамидные нейроны гиппокампа имеют потенци­ал покоя 40—7С мв (Kandel et al., 1961). Амплитуда генерируе­мых спайков достигает НО мв (в среднем 70 мв) хотя другие авторы указывают значительна меньшие величины (Euler, Gre­en, 1960а). Длительность спайков велика: по данным разных ис­следователей, она достигает 1,5—3 и даже S мсек (Cragg, Ham-iyn, 1956; Kandel et al., 1961), что представляет собою весьма значительную величину для центральных нейронов млекопита­ющих. Сдвиг от потенциала покоя, «необходимый для генерации спайка, равен 4 мв (Spencer, Kandel, 1961b).

Особенностью пирамидных нейронов гиппокампа является медленное возвращение мембранного потенциала к исходному уровню после спайковсго разряда. Время реполяризации со­ставляет около 1С мсек (при соответствующей величине для мо-тснейрона 0,25—0,75 мсек, Spencer, Kandel, 1961b). Остаточная деполяризация после разряда спайка может достигать 8,8—10 мв и длиться 24—30 мсек. По-видимому, именно эта следовая деполяризация служит причиной отмечаемого всеми авторами особого типа спонтанной активности нейронов гипппокампа с выраженной тенденцией к групповым, неритмическим залпо­вым разрядам. В таком залповом множественном разряде спай­ки первоначально идут с очень большой частотой (до 250 и да­же 500 в сек—Kandel, Spencer, 1961a). Далее, однако, часто­та уменьшается, а сами спайки претерпевают трансформацию, прогрессивно снижаясь по амплитуде и возрастая по длитель­ности, вплоть до полного прекращения генерации.

Ряд авторов рассматривал этот феномен, как проявление процесса инактивации, т. е. катодного блока генераторной зоны пирамид при чрезмерной деполяризации (Euler, 1&S0; Euler, Green, 1960b; Gloor et al., 1963b; J. Fujita, 1970). Природу раз­вивающегося после первого спайка деполяризационного потен­циала Эйлер и Грин считали неясной, но высказывали предположение, что он может быть следствием суммации В ПСИ, воз­никающих при участии собственных возвратных коллатералей пирамид, что подтверждали вызовом деполяризационной инак­тивации при стимуляции нейрсна через отводящий электрод. Кандел и Спенсер (Kandel, Spencer, 1961a), однако, считают наблюдаемое явление следствием суммации истинных деполяризационных послепотенциалов, зависящих не от возвратных ЗЛСП, а от собственных свойств мембраны, длительно сохра­няющей измененный потенциал, что и приводит к множествен­ному залпу с постепенным подавлением генерации сомадендритного спайка. Этот механизм является одним из универсальных механизмов гиппокампальных нейронов, способных ограничи­вать частоту их разрядов, и позволяющих пирамидам трансфор­мировать любой входной сигнал в хорошо дифференцирован­ный выходной сигнал. Кандел и Спенсер подчеркивают, что ука­занные свойства обеспечивают болышую чувствительность пирамид к изменению синаптической бомбардировки, чем к ее по­стоянному уровню.

Сннэтическую природу деполяризационного послепотенциала Кандел и Спенсер отвергли также на основании своих дан­ных о полном отсутствии ЗПСП при стимуляции «деафферентированного» форникса, откуда был сделан вывод об отсутствии в гипппокампе возвратных возбуждающих связей. Однако, это не вполне соответствует морфологическим данным о наличии раз­витой системы возвратных аксонных коллатералей пирамид к своим дендритным слоям, где синапсы носят возбудительный ха­рактер. В более поздних работах (Dichter, Spencer, 1969a, b; Lebovitz et aL, 1969) наличие таких возвратных аксонных коллатералей, заканчивающихся на дендритах самих пирамид или возбуждающих вставочных интернейронах, было показано. Это возвратное возбуждающее влияние в норме, по-видимому, яв­ляется очень слабым. При антидромной стимуляции деафферентированного форникса некоторые пирамиды разряжаются с длительными и вариабельными латентными периодами, что го­ворит об их ортодромном (синаптическом) возбуждении (Le­bovitz et aL, 1969). ВПСП, приводящие к генерации этих спай-ков, можно выявить в искусственных условиях создания пекициллннового очага возбуждения нанесением кристалла на по­верхность гиппокампа. В этом случае судорожные пиковые раз­ряды пирамид возникают на большой деполяризационной вол­не (до 40 мв), ведущей себя, как суммарный ВПСП. Эти трансформированные ЗЛСП сохраняются прн деафферентации гип­покампа (Dichter, Spencer, 1969b), что говорит об их возврат­ной природе. Выявление возвратного возбуждения в гиппокампе оставляет открытым вопрос о зависимости следовой деполя­ризации от с ин аттических процессов или собственных свойств электрогенной мембраны.

Другой особенностью генерации активности в пирамидах яв­ляется наличие нескольких триггерных зон и возможность рас­пространения спайкового разряда по их дендритной системе. Факт наличия распространяющегося разряда типа «все или ни­чего» в апикальных дендритах пирамид был отмечен многими исследователями. Впервые это явление, возникающее в поле СА1 при повышении силы или частоты стимуляции пирамид поля СА4, было отмечено Крэггом и Хэмлннсм (Cragg, Hamlyn, 1955). Однако некоторые авторы рассматривали это явление как патологическую форму активности, связанную с вовлече­нием гиппокампа в эпилептические разряды (Euler et aL, 1958; Green, Petsche, 1961). Грин отрицал наличие распространяющихся спайков в дендритах гиппокампа в нормальном состоя­нии и полагал, что это скорее результат антидромной инвазии спайками ранее неактивных частей мембраны. При стимуляций дорсального форникса с частотой 10 гц на уровне дендритов по­являлись пики—следствие их чрезмерного возбуждения, при котором они деполяризуются и начинают проводить спайк. При продлении тетануса, после его прекращения, возникает судорожный разряд (Euler et в1.( 1958). Таким образом, в резуль­тате пред судорожного возбуждения может «происходить смена триггерных зон (Green, Petsche, 196I), что облегчается, по мне­нию авторов, широкой возможностью эфаптических влияний дендритных полей -в гиппокампе. Аналогичных взглядов на суб­эпилептическую «природу распространяющихся дендритных спайков придерживался Пурпура с соавторами (Purpura, I959; Purpura eta!., 1966). , Однако многие другие авторы, наблюдая дендритные спайка в гиппокампе, рассматривали их как один из нормальных меха­низмов генерации, не связанный с патологической активностью (Cragg, Hamlyn, 1955; Andersen, 1960а; Spencer, Kandel, I96'\_c, 1962; Kandel, Spencer, 1961b; Fujita, Sakata, 1962; R. Grantyn„ A. Grantyn, 1973). Дендритные спайки в поле CA1 наблюдали при стимуляции дорсального форникса (Cragg, Hamlyn, 1955), комиссуральных связей (Andersen, 1960a), коллатералей Шаффера (Fujita, Sakata, 19S2). В последнем случае амплитуда спайка максимальна в нижней части шахты апикального денд­рита; она резко уменьшается по направлению к дистальным вет--влскиям дендрита и снижается при приближении к телу клетки, что Фужита и Саката объясняют увеличением диаметра ден­дрита (и снижением фактора надежности передачи), а Спенсер н Кандел —наличием пассивной мембраны в верхней части шахты. Латентный период дендритного спайка минимален\* на уровне его генерации и возрастает в обе стороны от него (An­dersen, 1960а; Fujita, Sakata, 1952). Скорость проведения спай­ка по дендритам всеми авторами оценивается, как 0,4—0,5 м/сек. При внутриклеточном отведении, от пирамид, по данным Спенсера и Кандела, «быстрые препотенциалы», т. е. редуциро­ванные дендритные спайки, ясно наблюдаются при спонтанной активности у 25% клеток, а в менее четкой форме имеются у значительно большего количества клеток. При этом у одной и топ же клетки могут наблюдаться спайки как с дендритным спайковым препотенциалом, та-к н без него. Последний никогда не предшествует спайкам, вызываемым внутриклеточной или ан­тидромной стимуляцией. Порог его генерации ниже обычного — он может возникать без сдвига потенциала покоя соматической мембраны или при незначительном сдвиге и даже во время поз­дних фаз ТПСП, т. е. при относительной гиперполяриэацни со­мы. Поэтому, пропуская через сому гиперполяризирующий ток, можно вызвать обособленне дендритного спайкового препотенцнала от основного АВ (15-ти) спайка (Sрепсег, лдпае!, iioic, i952) - Триггерной зоной дендритного спайка считается бифурка­ция апикального дендрита, где электротоннчески могут суммиро­ваться ВПСП дендритных синапсов. Спенсером и Канделом бы­ло высказано предположение, что две дендритные системы гип-покампальной пирамиды — базальная а апикальная — имеют различные и в значительной мере независимые триггерные зо­ны— аксонный холмик в первом случае и бифуркацию денд­ритной шахты во втором (Spencer, Kandel, 1961c). Если учесть ламинарное расположение синаптических зон афферентов гиппокампа, указанная организация создает возможность чрезвы­чайно гибкого и относительно автономного управления нейронем через различные афферентные системы.

Внеклеточная регистрация ламинарных профилей потенциа­лов, вызываемых стимуляцией различных систем гипппокампальных связей {афферентных, комиссуральных, ассоциатив­ных) , во всех случаях выявляет максимумы негативности, со­ответствующие локальным ВПСП нейронной популяции в области дендритных слоев, но не на уровне клеточных тел (где БПСП, когда они есть, очень малы по амплитуде и длительно­сти). На основании этих данных Андерсен с сотрудниками (An­dersen et al., 196Sa) подчеркивает, что все возбудительные си­напсы гиппокампа располагаются только на дендритах. Воз­можность существования тормозных синапсов на дендритах не, отрицается, но очень трудно доказуема Отсутствие же возбуди­тельных синапсов на сомах, по мнению подавляющего большин­ства авторов, является безусловным фактом. Таким образом, уже из этого ясно, что возбуждение; пирамид возможно лишь при определенных пространственно-временных характеристи­ках возбуждения на дендритах и должно зависеть от суммации поступающих влияний.

Однако свойства генерации активности в основных нейронах гиппокампа определяются не только его «горизонтальной» ор­ганизацией (уровнем синаптических окончаний). Существенное влияние оказывает и фактор «вертикальной» организации вза­имодействия между различными популяциями его клеток, как показали электрофизиологические данные последних лет. В этих исследованиях производилось отведение клеточной активности или синаптических потенциалов от различных точек гиппокампа при фиксированном положении локально стимулирующего электрода; постановка опыта могла быть и противоположной. Было установлено, что при локальной стимуляции перфориру­ющего пути ответ регистрируется в очень узком сегменте ней­ронов зубчатой фасции, захватывая при этом оба уровня изо­гнутого слоя гранулярных клеток (внешний и внутренний), ле­жащие в одной вертикальной плоскости (Bliss, Richards, 1Э71; Lemo, 1971а), без латерального распространения возбужде­ния.

Стимуляция зубчатой фасции или мшистых волокон при от­ведении от пирамид СА3 дает локальный «пик популяций» (множественный разряд группы нейронов) в определенном сек­торе с резким падением ответа в обе стороны от возбужденной зоны (Andersen et аЦ 1971а, b).

При стимуляции коллатералей Шаффера и отведении от пирамид СА1 принцип локальности разряда сохраняется; регист­рация ВПСП в области соответствующих синапсов в нижней части шахты апикальных дендритов дает несколько более ши­рокий сектор возбуждения, чем регистрация пика популяции (подпороговое возбуждение в краевой зоне). Наконец, такой же сегментарный характер носит возбуждение аксонов пирамид СА1, уходящих в сторону субикулюма Gessi et al., 1966; Ander­sen et al., 1971b), и аксонов пирамид СА3, идущих в fimbria (An­dersen et al., 1973). Аналогичным образом организовано даже кровоснабжение гиппокампа, обеспечиваемое основной арте­рией, идущей вдоль типпохампальной фиссуры, от которой с ин­тервалом около 0,75 мм отходят перпендикулярные ветви, охва­тывающие гиппокамп.

Тщательнее «прозванивание» перечисленных путей позволя­ло Андерсену с сотрудниками сделать вывод о том, что гиппокамп организован, как серия функциональных относительно незави­симых сегментов. Ширина сегмента, определяемая в указанных опытах, составляет около С,7 мм, и в действительности может быть еще уже, о чем и говорят некоторые морфологические дан­ные (Blackstad et al., 1970), Ширина функционального сегмента может быть уменьшена за счет включения возвратного лате­рального торможения. Возможность такого эффекта действия возвратного торможения, правда, в особых условиях, была по-, казана в исследовании Дихтера и Спенсера (Dichter, Spencer, 1969а). При создании путем наложения кристалла пенициллина очага патологического возбуждения в гнппокампе непосредст­венно в зоне очага могут отводиться мощные суммарные ВПСП иногда без признаков ТПСП. В соседней краевой зоне возника­ют ранние ТПСП, прерываемые патологическими ВПСП, а еще далее, в 1—2 мм от очага, возникают только очень большие и длительные ТПСП с полным торможением спайков на 100 - I000 мсек. Это торможение возникает быстро и, видимо, орга­низуется через тормозные элементы с длинными горизонталь­ными ветвями. Оно ограничивает очаг возбуждения з простран­стве, «окольцовывая» его распространение.

Следовательно, существовавшие ранее представления о диф­фузном, глобальном, быть может, даже эфаптическсм по своей природе распространении возбуждения в гипппокампе (Green, Adey, !956; Euler et al., 1958} не соответствуют действительности. В каждый данный момент в гиппокампе может работать лишь ограниченный набор клеток, изолированных от окружа­ющих элементов контрастирующим латеральным торможением и «выбираемых» на основании пространственного (локализация афферентов), временного ('последовательное срабатывание с последующей рефрактерностью) или статистического (комби­нация афферентных влияний с предшествующим состоянием клетки) принципа.

Данные об активности гранулярных клеток зубчатой фасции значительно более ограничены вследствие чрезвычайной труд­ности внутриклеточной регистрации с этих мелких и очень плот­но расположенных элементов, отмеченной всеми авторами. Мем­бранный потенциал гранулярных клеток равен 20 мв, амплиту­да опайков мала (Lotio, 1971a). Ряд авторов также отме­чает возможность генерации в дендри-тах гранул распространя­ющегося опайка (Andersen et a!,, 1966b; Sperti et al., 1970a). Скорость его определяется указанными авторами как 0,28 м/сек (морская свинка) и 0,5 м/сек (кролик и кошка). Функцио­нальное значение дендритных спайков гранул менее ясно, чем в случае пирамид, поскольку дендриты не удалены от тела клетки на столь большое расстояние, труднее представить и триггерную зону, поскольку гранулы не обладают одиночным дендритным стволом, и возбуждение, приходящее по нескольким основным дендритным ветвям, наиболее эффективно долж­но было бы сумироваться на соме клетки. Однако Сперти и со­авторы (Sperti et al., 1970a) указывают, что генерация, по-ви­димому, происходит в средней части дендритов.

Ломо (Lemo, 1971a), показал, что при стимуляции перфори­рующего пути ответ гранулярных клеток возникает со значи­тельным запаздыванием и начинается только после заметного возрастания экстраклеточно отводимого ВПСП в области дендритов. Учитывая характер множественных контактов en passage волокон перфорирующего -пути с дендритами одиночной грану­лярной клетки можно предположить, что суммация нескольких дендритных спайков нужна для генерации АВ спайка. Необхо­димость пространственной суммации ВПСП для организации выходного сигнала гранул не вызывает сомнения. Ломо (Lsmo, 1971а) считает особенности работы гранулярных клеток харак­терными «для нейронных систем, получающих большой объем афферентной информации, которая должна быть проинтегриро­вана в пространстве и времени» (стр. 44). Сегментарная орга­низация, как мы указывали выше, столь же характерна для зубчатой фасции, как и для других нейронных систем гиппокампа.

Описанные особенности генерации синаптической и спайковой активности сохраняются в полностью изолированном от аффе­рентных влияний участке гиппокампа (Dichter et al., 1973b) и в его культивируемых срезах (Zipser et al., 1973).

Характеристики торможения

Наиболее универсальным, наиболее постоянным, а часто i единственным синаптнческим явлением при внутриклеточном отведении от пирамид гиппокампа является мощный и длительный ТПСП. «Любая теоретическая интерпретация интегративных нейронных механизмов гиппокампа,— писали Спенсер к Кандел (Spencer, Kandel, 1961a),— должна учитывать существо ванне этих тормозных эффектов» (стр. 158). ТПСП в пирамиде гиппокампа может регистрироваться как единственный зффект без предварительного возбуждения. Андерсен н сотруднике (Andersen et al., 1964а7) при стимуляции, фррникса и комиссуральных связей наблюдали начальные ТПСП у 134 клеток из 136 зарегистрированных, а одиночные ВПСП, без сочетания с ТПСП, представляли собою вообще исключительное явление (4 клетки из нескольких сот — Andersen, Lento, I967, 1Э69). Ряд авторов отмечает возникновение поздних деполяризационных потенциалов (после ТПСП), связанных с появлением спайков (Kandel et al., 1961; R. Grantyn, A. Grantyn, 1972, 1973).

По данным других авторов, нейронов гиппокампа с началь­ным возбуждением значительно больше, но они также составля­ют меньшинство (Шабан, 1969). ТПСП универсальны и возникают при стимуляции любых гиппокампальных путей (афференты от ретикулярной формации, септума и знторинальной коры, комнесуральные связи, коллате£алн Шаффера) (Fujita, Nakamura, 1961; Kandel et al., 1961;. Andersen et al., 1964a; A. Grantyn, 1970; R. Grantyn, A. Grantyn, 1972). Этот же эффект возникает и при антидромной стимуляции дифферентированного форникса (Spencer, Kandel, 1961a, 1962), ТПСП велики, и связанный с ними сдвиг мембранного потенциала достигает 20—25 мв. Их длительность также велика и значительно пре­восходит длительность ТПСП в мотонейронах за счет очень растянутой фазы возвращения к исходному уровню. Пс данным Андерсена и сотрудников в среднем она составляет 300 мсек, прн предельной длительности до 600 мсек (Andersen et al., 1964 а). Аналогичные длительности указывают Спенсер и Кан­дел (Spencer, Kandel, 1961a, 1962)- По другим данным длитель­ность ТПСП может быть значительно большей — до 1—2,5 сек (Артеменко, 1969; Шабан, 1969).:Во время ТПСП генерация спайковой активности нейроном полностью прекращается, а по­рог генерации возрастает втрое (Spencer, Kandel, 1962). Любое раздражение достаточной силы, наносимое на гиппокгмп за 0,3—0,5 сек до второго, тестового, стимула (орто- или антидром­ного) способно полностью подавить ответ на него (Andersen et al., 1564a; Vasquez et al, 1969).

Было отмечено, что при локальной стимуляции гиппокампа латентные периоды ТПСП всегда на 1,5—2 мсек больше, чем латентные периоды ВПСП, если они регистрируются с того же нейрона (Eccles, 1964, 1969). При антидромном раздражении латентные периоды ТПСП равны 3—6 мсек (Spencer, Kandel, 1961а) и могут меняться при усилении стимуляции, что указы­вает на их осуществление через цепь, включающую интернейрон (Andersen et al., 1964a). Внеклеточная позитивность, соответ­ствующая внутриклеточному пику ТПСП, имеет узкий макси­мум на глубине, соответствующей расположению клеточных тел пирамид (Andersen et al., 1964a; Dichter, Spencer, 1969b). Пере­численные данные легли в основу ставшей классической теории возвратного торможения в гиппокампе, включаемого через лю­бую из его связей. Относительно конкретного механизма этого торможения существовали, однако, некоторые разногласия. Так, Спенсер и Кандел считали, что латентный период антидромно вызываемого ТПСП не является достаточным свидетельством наличия тормозного ннтернейрона. Отмечая, что иногда начало ТПСП перекрывается со временем прихода антидромного спай­ка, они высказывали предположение о том, что он порождается собственными коллатералями пирамид на самих себе (Kandel el al., 1961b; Spencer, Kandel, 1961a). Однако позднее эта точ­ка зрения была отвергнута (Dichter, Spencer, 1969b).

Другие авторы, принимая возможность торможения через вставочный нейрон, считали в отличие от Андерсена и Экклза, что это торможение может осуществляться не на соме клетки, а на ее дендритной системе (Buser, Rougeul, 1955; Fujita, Naka-mura, 1961; Gloor, 1963). Глур, регистрировавший ТПСП при стимуляции энторннальной коры, считал, что их максимум ле­жит в области апикальных дендритов, а пассивный сток — в об­ласти тел (Gloor, I963). В то же время пик позитивности, обна­руженный. Андерсеном и сотрудниками в области тел, он интер­претировал, как следствие активной деполяризации дендритов при возникновении ВПСП (Gloor et al., 1962). Это возражение было отведено, поскольку при ВПСП в дендритах в соме может наблюдаться только деполяризация как следствие электротони­ческого распространения возбуждения (Andersen et al., 1963a).

Фужита и Накамура (Fujita, Nakamura, 1961) при стимуля­ции альвеуса наблюдали позитивность на уровне окончаний кол-латералей Шаффера в зоне апикальных дендритов СА1. Эту пози­тивность они рассматривали как ТПСП, генерируемый тормозны­ми интернейронами на указанном уровне после активационного воздействия коллатгралей Шаффера. Это торможение может эффективно препятствовать генерации спайка в апикальном ден­дрите, не влияя на сому, т. е. избирательно отключая возбужде­ние апикального дендрита. Этот вид торможения на дендритах не противоречит исходной гипотезе Андерсена и соавторов. Как мы указывали выше, подчеркивая резкое пространственное разгра­ничение тормозных и возбудительных синапсов в гиппокампе, Андерсен и соавторы {Andersen et al., 1966a) не исключали воз­можности существования трудно обнаруживаемых тормозных эффектов на дендритах. Вместе с тем, поскольку эффект тормо­жения, наблюдавшийся Фужитой и Накамурсй, обнаруживался при стимуляции альвеуса, существует возможность, что и в этом случае действовал обычный механизм возвратного торможения при антидромной стимуляции аксонов пирамид.

Более существенные возражения против представлений Ан­дерсена— Экклса об аксосоматической природе возвратного торможения в гиппокампе исходят из онтогенетического мате­риала. Некоторые авторы показали, что внутриклеточные ТПСП регистрируются у крольчат и котят на очень ранних стадиях постнатального развития. Томсон (Thomson, 1971) регистриро­вал внутриклеточные ТПСП типичной формы у крольчат в 8— 9 дней, а Пурпура и сотрудники (Purpura et al., 1968) —у котят в 1—3 дня. В 5—б дней ТПСП достигают длительности 250— 300 мсек н более, как у взрослых животных. ТПСП регистриру­ются у 90% клеток, а ВПСП встречаются еще реже, чем у взрослых животных. Однако аксосоматические синапсы в это время очень редки или отсутствуют, что говорит об аксодендритной природе этого торможения {Purpura et al., 1968; Pappas, 1970; Thomson, 1S71). Пурпура отмечает, что в этот-период ней­рон еще мал, и при отведении от сомы можно регистрировать дендритные синаптнческие потенциалы. Эти данные трудно примирить с концепцией Андерсена — Экклса, однако не исклю­чена возможность реорганизации синаптических систем в про­цессе онтогенеза.

Во всяком случае особая природа активности предложенного Андерсеном н сотрудниками кандидата на роль тормозного ней­рона гнппокампа — корзинчатой клетки,— согласующаяся с приписываемой ей функцией, была продемонстрирована рядом исследователей. Андерсен и сотрудники (Andersen et al., 1963a, 1964b) регистрировали высокочастотные низкоамплитудные разряды 500—1000/сек, совпадавшие с ТПСП в пирамидах. Судя по латентным периодам, эти клетки не возбуждались ан­тидромно, при стимуляции в них возникал не ТПСП, а ВПСП, вызываемый со всех входов и возникающий через 1,5 мсек по­сле антидромного спайка пирамид. Клетки такого рода реги­стрировались редко и лежали на 300 мк выше пирамидного слоя. Они были отождествлены с корзинчатыми клетками str. oriens, получающими афферентацию от коллагералей пирамидных ней­ронов и заканчивающимися на 200—500 пирамидах корзинча­тыми сплетениями, образующими аксосоматические синапсы типа Грея П.

Позднее аналогичные элементы были зарегистрированы дру­гими авторами (Dichter, Spencer, 1969b; Molnar et al., 1971a, 1973). Мольнар н сотрудники также регистрировали эти клетки в sir. oriens и отмечали их разряд после действия сенсорного (светового) раздражителя в период подавления активности пи­рамид. Согласно этим данным, спайки последних никогда не возникали ранее, чем через 120\_мсек после последнего спайка предполагаемой корзинчатой клетки (время снижения ТПСП). «тер и Спенсер (Dichter, Spencer, 1969b) определяют пре­дельную частоту разрядов интернейронов, регистрируемых иног­да в гиппокампе, как 250/сек. Они дают очень длительные залпы, причем при патологическом повышении возбудимости пирамид и генерации ими высокоамплитудных ВПСП с залпами спайков (в эпилептическом фокусе, вызванном пенициллином) интернейроны первоначально дают спайки очень малой амплитуды в результате глубокой деполяризации корзинчатой клетки. Пере­ход гиппокампа к ритмической судорожной активности сопро­вождается исчезновением ТПСП пирамид в связи с тем, что разряды интернейронов все более запаздывают из-за усиления на­чальной деполяризации (катодный блок корзинчатой клетки). В результате пирамиды ускользают из-под тормозного контроля и развивается судорожный послеразряд. В дальнейшем, однако, идентификацию тормозных интернейронов этим авторам под­твердить не удалось (Dichter et al., 1973a).

Мольнар и соавторы указывают, что активность корзинчатых клеток можно избирательно подавить хлоралозой, являю­щейся специальным ингибитором клеток Реншоу в спинном мозге. При этом антидромное раздражение пирамид, обычно подавлявшее их фоновую активность, переставало вызывать этот эффект при одновременном исчезновении разрядов предполагаемых корэинчатых клеток (Molnar et al., 1971a, 1973). Сле­дует отметить, однако, что сннаптическая передача в предпола­гаемых клетках Реншоу имеет несомненную холинэргическую природу-Торможение в гиппокампе, в отличие от спинного мозга, нечувствительно к стрихнину и холинолитикам (Dichter, Spen­cer, 1969b; Vasquez et al., 1969). Современные гистохимические данные показали, что ГАМК, — наиболее вероятный медиатор корэинчатых клеток, а Кёртнс обнаружил, что гиппокампальное торможение можно снять бикукулином — ингибитором ГАМК (Curtis, 1968; Curtis et al., 1970).

Некоторые авторы относят к числу корэинчатых клеток все нейроны гиппокампа, обнаруживающие активационные ответы при действии периферических раздражителей (Артеменко, 1969, 1971, 1972; Шабан, 19бЭ). Однако к такому заключению следует подходить с осторожностью. Число корэинчатых клеток, зареги­стрированных в этих работах, очень велико (1/3 всех нейронов), что противоречит морфологическим данным н фактам, полу­ченным другими авторами. При действии сенсорных раздражи­телей, безусловно, наблюдаются и пирамидные (а не только ксрзинчатые) нейроны, отвечающие длительной активацией, а симметричные характеристики пирамид с тормозными и активационными типами ответов легко объяснимы при допущении латеральной природы торможения.

Возвратное торможение через систему собственных корзнзчатых клеток отмечено и в зубчатой фасции (Andersen et al.» 1966с; Lemo, 1968, 197ib). ТПСП также часто наблюдается без предварительного разряда клетки, имеет максимум на соме и предельную длительность 100 мсек. Он возникает через 3— 5 мсек после спайкового разряда гранул, вызываемого стимуляцией перфорирующего пути. Во время ТПСП подавляются и антидромные и ортодромно вызываемые разряды гранул, ТПСП возникает даже при очень слабой стимуляции, а при ее усиле­нии может длиться до 150 мсек {Andersen et al., lS€6c)t Про­странственная оценка торможения показывает, что при актива­ции узкого сектора гранулярных клеток торможение распределя­ется шире, по обе стороны возбужденного сектора, с постепен­ным возрастанием его латентного периода при передвижении отводящего электрода латерально от згой зоны (Lemo, 1968).

В настоящее время накапливаются данные, показывающие, что торможение, организуемое через систему вставочных интер­нейронов в гиппокампе, не всегда имеет возвратную природу. Эти предположения высказывались на основании гистологиче­ских данных (Культас, 1S73; Mosko, Lynch, 1973), а также электрофизиолсгических экспериментов (Андерсен, Ломо, -967; Артеменко, 1972; A. Grantyn, R. Grantyn, 1972). По-видимому, афференты ретикуло-септального происхождения частично могут заканчиваться непосредственно на корзинчатых клетках гипппокампа и зубчатой фасции. Допущение прямого афферентного включения тормозного интернейрона могло бы объяснить отно­сительное совпадение по времени разрядов в одних пирамидах н торможения в других, а также наличие ритмических ТПСП, возникающих при стимуляции ретикулярной формации (Spen­cer, Kandel, 1962; Grantyn, 1970; R. Grantyn, A- Grantyn, 1972). Таким образом, при отведении от тел пирамид тормозные явления доминируют, что объясняется размещением возбуждаю­щих синапсов на дендритах, их значительной удаленностью и универсальностью возвратных, латеральных (а также прямых афферентных) тормозных влияний. ВПСП на одиночные стиму­лы редки и очень слабы. Эта ситуация заставила поставить вопрос, каким образом пирамидам вообще удается разряжаться н отвечать на действие афферентных сигналов (Andersen, Lemo, 1967). Ответить на него позволяет изучение явления потенциации в гиппокампе.

### Свойства потенцнации

Структуры лимбической системы и прежде всего гпппокамп несомненно, занимают одно из первых мест среди образований мозга по степени выраженности различных видов потенциации. Известно, что в олигосннаптнческих проекционных системах потенциация в обычных условиях выражена плохо или вообще отсутствует. Явления потенциации, в том числе, посттетанической, обнаруживаются в структурах с широкими возможностя­ми пространственной и временной суммации возбуждения, вклю­ченными в полисинаптические цепи. Как указывает М. Г. Белехова (1968), обычно — это менее узко специализированные, пластичные полнофункциональные образования, участвующие в модуляторной или интегративной деятельности. Указанные ха­рактеристики полностью приложимы к гиппокампу.

Выраженная тенденция гиппокампа к потенциации со свое­образными характеристиками была обнаружена уже в первых исследованиях вызванных потенциалов на стимуляцию его афферентных входов (Green, Adey, 1956). По данным Грина и Эйдп, потенциация проявлялась на компоненте вызванного потен­циала, зависящем от синаптических процессов. Амплитуда этой волны оставалась неизменной при ритмической стимуляции fimbria с частотой 3 гц, постепенно возрастая при частоте 6 гц. Быстрота и интенсивность потенциации увеличивалась при ча­стоте 10—30 гц, но п в этом случае она достигала устойчивого максимума только после нанесения 8—10 стимулов. При часто­тах больше 30 гц потенциация была быстрой, но ответ прекра­щался после нескольких стимулов. При этом проявлялась и посттетаническая потенциация, причем длительность облегчения зависела от длительности наносимой ритмической стимуляции. После I сек стимуляции с частотой 10 гц она продолжалась 2 сек, после 2,5—Зоек такой стимуляции — до нескольких ми­нут.

Таким образом, уже в этих опытах были выявлены три основ­ные характеристики потенциации в гиппокампе: 1) чрезвычай­но избирательное потенцирующее действие узкой полосы частот, вызывающей резкое нарастание ответов; 2) низкий частотный оптимум; 3) относительно длительное сохранение потенцирован­ного состояния. Первое из перечисленных явлений получило на­звание частотной {или ритмической) потенциации» (Andersen, Lemc, 1968).

Свойства и параметры частотной потенциации в гиппокам­пе были впоследствии подтверждены многими авторами при применении разных методов. При этом аналогичные харак­теристики были получены при стимуляции форннкса (Spencer, Kandel, 1961a), перфорирующего пути и знторинальной коры (Purpura, 1Э59; Gloor, 1961; Gioor et a!.. 1962, 1S64; Andersen et al., 1966b), зубчатой фасции (Брагнн, 1973; Брагин; Виногра­дова, 1973), а также комиссуральных связей (Andersen, Lcnno, 1967) и обонятельных луковиц (Gragg, 1965). Этот факт не по­зволяет объяснить потенциацию в гиппокампе только изменени­ями пресинаптических элементов (которые имеют совершенно разную природу н происхождение) и указывает на возможность каких-то универсальных сдвигов в постсинаптнческих компонен­тах клеток гиппокампа.

Все авторы указывают, что очень низкие частоты стимуля­ции (до 8 гц) не вызывают ответа в гиппокампе или дают лишь очень слабый ответ (Kandel, Spencer, 1961b; Gloor et al., 1S64; Gragg, 1965; Andersen, Lamo, 1967, 1969). Андерсен н Ломо по­казали, что при этих частотах многие клетки воспроизводят ТПСП, мембраны клеток гиперполяризуются и число отвечаю­щих клеток снижается. Оптимальный диапазон частот, по дан­ным разных авторов, варьирует значительно больше: от 8—15 гц (Andersen, Lomo, 1967; Lemo, 1971) до 40 гц ±10 гц (Spencer, Kandel, i96la; Gloor et al., 1964; Purpura et a!.. 1965; Lemo, 1968; Брагин, Виноградова, 1973). При этих частотах происхо­дит медленное подавление ТПСП и развиваются очень большие деполяризацйонные сдвиги (до 16 мв), расцениваемые как сум­мирующиеся ВПСП. При действии низких—средних оптимальных частот этот процесс развивается постепенно и может потребо­вать нескольких секунд стимуляции для своего выявления. Од­нако при чрезмерной длительности наносимого ритмического раздражения потенциация «драматически обрывается» (Ander­sen, Lemo, 1967). Развитие деполяризации на высоте частотной потенцнации связано с появлением множественных разрядов клеток, которые, таким образом, вовлекаются только при по­вторных нанесениях ритмических стимулов на соответствующие афферентные пути. Этот процесс сопровождается уменьшением и стабилизацией латентных периодов ответов клеток и возра­станием (на порядок) объема нейронной популяции, вовлекае­мой в ответ. Показателем последнего явления служит рост ам­плитуды «пика популяции», которая, согласно анализу, прове­денному Андерсоном и сотрудниками (Andersen et al., 1971a)» является мерой синхронной спайковой активности гомогенной популяции клеток. При частотах стимуляции, превышающих оптимум, возникает начальный залп клеток, после которого вся­кая их активность прекращается (Qloor et al., 1964; Andersen» Lomo, 1967; Bliss, Lemo, 1973).

Механизм потенцнации в гиппокампе не зависит от возраста­ния афферентного потока (Andersen, 1960b; Lemo, 1971fc), хотя Глур с сотрудниками (Gloor et al., 1964) и предполагал такой механизм. При анализе потенцнации гранулярных клеток в от­вет на стимуляцию перфорирующего пути Ломо (Lsmo, 1966, 1971b) отмечал нарастание крутизны переднего фронта ВПСП; при внеклеточной регистрации ЗПСП нейронной популяции от­мечалось значительное возрастание его амплитуды. На этом основании Ломо объяснял потенциацию обычными представле­ниями о повышенном выходе медиатора из пресинаптических окончаний. Однако уже в этих работах была показана возмож­ность потенцнации и без сопутствующего усиления вызываемых стимуляцией ВПСП, подтвержденная последующими опытами (Bliss, Gardner-Medwin, 1973; Bliss, Lemo, 1973). Поэтому были высказаны предположения относительно возможных изменений постсинаптических элементов (повышение чувствительности постсинаптической мембраны, снижение сопротивления стебель­ков шипиков или параллельное снятие тонических тормозных влияний с активируемой зоны).

По данным большинства авторов, повышение эффективности возбудительных синапсов на дендрнтах и пространственная суммация их влияний приводят к генерации распространяющихся дендритных спайков, вовлекающих в разряд соматиче­скую мембрану (Gloor et al, 1964; Purpura, Malliani 1966). Андерсен и Ломо (Andersen, Lomo, 1967) наблюдали отдельные случаи, когда стимуляция с частотой 1 гц вызывала ответ очень маленьким спайком без препотенциала, который они считают дендритным спайком. При увеличении частоты стимуляции до 10 гц та же клетка отвечала большим спайком с типичным АВ перегибом. Таким образом, суммация деполяризационных потен­циалов не только способствует генерации дендритного спайка, но, распространяясь злектротонически на сому нейрона, облег­чает возникновение АВ спайка. Эти явления, а также подавле­ние ТПСП (результат рефрактерности или чрезмерной деполя­ризации тормозных элементов) могли бы служить достаточным объяснением наблюдаемой потенциации.

Менее понятен механизм резкого прекращения ответа при превышении оптимума частоты (или длительности) стимуляции. Андерсен и Ломо (Andersen, L0mo, 1967) говорят о подавлении синаптической активности. Возможно, что в этом участвует вновь проявляющаяся суммация ТПСП, поскольку при интервалах между парными импульсами порядка 10 мсек дендритные ВПСП могут расти по амплитуде, а пик популяции подавляется в ре­зультате возникновения ТПСП на соме (Lemo, 1971b).

Явление посттетанической потенциации (ПТП) также выра­жено в гиппокампе. Уровень ПТП максимален сразу после на­несения ритмической стимуляции, а затем он снижается, снача­ла круто» позднее более медленно. Абсолютная длительность потенцированного состояния зависит от условий и параметров стимуляции, и, по данным разных авторов, полученных в острых опытах, варьирует от 10 сек (Gloor et al., 1964) до нескольких минут. Нанесение одиночного стимула, обычно вызывающего в пирамидах гиппокампа только мощный ТПСП, через 2 сек после ритмической стимуляции вызывает ВПСП и разряд пирамид. Уже через 4 сек такое же раздражение может вызвать только ТПСП; полное восстановление величины ТПСП происходит через 35 сек (Andersen, Lomo, 1967). Предварительная стиму­ляция в гиппокампе может вызвать усиление ответа (ВПСП и пика популяции) даже при использовании в качестве тестирую­щего стимула предельной интенсивности, т. е. такой, при кото­рой достигается максимальный ответ, не усиливающийся при дальнейшем повышении интенсивности стимуляции. Ломо (Lamo, 1971b) показал, что в зубчатой фасции пик популяции гранулярных клеток на максимальное раздражение перфори­рующего пути возрастает еще як 75%, если ему предшествует ритмическая стимуляция в той же точке. Максимальная ПТП достигается при тех же параметрах стимуляции, при которых лучше всего выражена частотная потенциация, однако, их ди­апазоны не совладеют. П7П может наблюдаться н после стиму­ляции высокими частотами, вызывающими полную блокаду частотной потенцнации (Gloor et a!., 1964; Bliss, Lemo, 1973). На фоне ПТП может наблюдаться усиление всех компонентов ответа клеток, включая и те, которые блокируются при опти­мальной частотной потенцнацин. Ряд авторов (Spencer, Kandel, 1961а; Gloor et al., 1964; Gragg, 1965) отмечал ПТП тормозных компонентов ответа.

В соответствии с общими правилами, потенциация в гиппокампе является гомосинаптической и обнаруживается только при стимуляции в той же точке, где был нанесен исходный сти­мул. Это особенно резко проявляется в связи с сегментарной организацией гиппокампа, препятствующей латеральному рас­пространению возбуждения {Lemo, 1966, 1:968; Bliss, Richards, »97I; Bliss, Gardner-Medwin, 1973).

При повторных нанесениях ритмической стимуляции вовле­чение гиппокампа в ответ происходит все раньше, а потенциро­ванное состояние сохраняется дольше. Андарсен и Лоно (An­dersen, Lomo, 1967) высказывали предположение, что это яв­ление можно рассматривать, как примитивное обучение. Так же как и Крэгг (Cragg, 1965), они считали, что относительно малая длительность (до нескольких минут) потенцнации в гиппокампе, выявленная в этих опытах, препятствует ее рассмотре­нию как основы пластических изменений высшего порядка. Ло Андерсен и Ломо полагали, что усиление этого эффекта при участии множественных нейронных цепей может снять это воз­ражение. Однако позднее было показано, что истинная длитель­ность сохранения потенцированного состояния, по крайней мере в некоторых синаптических системах гиппокампа, значительно больше. Нанесение нескольких серий импульсов (12—15 гц, 10—15 сек) на перфорирующий путь вызывает потенцнацию отве­та, продолжающуюся несколько часов (Lemo, 1S66, 1968; Bliss, Lemo, 1973). Повторение этих исследований на неанестезиро-ванных животных (кроликах) выявило потенциацию, которая сохранялась с незначительным декрементом более суток, но, по словам авторов, не бесконечно (Bliss, Gardner-Medwin, 1973). Аналогичная «хроническая» потенциация, нарастающая день ото дня и сохраняющаяся в течение нескольких дней, была об­наружена в пирамидах поля СА, гиппокампа при стимуляции зубчатой фасции (Брагин, 1973; Брагин, Виноградова, 1973).

Каково бы ей было функциональное значение этой особен­ности синаптических систем гиппокампа, несомненной является высокая интегративная способность его нейронов и возможность пластических перестроек их активности в зависимости от аффе­рентных влиянии. При этом существенно, что относительно не­большие сдвиги уровня или характера поступающей импульса-ции могут вызвать резкое изменение характера выходного сиг­нала пирамид. Чувствительность гиппокампа к узкой полосе действующих частот косвенно указывает на решающее значение точных временных характеристик приходящих импульсов для его нормальной интегративной деятельности.

### Анализ афферентных влияний

Мы не будем в этом разделе рассматривать детали ответов нейронов гиппокампа при стимуляции его связей. Как мы ука­зывали выше, общий тип ответа является относительно постоян­ным независимо от того, откуда он вызывается, хотя некоторые различия существуют. Так, Кандел и Спенсер (Kandel, Spencer, !961а) отмечали некоторое преобладание ВПСП в поле СА, гиппокампа при стимуляции субнкулюма и отчетливое преобла­дание ТПСП при стимуляции форннкса. Мы остановимся только на тех данных (полученных преимущественно при анализе по­тенциалов поля), которые- в силу ламинарной организации синаптических систем гиппокампа позволили уточнить или допол­нить морфологические представления о местах окончания его различных афферентных систем.

Наиболее ясные представления существуют относительно влияния -и организации кортикальных афферентов гиппокампа, возбуждаемых при прямой стимуляции волокон перфорирующе­го пути, энториналыюй коры или ее комиссуры — дорсального псалтерпума. Наиболее ранняя и высокоамплитудная негатив­ность при стимуляции перфорирующего пути возникает в обла­сти зубчатой фасции, где переключается основная часть этого пути. Максимум негативности и минимум латентного периода соответствуют средней трети дендритов гранулярных клеток (величина активной зоны — примерно 100 мк), где по морфоло­гическим данным расположены синапсы кортикальных аффе­рентов. Чрезвычайная склонность синапсов этого пути к потенциации и другие их характеристики описывались выше. Стиму­ляция вызывает разряд гранулярных клеток, который всегда возникает с задержкой 2—2,5 мсек (не менее 1,4 мсек) после начала ВПСП, что говорит о необходимости значительного на­растания возбуждения и пространственной суммации ВПСП на последовательно возбуждаемых дендритах гранулярной клетки для генерации ее спайка (Lemo, 1971b, Steward et at, 1973).

Возбуждение пирамид при стимуляции кортикального входа также требует суммации, что было обнаружено уже в работе Реншоу и сотрудников (Renshaw et al., 1940) и подтверждено другими авторами. Стимуляция вызывает раннюю негативность в области str. lacunosum-moleculare, частично захватывающую и str. radiatum (Gloor et ah, 1962; Sperti et al., 1968) и обуслав­ливаемую возбуждением прямых волокон перфорирующего пути, заканчивающегося в этой зоне (Andersen et ah, 1966c; Purpura et ah, 1966; Steward et ah, 1973). Однако способность этих ВПСП самостоятельно генерировать разряды пирамид даже в условиях максимальной потенциации некоторыми исследова­телями была поставлена под сомнение.

В отношении поля СА» этот вопрос не является принципиаль­ным, поскольку кортикальные влияния поступают на его пира­миды по мощной системе мшистых волокон, образующих активационные синапсы в непосредственной близости от тел пирамид. ВПСП при стимуляции зубчатой фасции возникают в этих пи­рамидах с латентным периодом 3—5 мсек, что зависит от мало­го диаметра мшистых волокон (скорость проведения 0,4 м/сек), причем генерация спайка, как и в самой зубчатой фасции, про­исходит со значительной задержкой относительно начала ВПСП. Ямомото (Yarnomoto, 1972) при внутриклеточном анализе отве­тов пирамид ка инкубированных срезах обнаружил, что 5% пи­рамид при стимуляции зубчатой фасцин дают разряды, ка 0,7 мсек предшествующие ВПСП. В связи с этим им было выска­зано предположение относительно возможности электрической связи в гигантских синапсах мшистых волокон на шипиках пи­рамид CAj. Однако обнаруженные в последнее время связи от ноля CAi к гранулярным клеткам {Gottlieb, Cowan, 1972b) по­зволяют объяснить это явление антидромным возбуждением пирамид.

Менее ясным является вопрос о возможности возбуждения пирамид поля СА1 под влиянием импульсов, поступающих через перфорирующий нуть. Андерсен с сотрудниками (Andersen, L0y-ning, 1962; Andersen et ah, :966c), работая на кроликах, выяви­ли максимум негативности на границе между str. lacunosum-moleculare и str. radiatum — в зоне окончаний коллатералей Шаффера, вблизи от зоны бифуркации апикальных дендритов. На большей глубине, в str. moleculare регистрируется более ранняя негативная волна, зависящая от ВПСП окончаний перфорирующего пути на терминалах апикальных дендритов. Од­нако генерации спайков в связнее этой волной в пирамидах СА1 не обнаруживается, разряды возникают только в связи с более поздней негативностью, возникающей при возбуждении колла­тералей Шаффера.

Таким образом, моносинаптнческая связь с терминалями дендритов не в состоянии возбудить пирамиды СА1 и это дости­гается через усиливающее трехеинаптическое звено, включаю­щее гранулы и пирамиды СА3. Негативность в области оконча­ний коллатералей Шаффера возникает всегда после разряда этих клеточных элементов, а ее латентный период растет по мере удаления от поля СА3. С тел пирамид, как и в других случаях, отводится при этом только ТПСП (Andersen, Lomo, I970). Значение дистальных кортикальных синапсов СА3, по мнению Андерсена, состоит в градуальной деполяризации мембраны тер­минален, повышающей вероятность разряда пирамид при вклю­чении коллатералей Шаффера.-

Эти факты в общем были подтверждены при аналогичном исследовании на морских свинках (Sperti et al., 1970a). Однако было высказано предположение, что в обычных условиях отве­дения синаптнческие явления на терминалях СА1 маскируются огромным полем, возникающим в зубчатой фасции, поскольку иногда разряды пирамид СА1 регистрировались одновременно с ответами гранулярных клеток. Для доказательства этого пред­положения производилось рассече'ние гиппокампа, отделявшее фасцию от поля CA3 н поле СА3 от поля СА1. При этом макси­мум негативности отчетливо выявлялся в молекулярном слое СА1. При потенцнацни вследствие ритмической стимуляции дор­сального псалтериума возникали разряды пирамид. В этой ра­боте было обнаружено также, что одиночный удар тока по дорсальному псалтериуму вызывает необычный ответ клеток экторинальной коры — повторные ритмические залпы,— что, по-видимому, объясняется существованием возвратных круго­вых связей (возможно, с включением клеток поля СА1). Эти повторные залпы рассматриваются как естественный источник потенциации влияний перфорирующего пути. Возбуждение кол­латералей Шаффера содействует эффектам, поддерживаемым активностью знторинальной коры (Sperti et al., 1970b).

В отличие от грызунов, возможность прямого запуска пира­мид поля С1, через кортикальный вход у кошек не вызывает сомнения (Gloor et al., 1962, 1963а; Purpura et al., 1966; Sperti et al., 1968, и др.). Возможно, что это различие является пока­зателем повышения функционального значения кортикального входа в процессе филогенетического развития. Правда, в послед­нее время появились данные и на крысах о регистрации у них спайков с латентными периодами 4—5 мсек в поле СА1 при сти­муляции перфорирующего пути. Эти спайки сохранялись при выключении обычного трехсинаптического пути (блокада си­напсов мшистых волокон при вдыхании H2S) (Segal, 1972). Грубость примененной методики (отведение множественной нейронной активности) заставляет отнестись к этому сообще­нию с некоторой осторожностью. Однако расхождение с клас­сическими данными может объясняться и тем, что только в этом случае исследование проводилось на неанестезированных жи­вотных в свободном поведении с полноценно функционирующей корой и гиппокампом.

В перечисленных опытах не было получено подтверждения существования альвеарного тракта Лоренте де Но, поскольку ВПСП при раздражении кортикального входа не выявились в слое базальных дендритов СА, (Sperti et al., 1968). Возможно, некоторые указания на его наличие были получены при отве­дении от поля СА, во время стимуляции неокортекса (Мс Кеп-zie. Smith, 1S70). Вызванный потенциал при этом не имел ла­минарных вариаций. Ответы клеток регистрировались очень редко, при этом вызываемые спайки были очень низкой ампли­туды и регистрировались в alveus, str. oriens и radiatum, т. е. не принадлежали пирамидным нейронам.

При отсечении кортикального входа (разрушение соответ­ствующего сектора субикулюма) существенных изменений спон­танной активности не наблюдалось (Шабан, 1970, 1971}. Не­сколько снижалось число спонтанно активных клеток, меньше нейронов отвечало на периферическое раздражение (седалищ­ного нерва), но тип реакции не менялся. Другие авторы отме­чали некоторое повышение числа тормозных реакций на сенсор­ные раздражители у неанестезировалных кроликов в этих условиях (Никитина и др., 1972). В этих случаях, однако, комнссуралькые связи были сохранными и могли участвовать в компенсации гомолатерального разрушения.

Значительно менее ясен характер влияний ретикуло-септальных афферентов, что соответствует противоречивости морфоло­гических данных о местах их окончаний в гиппокампе. Анализ имеющихся сведений затрудняется тем, что в большинстве ста­рых исследований влияний ретикуло-септальных афферентов на гиппокамп не указывается, от каких именно полей гиппокампа производилось отведение, а истинное положение может быть, как к в случае кортикальных афферентов, весьма различным для полей СА3 и CA1. Кроме того, при стимуляции септума и форнпкса очень сильны антидромные влияния, маскирующие со­ответствующие ортодромные эффекты.

Некоторые авторы утверждают, что при стимуляции септума или форникса максимальный ответ с наиболее коротким латент­ным периодом регистрируется в зубчатой фасцнн (Suler et ai., 1958; Euler, 1960; Euler, Green, 196СЬ; Andersen et al„ 1961a). Эйлер и Грин определили латентный период разряда гранул равным 1,5 мсек. По данным Андерсена с сотрудниками, ла­тентный период пика, соответствующего синхронному ответу гранул, равен 2—5 мсек (Andersen et ai., 1961a). Этот пик не обнаруживает потенциации и способен следовать за раздражи­телем до 100 гц, что может служить указанием на моносинаптическую природу связи. Однако Глур с сотрудниками (Gloor et al4 3962, 1963а) решительно отвергают возможность возбужде­ния гранулярных клеток при стимуляции септофимбриального входа; они утверждают, что ни в одном случае им не удалось наблюдать признаков активации гранул. Следует отметить, что в работе Андерсена с сотрудниками аналогичное возбуждение гранулярных клеток только с несколько меньшим латентным периодом возникало при стимуляции контралатерального поля СА1 гиппокампа, а более слабый ответ — при стимуляции гомолатерального поля СА3. Вполне возможно, что активация грану­лярных клеток возникала через комнссуральные связи при антидромном возбуждении контралатеральных пирамид СА3. Мощность комиссуральных афферентов фасцин, идущих от контралатерального поля СА3, и их окончание в непосредствен­ной близости от клеточных тел делают эту возможность вполне вероятной. Наличие возвратных коллатералей к фасцин от гомолатералькых пирамид поля СА3 также доказано.

Ответ, возникающий при ретикуло-сеитальной стимуляции в пирамидных нейронах, как и при раздражении кортикального входа, обычно вызывается только ритмическими импульсами с оптимальными частотами при достаточном уровне потенциации (Campbell, Sutin, 1954, 1959; Cragg, tfamlyn, 1957; Euleri Greerii 1960a, и др.). Данные о месте влияния афферентов на пирами­ды противоречивы. Высказывались предположения, что воздей­ствия при стимуляции септума осуществляются через синапсы аксосоматического типа (Euler, Green, 1960b), но это противо­речит морфологическим данным. Некоторые авторы считают, что при возбуждении в септуме, вызывающем тэта-волну, максимум негативности лежит в слое базальных дендрнтов с точкой ревер­сии под пирамидами и электроположительностью в апикальных дендритах (Campbell, Sutin, 1959; Серков, Макулькин, 1966; Gogolak et al., 1968; Fetsche et a)n 1968), что совпадает с местом наиболее концентрированного окончания соответствующих аф­ферентов, особенно в поле СА3. Другие авторы, напротив, утверж­дают, что максимум негативности соответствует глубокой (зона бифуркации) или более поверхностной части апикального ден­дрита (Green et al., 196C; Andersen et ah, 1961b; Green, Petsche, 1961; Green, 1932). Грин с сотрудниками (Green et al., I960), ре­гистрируя тэта-ритм гиппокампа, наблюдал максимальные по амплитуде тэта-волны в дистальной части апикальных дендритов. Высказывались предположения о наличии двух точек генерации в обеих дендритных зонах пирамид (Артеменко, 1970; Eidelberg, 1961), а также о возможности возникновения суммирующихся ТПСП в области апикальных дендритов при стимуляции фор-никса (Gogolak et al, 1968; Fujita, Nakamura, 1961).

Возможно, что перечисленные противоречия объясняются ре­гиональной дифференциацией гиппокампа, и преимущественный приход возбуждения к апикальным дендрнтам отмечается в тех работах, где отведение производилось в поле СА1 (Andersen et al., 1961a, 1962; Green, Petsche, 1961; Артеменко, 1970). Как указывает Андерсен и сотрудники (Andersen et al., 1961b), наблюдающееся влияние септума на пирамиды СА1 может быть непрямым и включать двухсинаптическую н даже трехсинаптическую цепь. Возможно, что в этом случае возбуждение пере­лается на поле СА, через а-ксонные коллатерали поля СА3. Это подтверждается данными Крэгга и Хэмлина (Cragg, Haralyn, 1957), показавшими, что при стимуляции септума первичный, т. е. коротколатенткый моносияаптическнй вызванный ответ регистрируется в поле CA3; в CA1 ответ возникает позже и более склонен к потенцнации, что указывает на его вторичную, мультисинаптнческую природу. Вероятно, что от этого зависел и ре­зультат, полученный Грантином и сотрудниками (Grantyn et al., 1970): при внеклеточном отведении ответов нейронов гипппокампа на стимуляцию ретикулярной формации в области поля СА4 отвечало 70% клеток, а в СА, — лишь 48%.

Стимуляция ретикуло-септального входа вызывает безуслов­ное доминирование мощных ТПСП, отводимых от тел пирамид (Euler, 1960; Enter, Green, I960; Kandel, Spencer, 1961b; Grantyn, Grantyn, 1972, и др.). Особенностью влияний этого входа являет­ся также появление ритмических колебаний мембранного потен­циала в ритме тэта (см. ниже). Это явление не наблюдается или возникает только в последействии при прямой стимуляции фор-никса или септума (Euler, Green, 1960; Andersen, Lcmo, 1970), но обнаруживается у значительного числа нейронов при стиму­ляции ретикулярной формации (Green et al., 1960; A. Grantyn, 197С; A. Grantyn, R. Grantyn, 1972, R. Grantyn et al, 1973) или при периферической сенсорной стимуляции, вызывающей выра­женный тэта-ритм (Артеменко, 1969; Шабан, 1971). Описанное явление зависит от дезорганизации стимуляцией пейсмекерного механизма септума в первом случае и его запуска — во втором. Применение антидромной стимуляции подтвердило, что септальные аффереиты (от медиального ядра) в основном идут к полям СА8\_4 (в составе fimbria), но не к полю CA1 (в составе форникса) (Be France et al., 1973a, с).

Сильное влияние ретикуло-септального входа на активность элементов гипппокампа a priori признается на основе его решаю­щего значения для суммарной электрической активности гнппо­кампа Прямая экспериментальная проверка значения этого вхо­да для нейронной активности гиппокампа дала исключительно противоречивые результаты. По данным 3. М. Шабана (1970, 1971), отсечение септума от гиппокампа в остром опыте сопро­вождается резким падением уровня нейронной активности. При этом нейроны перестают отвечать на периферическую стимуля­цию (седалищного нерва). В частности, исчезает ведущий тор-мозный тип ответа нейронов. Снижение спонтанной активности и реактивности к периферическим раздражителям особенно в по­ле САа было отмечено и в другой работе, но описывалось преоб­ладание тормозных ответов (Davidova et al., 1972).

В отличие от этого, в работе А. Грантина и соавторов (Gran­tyn et al., 1971) никаких существенных изменений активности нейронов гиппокампа после разрушения медиального и латераль­ного ядер септума не наблюдалось. Стимуляция ретикулярной формации продолжала вызывать ответы 44% клеток с нормаль­ными характеристиками и соотношением тормозных и активационных реакций. Существенных изменений характера спонтанной активности и реакций на сенсорные раздражители не было об­наружено и в работе, проведенной на неанестезированных жи­вотных при экстраклеточной регистрации (Никитина и др., 1972), При отведении множественной нейронной активности гиппокампа после разрушения септума описан парадоксальный факт — сокращение латентных периодов ответов на сенсорные раздра­жители и повышение реактивности (Hirsh, 1973), но анализ дан­ных, примененный в этой работе, вызывает ряд возражений.

В наших опытах при отсечении септума было отмечено зна­чительное снижение реактивности в тюле СА3, резкое удлинение латентных периодов (в 3 раза), укорочение тонических реакций и почти полное исчезновение тормозных ответов. В поле СА3 по­являлись реакции, подобные нормальным ответам нейронов по­ля СА1 (Бражник, Виноградова, 1974). Несмотря на противоре­чивость имеющихся данных, трудно представить, чтобы отсече­ние септума, вызывающее радикальные биохимические и сум­марные электрофизиологические изменения в гиппокампе {см. выше), не приводило к изменениям активности его нейронов.

Вопрос о конвергенции энторинальных и септальных афферентов на одних н тех же клетках гиппокампа также не решен окончательно. Зйлер и Грин (Euler, Green, 1960b), впервые изучившие это явление, обнаружили лишь единичные клетки, у ко­торых стимуляция обоих входов вызывала спайковые разряды типа следования за раздражителем. Это было подтверждено и последующими работами (Виноградова, Дудаева, 1972; Hang, Grantyn, 1973). Конвергенция тормозных эффектов, диффузной активации (или спайковых разрядов с одного входа и торможе­ния с другого), напротив, наблюдается весьма часто. Стимуля­ция знторннального входа может облегчать ответ пирамид на раздражение ретикулярной формации и септума (Andersen, Leyning, 1952; Дубровинская, 1972а, б) или блокировать его (Виноградова, Дудаева, 1972).

Мы не будем подробно останавливаться на анализе комиссуральных связей гиппокампа. Укажем только, что, по данным Андерсена (Andersen, 1960c), в СА, негативная волна, отражаю­щая ВПСП, при комиссуральной стимуляции ограничена в ос­новном базальными дендритами. В СА, при аналогичном виде раздражения негативность возникает в слое апикальных дендритов (Andersen, 1960c; Gessi et al., 1967) (и по современным морфологическим данным генерируется при участии гомолате-рального поля СА,, т. е. через коллатерали Шаффера).

### Тэта-ритм и нейроны гиппокампа

Теперь следует рассмотреть, каковы отношения нейронной активности гиппокампа и тэта-ритма, что происходит в этой структуре при общей реакции активации в мозге.

Существует широко распространенное представление о том, что все или большинство нейронов гиппокампа дают залпы раз­рядов в ритме тэта. Это утверждение часто используется при теоретических рассуждениях такого рода: поскольку известно, что нейроны гиппокампа разряжаются в ритме тэта, а при реак­ции активации частота тэта-ритма возрастает, то несомненно, что наличие тэта-ритма свидетельствует о повышенной активно­сти нейронов гиппокампа в этих состояниях (см., например: Gray, 1970; Ониани, 1972а, и др.).

Первые работы, в которых проводилось сопоставление кле­точной и суммарной активности гиппокампа (в острых опытах), давали основание для такой интерпретации, подчеркивая наличие ритмического членения повышенной активности нейронов гиппокампа в фоне и при действии сенсорных раздражителей. Ардуини и Помпеяно (Arduini, Pompeiano, 1954a, 1955), проводя опыты на кроликах cerveau isole, описывали клетки, разряжаю­щиеся на позитивной фазе волны тэта, причем число спайков на волну при действии обонятельного раздражителя повышалось до 15—30, а общая частота доходила до 250 в сек. Грин и Маш-не (Green, Machne, 1955} отмечали тот же феномен при действии зрительных раздражителей, и считали, что тормозные эффекты, наблюдавшиеся в их опытах, являются лишь следствием повреж­дения нейронов Маекава с сотрудниками (Maekawa et al., 1959) также в острых опытах наблюдали в поле СА4 кролика ме­нее однозначные нейронные эффекты при стимуляции ретихулярной формации, гипоталамуса, неспецифического таламуса и се­далищного нерва, но подчеркивали ритмическое усиление актив­ности, синхронное с разными фазами тэта-волн при этих воздей­ствиях. Перечисленные авторы отмечали, что многие нейроны отвечают диффузными эффектами, не коррелирующими с тэта-ритмом.

Позднее не было выявлено столь четкого и универсального ритмического членения нейронной активности гиппокампа и связи характера клеточных разрядов с наличием или отсут­ствием тэта-ритма в ЭЭГ. Активация или торможение клеточных разрядов наблюдались независимо от характера ЭЗГ.

Так, Гоголак с сотрудниками (Gogolak et al., 1967a) при слабой стимуляции ретикулярной формации, вызывающей тэта-ритм, 71% клеток гиппокампа тормозился; при сильной стимуляции ретикулярной формации или раздражения септума, подав­ляющем тэта-ритм, число тормозящихся нейронов дополнитель­но возрастало (82%). Таким образом, различные изменения ЭЗГ гиппокампа оказались связанными преимущественно с подавлением активности пирамид. В исследованиях Грантнна с сотруд­никами (Grantyn et al., 1969, 1970а, b) при стимуляции ретику­лярной формации среднего мозга и центрального серого вещест­ва зависимости между медленной и клеточной активностью гипппокампа также не было выявлено. Авторы отмечали более высо­кий процент активирующихся клеток, чем в опытах Гоголака (47%), но также указывали, что с усилением раздражения рети­кулярной формации число элементов с тормозными реакциями нарастает (Grantyn et al., 1970) Позднее была показана уни­версальность начальных ТПСП в нейронах пгппокампа при сти­муляции ретикулярной формации (R. Grantyn, A. Grantyn, 1972).

Грин на основании проведенных им обширных исследований с применением векторного метода анализа указывал, что корре­ляция тэта-ритма и разрядов в гиппокампе существует, но не является жесткой и постоянной (Green, 1960, 1962; Green et al., 1960, 1961; Green, Petsche, 1961). Пирамиды преимущественно разряжаются нерегулярно, с длительными вспышками и пауза­ми, так что устойчивого соответствия числа спайков или групп с числом тэта-волн нет, и несколько волн может приходиться на одну длинную группу разрядов или паузу (Green, Petsche, 1961, Green, 1962). Возникновение тэта-ритма вовсе не означает, что любая пирамида разряжается чаще; многие пирамиды при этом снижают активность (Green et al., 1960). Эзерин, вызывающий усиление тэта-ритма, повышает частоту разрядов пирамид, но амфетамин, также приводящий к появлению тэта-ритма, снижает частоту разрядов, и оба вещества снижают тенденцию клеток к групповым разрядам (Green et al., 1960; Petsche, 1965). Вместе с тем вероятность разрядов пирамид выше при определенном фазовом угле волны (выявляется при векторном анализе), хотя спайки могут возникать и в другие периоды (Green et al., I960; Green., 1962). Таким образом, существует повышенная вероят­ность приуроченности разряда пирамиды к определенной фазе тэта-волны, хотя это отнюдь не говорит о повышенной активно­сти пирамид в связи с наличием тэта-ритма.

В исследованиях В. М. Шабана (1969—1971) и Д. П. Арте-менко (1969, 1971, 1972) также отмечается тенденция пирамид разряжаться в зависимости от тэта-волны (при очень низком уровне спайковой активности). Разряды наблюдаются преиму­щественно во время положительной фазы тэта-волны (Артеменко, 1972). При этом сами пирамидные нейроны идентифицируют­ся как клетки, отвечающие длительным (до 10 сек) торможени­ем на стимуляцию седалищного нерва (вызывающую тэта-ритм).

Корреляционный анализ, проведенный современными мето­дами, подтвердил слабую выраженность связи спайковой и мед­ленной активности гиппокампа (Noda et al., 1969a, fa; Macadar et al, 1970; Roig et al., 1970; Morales et al., 1971). Констатация этого факта в силу сложившихся традиционных убеждений не­редко вызывала некоторые недоумения у исследователей. Нода и соавторы (Noda et al., 1969a) пишут: Одной из удивительных особенностей активности нейронов гиппокампа была нерегу­лярность разрядов» (стр. 219). Некоторые нейроны по данным обработки межспайковых интервалов, авто- и кросс-корреляционного анализа обнаружили ритмическое членение разрядов, но оно редко было четким. Ритмические разряды, синхронные с оп­ределенной фазой тэта-волны, были эфемерными к перекрыва­лись нерегулярной фоновой активностью. Авторы приходят к вы­воду, что регулярный ритм разрядов не существует ни во вре­менном, ни в пространственном распределении как выходной сигнал комплекса гиппокампальных клеток.

Макадар и соавторы (Macadar et al., 1970) отмечают тот же «поразительный факт, что лишь незначительное число гиппокам­пальных клеток имело синусоидальные автокореллограммы, вы­являющие ритмичность, хотя было изучено большое число ней­ронов» (стр. i445). В исследованиях Г. И. Шульгиной с соавто­рами (Шульгина и др., 1972; Шульгина, Кориневокий, 1973) обна­ружено, что при реакции активации с появлением тэта-ритма часть нейронов гиппокампа дает монотонный поток импульсации с исчезновением бимодального распределения интервалов, дру­гие, наоборот, начинают группировать активность в залпы, синхронные с тэта-ритмом, причем у разных нейронов разряды мо­гут происходить в разные моменты тэта-волны. Активность час­ти нейронов полностью или частично тормозилась при актива­ции ЗЭГ и сильно, хаотически учащалась в периоды покоя.

Некоторые авторы отмечали возрастание тормозных процес­сов и снижение эфферентного потока гиппокампа при актива­ции с появлением тэта-ритма (Purpura, 1S59; Klemm, 1970; Мо!-nar, 1973; Olds, Eibergen, 1S73; Ranck, 1Э73). Следует также вы­делить преобладание тонических тормозных реакций нейроно» гиппокампа (по крайней мере, в поле CAj) при действии новых сенсорных раздражителей (см. ниже), т. е. в условиях, вызываю­щих активацию с появлением тэта-ритма. Повышение уровня нейронной активности гиппокампа во время общей реакции активации описано лишь Нодой с соавторами (Noda etal., 1969b).

Данные о поведении гиппокампальных нейронов во время парадоксальной стадии сна, характеризующейся гиперсинхроннзированным тэта-ритмом, несколько более противоречивы. Минк и сотрудники (Mink et al., 1967) при отведении множественной активности нейронов у крыс отмечали постоянное и уникальное снижение активности всех зарегистрированных нейронов гиппо­кампа в этот период. Это было подтверждено исследованиями на кошках (Belugou et al., 1968), а также при отведении нейрон­ной активности в парадоксальном сне у человенка (Бехтерева, Смирнов, 1971; Моисеева и др., 1971). Однако в других опытах было обнаружено повышение активности (Noda et al., 1969a) ил?: дифференцированный эффект — снижение активности a CAi и ее повышение в СА, и зубчатой фасции (Olmstead et al., 1973)- Мольнар (Molnar, 1973) считает, что результаты Неды и сотруд­ников объясняются смешанным характером исследованной попу­ляции нейронов, в которую могли входить тормозные интерней­роны. Это согласуется с представлениями ряда авторов (Шабарк, 1969; Артеменко, 1971; Ranck, 1973), считающих клетки гипппокампа, активирующиеся при действии периферических раз­дражителей, тормозными интернейронами.

Рэнк (Ranck, 1973) рассматривает все гиппокампальные ней­роны с выраженной модуляцией активности по тэта-ритму как корзинчатые клетки, поскольку в его работе они не встречались в слое пирамид и гранул. Согласно его данным, лишь эти нейро­ны (составляющие значительно меньше 25% общего числа кле­ток) активнее разряжаются в состоянии парадоксального сна (и при ориентировочной активности с тэта-ритмом в бодрствова­нии). Основные клетки гиппокампа и зубчатой фасции при этом раздражаются наиболее редко. Ни в одной работе не отмечено увеличения числа клеток с тэта-разрядами или усиления выра­женности ритмического членения активности в парадоксальном сне с его гиперсинхронизированным тэта-ритмом.

На основе приведенных исследований прежде всего можно сделать вывод, что у большинства нейронов гиппокампа эффе­рентный поток не модулируется в прямой зависимости от тэта-ритма. Корреляция отнюдь не носит того очевидного, жестко де­терминированного характера, который свойственен отношениям разрядов нейронов септума и тэта-ритма гиппокампа (Petsche-et al.t 1962, 1S68; Gogolak et al., 1968; Macadar et al., 1970; Roig et al., 1970; Marales et al., 1971; Apostol, Creutzfeldt, 1974). Вто­рой вывод заключается в том, что появление тэта-ритма отнюдь не означает обязательного суммарного повышения активности нейронов гиппокампа, и, наоборот, может быть связано с ее то­ническим снижением.

Для объяснения генерации тэта-ритма в гиппокампе предла­гались различные механизмы. На основании предположения об-активационной природе аксодендритных синапсов ретикуло-се-тального пути в гиппокампе считали, что синхронные залпы, по­ступающие из септума, вызывают в гиппокампе ритмические ВПСП, распространяющиеся на сому клетки и вызывающие син­хронные разряды спайков. Объяснение подобного рода при внутриклеточном исследовании пирамид было использовано в-работе Фужиты и Сато (Fujita, Sato, 1964). Авторы утверждали, что в большинстве пирамид мембранный потенциал колеблется синхронно с тэта-ритмом, причем на каждой деполяризациокной фазе располагаются по 2—3 спайка. Стимуляция седалищного нерва, согласно их данным, вызывала учащение тэта-ритма и спайковой активности. Подавление-последней наблюдалось толь­ко при продлении стимуляции и объяснялось как следствие боль­шого деполяризационного сдвига с инактивацией спайков. Про­пускание через нейрон деполяризационного тока снижало амплитуду «внутриклеточного тэта-ритма», что позволяло рассматри­вать его как ВПСП. Отсюда следовал вывод, что тэта-ритм ЭЭГ генерируется самими пирамидами и состоит из синхронных ВПСП. Авторы допускали, однако, ограниченное участие ТПСП в этом процессе. Близкой точки зрения придерживались Эйлер и Грин (Euler, I960; Euier, Green, 1960a; Green et al., I960, 1961; Green, 1962, и др.), считавшие, что ритмические влияния септального входа имеют двойственную, актив ационно-тормозную природу. Ведущим они также считали процесс суммации ВПСП, приводящий к ритмическим процессам инактивации, за которы­ми следуют гиперполяризационные процессы.

Андерсен и Экклз, описавшие систему возвратного торможе­ния в гиппокампе (Andersen et al., 1963a, b, 1964a, b), основным механизмом возникновения тэта-ритма считали возвратные ТПСП на соме пирамид, приводящие к ритмическому членению сплошного потока активности (Hccles, 1964, 1969). Средняя дли­тельность ТПСП в пирамидах (150—300 мсек) приблизительно коррелирует с частотой тэта-волн. К этому же выводу пришли Спенсер и Кандел, считавшие, что тэта-ритм может зависеть от ТПСП сомы с поздними возбудительными компонентами, синхронно возникающими в группе клеток, объединенных возврат­ными коллатералями (Spencer, Kandel, 1961а). Д. П. Артеменко (1972) рассматривает синхронные с тэта-волнами колебания мембранного потенциала пирамидных нейронов как гиперполя-ризациоиные сдвиги, обусловливаемые возвратными ТПСП. Стимуляция седалищного нерва в его опытах в отличие от дан­ных Фужнты вызывала длительный гиперполяризационный сдвиг, на фоне которого фазные колебания мембранного потен­циала сглаживались. Разряды пирамид подавлены во время ак­тивной, отрицательной фазы тэта-ритма.

Универсальность тормозного влияния ретикуло-септальногс входа на пирамиды гиппокампа и осциллирующие в ритме тэта-ТПСП были выявлены и в работах других авторов (Purpura et al., 1968; Thomson, 1969; Grantyn, 1970; R. Grantyn, A. Grantyn, 1972, 1973). При стимуляции ретикулярной формации наблюда­лись начальные ТПСП, возникавшие с латентным периодом 10— 20 мсек у большинства клеток полей САа-« (84%); у части этих клеток (62%) ТПСП сменялись поздними периодическими или одиночными ВПСП с латентными периодами 20—120 мсек (до 320 мсек) (R. Grantyn, A. Grantyn, 1973). Таким образом, дан­ные внутриклеточных исследований позволяют рассматривать тэта-ритм как тормозный ограничитель активации от ретикуляр­ной формации (Gloor, 1961). К этому же выводу приходит и .Д. П. Артеменко (1972), говорящий о преимущественно тормоз­ном влиянии септума на импульсацию, выходящую из гиппокам­па. Напомним также приводившиеся выше данные об отсутствии активных ответов пирамид при частотах стимуляции ниже 10 га л о наблюдающейся в stom случае в большинстве гиппокампальных нейронов суммации ТПСП (Andersen, Lamo, I967). Субопткмальная полоса частот стимуляции входов гиппокампа, вызы­вающая торможение, практически соответствует диапазону ча­стот тэта-ритма (3—9 гц), и вряд ли это совпадение случайно.

Следует заметить, однако, что предложенный Андерсеном и Зкклсом механизм генерации тэта-ритма при участии системы возвратного торможения был бы необходим в том случае, если бы к гиппокампу приходил равномерный, неквантованный поток возбуждения. Именно такая ситуация имеется в септуме, полу­чающем сплошной поток импульсации со стороны ретикулярной формации и преобразующем его в ритмическую залповую ак­тивность. Допущение механизма возвратного торможения для объяснения генерации эфферентного сигнала нейронов септума вполне оправдано {Tombol, Petsche, 1969). Входной сигнал гиппокампа уже имеет ритмическую природу. По существу гипоте­за Андерсена—Экклса предполагает внутригиппокампальное про­исхождение тзта-ритма, хотя необходимость связей с септумом для его поддержания известна, а система возвратного торможе­ния в гиппокампе продолжает функционировать я после разры­ва этих связей.

К окончательному решению вопроса в настоящее время труд­но прийти, но, по-видимому, септальный вход в гиппокамп имеет либо чисто тормозной характер (заканчиваясь только на тормоз­ных нейронах в разных слоях гиппокампа), либо двойственную природу, частично воздействуя непосредственно на дендрнты пи­рамид (возбудительные синапсы). По-видимому, возникающие при возбужденяи ретикулярной формации ранние ТПСП в гип­покампе можно интерпретировать как начальную генерализован­ную остановку активности пирамид, являющуюся предпосылкой для перестройки их работы и синхронизации сигналов. Позднее возбуждение ограниченной части пирамид может возникать под влиянием других афферентных источников (энторинальный. вход). Иная возможность — нарастание дендритных ВПСП ретикуло-септального происхождения при дальнейшей ритмиче­ской бомбардировке, в результате чего у части пирамид возбуж­дение может распространяться на сому клеток, преодолевая тор­можение. Возникающие при этом возвратные тормозные влия­ния с латеральным распространением будут поддерживать по­ниженный уровень активности большинства других пирамид.

Таким образом, тэта-ритм электрогиппокампограммы пред­ставляет результат синхронного суммирования сннаптических потенциалов септальнсго происхождения — преимущественно-тормозных в клеточных слоях, и, возможно, возбудительных в дендритных слоях.

\* \* \*

**Анализ активности нейронов гиппокампа позволяет сделать ряд заключений, важных для оценки функций гиппокампа в целом**.

1. Пирамидные клетки гиппокамла являются сложными кор­реляционными нейронами с широкой способностью к интеграции различных влияний. Наличие дополнительных триггерных зон повышает эффективность влияний, приходящих на отдаленные дендритные терминали и вместе с тем допускает относительно ав­тономное управление сигналами, приходящими на пространст­венно разграниченные части клетки.

2. Тормозные явления в гипппокампе носят универсальный ха­рактер. Это может свидетельствовать о высокой дискретности процессов возбуждения в гипппокампе, которые всегда осущест­вляются на фоне снижения активности большинства клеток. Тор­можение может иметь возвратную, латеральную и афферентную природу.

3. Для нейронов гипппокампа характерна выраженность про­цессов суммации и потенциации. Это указывает на особое зна­чение повторяющихся воздействий для клеток этой структуры.

4. Ритмическая стимуляция активна лишь в строго ограни­ченной, узкой и относительно низкой полосе частот {частотная потенциация). Сравнительно небольшие сдвиги частоты поступающей импульсации могут вызвать резкое изменение характе­ра выходного сигнала пирамид. Косвенно чувствительность гиппокампа к узкой полосе частот указывает «а значение точных временных характеристик приходящих импульсов для его ра­боты.

5. Посттетаническая потенциация отличается необычайной длительностью, измеряемой часами и десятками часов. Она мо­жет лежать в основе участия гиппокампа в длительных следо­вых явлениях й процессах регистрации информации.

6. Нейрофизиологические данные подтверждают основные морфологические представления о дифференцированном харак­тере афферентных связей к различным дендритным слоям и по­лям гиппокампа.

7. Тэта-ритм имеет экстрагиппокампальное происхождение и складывается из синаптических потенциалов (преимущественно, тормозных, но, возможно, также и возбудительных), генерируе­мых ритмическими залпами активности нейронов септума. Пред­положительно он синхронизирует момент перестройки активно­сти различных пирамид при поступлении сигнала и модулирует возбудимость их дендритной системы.

8. Тэта-ритм не модулирует непосредственно эфферентного сигнала гиштокампа—-связь является слабой» вероятностной, а не жестко детерминированной, как связь тэта-ритма и выходно­го сигнала нейронов септума.

9. Суммарный эфферентный поток гиппокампа (а следова­тельно, и его общие регуляторные влияния на неспецифические структуры) в период наличия тэта-ритма, по-видимому, снижа­ется. Однако на общем тормозном фоне возможно дифференци­рованное возбуждение части пирамид — дискретное во времени и ограниченное в пространстве.

## Глава 12 РЕАКЦИИ НЕЙРОНОВ ГИППОКАМПА ПРИ ДЕЙСТВИИ СЕНСОРНЫХ РАЗДРАЖИТЕЛЕЙ И ОБУЧЕНИИ

-

Для полного представления о характере активности нейронов гиппокампа мы кратко остановимся на данных внеклеточных ис­следований. Ценность этих данных заключается, в первую оче­редь, в том, что за немногими исключениями они получены в условиях хронических экспериментов. Современные методы ис­следования позволяют регистрировать одиночную и множествен­ную нейронную активность при нежесткой фиксации ненаркотизированного животного или в свободном поведении. Эти работы дают возможность оценить нормальный прием и переработку информации нейронами гиппокампа, динамику этих процессов при угашении ориентировочных реакций, выработке условных рефлексов и т. п., и уточнить представления о функциях гиппо­кампа.

Мы не будем в этом разделе подробно останавливаться на собственных данных и коснемся их лишь в той мере, в какой они согласуются с данными других авторов или противоречат им.

### Тип ответов на сенсорные раздражители

Исследования последних лет показали, что характер нейрон­ных реакций гиппокампа следует рассматривать дифференциро­ванно для различных его полей, поскольку между ними сущест­вуют принципиальные различия, коррелирующие с особенностя­ми их афферентации.

Наиболее хорошо изучены особенности нейронов regio inferi­or гиппокампа. У млекопитающих спонтанная активность этих нейронов относительно высока—15—35 в сек (до 70—80 в сек и бо­лее). Реакции этих нейронов наблюдались при действии раздра­жителей всех модальностей — слуховых, зрительных, тактильных (Green, Machne, 1955; Виноградова, 1965; Артеменко, Шабан, 1Э70; Дубровинская, 1970; Brown, Buchwald, 1973, и др.), обоня­тельных (Arduini, Pompeiano, 1955; Yokota et al, 1967), болевых (Копытова, Куликова, 1970; Шляфер, 1970), интероцептнвных (Davidova et al., 1972) и др. В первом исследования Грина и Машне (Green, Machne, 1955) не было обнаружено мультимодальной конвергенции ка одном нейроне. Авторы утверждали, что конвергенция модальностей в поле СА4 гиппокампа достига­ется за счет перемешивания клеток, принимающих разные изоли­рованные модальности. В дальнейшем это не подтвердилось, и большинство авторов указывает наличие широкой мультимодальной конвергенции на одиночных элементах полей CAj\_4, хо­тя наряду с такимн клетками могут встречаться нейроны с более ограниченным диапазоном конвергенции и даже с ответами толь­ко на один из опробованных видов стимуляции.

В целом структура очень реактивна, в ней отвечает до 80— '95% нейронов, а при учете некоторых специфических особенно­стей динамики нейронов гиппокампа (см. ниже) можно выявить почти стопроцентную реактивность {Бражник, Виноградова, 1973). Реактивность к раздражителям разных модальностей не одинакова и обычно пропорциональна их способности вызывать общую реакцию активации (например, кожные н звуковые сти­мулы чаще вызывают ответы, чем слабые световые раздражите­ли. С этим же может быть связана более сильная реактивность к значимым раздражителям по сравнению с «индифферентными» (крик об опасности и звуковые тоны в опытах на курах (Шля-фер и Александрова, 1973). Поэтому отмечающиеся различия модальной конвергенции также могут зависеть от динамических свойств нейронов и их функционального состояния, хотя, конеч­но, нельзя отрицать к возможности различия афферентации раз­ных нейронов (A. Grantyn, R, Grantyn, 1971).

Мультимодальная конвергенция на нейронах гиппокампа от­мечена уже у низших позвоночных — рептилий (Гусельникова, Гусельников, 1963; Гусельников, 1965; Пивоваров, Трепаков, 1972), а также у птиц (Шляфер и др., 1971), У млекопитающих (грызунов) уровень конвергенции очень высок, мультимодаль-ные клетки полей СА3\_4 составляют 85—90%. В ряде исследова­ний ответы клеток гиппокампа на сенсорные раздражители не были обнаружены (Creutzfeldt et al., 1963; Cuenod et al.( 1965), на основании чего авторы отрицали и наличие афферентной конвергенции в гиппокампе. Эти результаты, по-видимому, объясня­ются тем, что опыты проводились под наркозом. Однако в иссле­дованиях Мак Лина с сотрудниками (Мс Lean et at., 1968), про­веденных на бодрствующих обезьянах, также не было обнаруже­но ответов нейронов гиппокампа на вспышки. Этот факт нахо­дится в резком противоречии ее всеми остальными эксперимен­тальными данными, особенно если учесть развитие гиппокамповой формации в филогенезе и повышение роли зрительной аффе­рентации у приматов. Возможно, он объясняется неадекватно­стью примененных стимулов и методическими особенностями исследования (усреднение при очень большом числе повторений применяемых стимулов).

Возникающие в ответ на сенсорные раздражители реакции имеют большие латентные периоды: ОТ 50—70 до 250—53G ксех {Виноградова, 1965; Артеменко, Шабан, 1Э70; Копытова, Кули­кова, 1970). В отдельных случаях они могут быть еще больше, особенно в вентральном гиппокампе, где достигают 600— 120Э мсек (Семенова, Виноградова, 1970). Сами реакции имеют также длительный, тонический, бесструктурный характер и мо­гут длиться до 10—15 сек (Виноградова, 1970; Дубровинская,. 1970; Копытова, Куликова, 1970; Шляфер, 1970; Шульгина, Корнневский, 1973). В связи с этим реакции не воспроизводятся: даже при относительно низкой частоте нанесения раздражителя (0,4—0,3 гц); для их полного выявления нужны интервалы не менее 10—30 сек (Green, Machne, 1955; Шляфер, 1970, и др.). Однако вряд ли следует оценивать этот факт как показатель бо­лее низкой функциональной подвижности нейронов гиппокампа по сравнению с неокортексом (Шляфер, 1Э70; Шляфер, Яковле­ва, 1970), поскольку указанная особенность может зависеть от значительно более мультисинаптического пути передачи сенсор­ной информации, чем для первичных областей неокортекса, а также от своеобразия функций нейронов гиппокампа, обладаю­щих длительными следовыми эффектами.

Наблюдающиеся тонические реакции могут быть тормозными или активацнонными. В первом исследовании сенсорных реакций нейронов гиппокампа (поля CА2-СА3) (Green, Machne, 1955) был сделан вывод, что тормозные эффекты не свойственны нор­мальному функционированию нейронов гиппокампа и зависят от повреждения клетки. В дальнейшем выяснилось стойкое числен­ное преобладание тонических тормозных эффектов над актива­цнонными при действии сенсорных раздражителей (Виноградо­ва, 1965; Дубровинская, 1970; Попова, шляфер, 1968; Копытова, Куликова, 1970). Преобладание тормозных элементов над актн-вационными, по данным разных авторов, составляет от 1,5:1 до. 3:;.

Некоторое преобладание активационных реакций над тор­мозными было показано только в однойработе для нейронов по­ля CAt (Копытова, Зоголепова, 1972). Преобладание тормозных. реакций постепенно устанавливается в онтогенезе как и тониче­ская форма торможения (Дубровинская, 1969, 1970).

Характер и знак реакций для каждой клетки обычно постоя­нен независимо от качества действующего сенсорного сигнала. Таким образом, реакции нейронов поля СА3 в основном являют­ся мульти модальным и, диффузно-тоническими, не зависящими от качества сигнала, с преобладанием тормозных эффектов.

Существенно иная ситуация наблюдается в поле CA1. Число унимодальных нейронов здесь выше, а клетки, отвечающие на две или более модальностей, часто реагируют на них ответами, разного знака или характера в зависимости от качества дейст­вующего сигнала. Часть клеток и здесь обладает типом реакции, описанным выше, но ряд нейронов (40—50%) дает на раздражители ответы четкого фазического типа (т. е. равные сигналу по длительности) или «специфические» ответы с паттерном. От­веты последнего типа, состоящие из постоянно чередующихся возбудительных и тормозных фаз, воспроизводятся при повторении раздражителя, как в специфических сенсорных системах, изме­няясь при изменении параметров действующего сигнала (Вино­градова, Дудаева, 1971; Дубровинская, 1971, 1Э72в; Никитина и др., 1973; Lidsky et al., 1974a). По-видимому, в этом же поле были обнаружены клетки, избирательно реагирующие на неко­торые комплексные пространственные раздражители (O'Keefe, Dostrovsky, 197I). Число специфических элементов в поле CA1 кролика растет в онтогенезе, так что они практически отсутству­ют у животных в возрасте 8—15 дней и составляют 48% в 25 дней (взрослые животные) (Дубровинская, 1972b). Таким об­разом, в поле СА1 реакции клеток более избирательны, зависят от физических характеристик раздражителей и сохраняют на вы­ходе специфический код раздражителя.

Были сделаны попытки выяснить действие на нейроны гиппокампа не только «индифферентных» сенсорных раздражите­лей, но и биологически значимых воздействий (пища, вода, боль). В работе, проведенной на макаках, исследовалось действие пи­щевого и болевого подкрепления на нейроны, ряда лимбических структур. Реакции нейронов гиппокампа наблюдались относи­тельно редко и обычно выражались в одинаковом повышении или снижении активности клеток на оба раздражителя. Лишь в исключительных случаях клетки отвечали торможением на один раздражитель и активацией на другой. В амигдале таких диф­ференцированно отвечающих клеток было больше, и авторы при­шли к выводу, что именно она играет ведущую роль в идентифи­кации подкрепления (Fuster, Uyeda, 1971).

В другой работе, проведенной на крысах, исследовалось влия­ние пищи и воды на клеточную активность разных структур. Хо­тя авторы подчеркивают низкую реактивность гиппокампа к примененным раздражителям, они отметили значительное число клеток, дифференцированно отвечающих на примененные виды подкрепления (активация при действии одного и торможение при действии другого). Однако эти реакции могли исчезать или меняться на обратные (Olds, Hirano, 1969). В обеих последних работах не указано поле, от которого производилось отведение в гиппокампе. В целом вполне возможно, что в поле СА1 где ре­акции на сенсорные модальности носят дифференцированный характер, таковы же ответы и на перечисленные биологически значимые раздражители. Это предположение подтверждается более поздней работой тех же авторов (Segal et al., 1972), не обнаруживших противоположных реакций в поле CA3 при смене позитивно подкрепляющего стимула негативным. Ответы разных знаков при этом были обнаружены у нейронов зубчатой фасции, которая, как и поле СА1 обладает более специфическими фор­мами кодирования приходящей к ней информации. Аналогичные результаты — однотипные ответы аейронов СА1-4 и ограниченное число клеток с реакциями разного знака в фасции и CA1— были обнаружены при позитивной и негативной электрической стимуляции мозга (Sinnamon, Schwartzbaum, 1Э73).

### Динамика нейронных реакций и ориентировочный рефлекс

Наиболее своеобразной чертой описанных выше нейронных реакций гиппокампа, особенно тонических эффектов в поле СА1 является их чрезвычайная динамичность. Уже при изучении электрической активности гиппокампа при макроотведении бы­ло отмечено значение элемента новизны, неожиданности, удивле­ния (Vigouraux, 1959; Gloor, 1961; Passouant, Cadilihac, 1962b, и ми. др.)- Аналогичным образом при исследовании нейронной активности гиппокампа было показано решающее значение но­визны раздражителя для возникновения реакций. При повторе­нии раздражителя в постоянных условиях происходит граду­альное угашение эффекта в форме постепенного укорочения то­нических реакций до нуля. Этот процесс в среднем требует 8—15 применений раздражителя, иногда (при самых первых сериях или при значительной физиологической силе раздражителя) до 20—35 применений. Изменение сигнала по какому-либо парамет­ру (в том числе, ослабление или укорочение раздражителя, из­менение ритма его следования и т. п.) приводит к четкому эф­фекту растормаживания с восстановлением первоначального эффекта (Виноградова, 1965; 1970; Дубровинская, 1970; Котляр, 1970; Семенова, Виноградова, 1970; Шляфер, 1972; Шульгина, Кориневский, 1973).

Угасание нейронных реакций гиппокампа коррелирует с угашением различных компонентов ориентировочного рефлекса (ды­хательных, электроэнцефалографических} (Дубровинская, 1969; Шляфер, 1972; Lidsky et al., 1974b). H. В. Дубровинской (1Э69, ?S70, 1972в) было показано отсутствие выраженного угашення нейронных реакций гиппокампа на сенсорные раздражители у новорожденных крольчат. Иногда у них наблюдалось волнооб­разное снижение ответов, но изменение раздражителя не приво­дило к восстановлению реакции, что автор связывает с недораз­витием аппарата сравнения раздражителя со следами. Появле­ние угашения реакций нейронов гиппокампа в онтогенезе кор­релирует с появлением тэта-ритма в электроэнцефалограмме (18—21-й день) и специализированной (недиффузкой) формой проявления ориентировочного рефлекса в поведении.

Угашение реакций при повторении раздражителя в гиппокампе представляет собою настолько универсальный и быстро развивающийся процесс, что следует подчеркнуть абсолютное несоответствие истине данных Олдса с сотрудниками (Olds et al., 196S, 1972; Hiranc et al., 1370; Segal, Olds, 1972) относитель­но слабой реактивности нейронов гипппокампа к неподкрепляемым раздражителям и отсутствия в нем декрементных процессе» при их повторении. Это утверждение является следствием ряда методических ошибок, усреднения активности нейронов гипппокампа за очень большое числе повторений раздражителя (90-— 3001}, усреднения в едином блоке ответов разных нейронов (нивеллировка активационных и тормозных реакций) н выбора слишком короткого интервала анализа (80—300 мсек в начале действия раздражителя, что для гиппокампа равно длительности латентных периодов). Правда, авторы сами признают «относи­тельную нечувствительность примененного метода к изменениям клеточной активности в форме ответа на новый раздражитель, если она быстро угасает» (Segal, Olds, 1972, стр. 6S3).

Анализ входного и выходного сигналов нейронов поля СА3, а также динамических изменений их реакций позволил утверж­дать, что эти нейроны имеют существенное значение для осуще­ствления и угашения ориентировочной реакции на новизну раз­дражителя (Виноградова, 1365, 1970; Vinogradova, 1970; Вино­градова и др., 1972). На этом основании было выдвинуто и пред­положение об осуществлении полем СА3 функции компарации действующего раздражителя с соответствующими следами. Это предположение было поддержано н другими исследованиям» (Дубровинская, 1972а, б; Никитина и др., 1972). Угасание ответ­ных реакций наблюдается и в поле CA1 гиппокампа, не имеет там таких универсальных характеристик. Некоторые нейроны со специфическим типом ответа в этом поле обнаруживают лишь частичную редукцию реакций, хотя в отдельных случаях наблю­дается полнее исчезновение эффектов при повторении раздражи­теля. Однако в этом поле выражен другой пластический фено­мен—в отличие от поля СА3, в поле СА1 максимально выражен­ные реакций возникают не с первого применения раздражителя, а формируются и стабилизируются с некоторым запозданием (к 2—6-му повторению сигнала) (Виноградова,. Дудаева, 1971; Дубровинская, 1971). Таким образом, к динамике, развивающей­ся по типу ориентировочного рефлекса, свойственной полю СА3, в поле СА1 добавляются дополнительные факторы, связанные с формированием ответов и аналитической обработкой информа­ции.

### Формкрование временных связей

Пластические изменения в нейронах гиппокампа могут быть связаны не только с безусловным ориентировочным рефлексом на новый раздражитель, но и с ориентировочным рефлексом на сигнальный раздражитель при выработке временной связи к, возможно, с другими формами условк-орефлекторных эффек­тов.

Первой формой условно рефлекторного воспроизведения ре­акций нейронов гиппокампа, выявленной в эксперименте, были зкстраполяционные реакции на время, возникающие при ритми­ческой подаче сенсорного раздражителя. Включение сигнала с частотой 0,3—0,1 гц вызывает появление реакций (тормозной или активационной) перед моментом нанесения следующего раз­дражителя. Формирование этого процесса, рассматриваемого как условный рефлекс на время, происходит очень быстро — часто после 3—5 повторений раздражителя (2—4 равных интервала) {Виноградова, 1965, 1970; Котляр, 1969; Копытова, Куликова, 1970, 1971; Дубровина, 1974). Ф. В. Копытовой и Л. К. Кулико­вой (1970, 1971) условный рефлекс на время проверялся при осо­бой форме постановке опыта — ритмической подаче (каждые З0 сек) сочетания серии щелчков с электрокожным раздражени­ем. Условный рефлекс на время и в этих опытах наблюдался по­сле 2—10 сочетаний, мог проявляться у нейронов как с активационным, так н с тормозным типом ответа (чаще с последним, поскольку число таких нейронов исходно больше), постепенно усиливался при дальнейших сочетаниях и мог воспроизводиться несколько раз при пропусках сочетания.

Условные рефлексы на время проявлялись у 50—60% нейро­нов, но при проведении исследований на одном и том же живот­ном, число клеток, участвующих в условном рефлексе на время, снижалось (Копытова, Куликова, 1970). Последний факт имеет существенное значение и проявляется при выработке других форм условных рефлексов. Ряд авторов делает выводы о спе­циальном значении для работы нейронов гиппокампа биологиче­ского механизма отсчета времени (Виноградова, 1970; Копытова, Куликова, 1970; Шульгина, Корииевский, 1973). Во всяком слу­чае экстраполяция в гиппокампе безусловно возникает чрезвы­чайно быстро, и в этом отношении он значительно отличается от других структур (Котляр, 1969). Однако в этой структуре на­блюдали и иные формы условных рефлексов.

В работах Буреша, Бурешовой и сотрудников была сделана попытка выработки «локального» условного рефлекса в гиппо­кампе и других структурах при подкреплении звукового или кож­ного раздражителя анодной поляризацией нейрона через запи­сывающий электрод или выведением из него глутамата (BureS, Buresova, 196?; Gerbrandt et a!., 1968, 1970). Условные реакции при такой модификации методики отмечались а небольшом чис­ле гкппокампалькых нейронов (12—17%), хотя относительно это число было больше, чем в ретикулярной формации (8—12%). Ответ возникал после 10—20 сочетаний, но потом мог исчезать несмотря на продолжающееся подкрепление.

Б. И. Котляр (1969) получал условные ответы в гиппокампе при сочетании двух сенсорных раздражителей, первый из кото­рых до сочетания не вызывал ответной реакции клетки. И в этом случае условный ответ возникал на 6—10-е сочетание, затем усиливался, но после нескольких десятков сочетаний становился весьма нерегулярным и мог исчезать. Параллельное исчезнове­ние тэта-ритма и реакций клеток гиппокампа наблюдалось и при упрочении оперантных условных пищевых рефлексов у крыс (подкрепление давалось после 50 нажимов на рычаг) (Feder, Ranck, I973). При выработке классических условных рефлексов у кроликов (сочетание света или звука с электрокожным подкре­плением) наблюдались перестройки активности клеток гиппо­кампа («упорядочение», появление равномерности разрядов или ритмического членения на частоте тэта-ритма), аналогичные тем, которые возникали при реакции общей активации (Шульги­на и др., 1972; Шульгина, Кориневский, 1973).

Исследование активности нейронов гиппокампа (в основном при хроническом отведении множественной нейронной активно­сти) в ситуации выработки сложных классических и инструмен­тальных условных рефлексов проводилось рядом американских авторов. Однако свойственное бнхевиористическому подходу стремление к массовому статистическому усреднению данных оказалось чрезвычайно неблагоприятным для исследования именно этой, необычайно пластичной, стремительно перестраи­вающейся структуры. Примененные методы в ряде случаев не учитывали хорошо известные поведенческие данные о различном значении гиппокампа на разных этапах выработки навыка.

Так, в ряде исследований сначала осуществлялась выработ­ка и укрепление условного рефлекса до очень высокого крите­рия— 80—90% и только после этого производилась операция и начиналась запись нейронных реакций (John, Morgades, 1969; Fuster, Uyeda, 1971), В опытах Фустера и Уеды на обезьянах предварительное обучение (нажим на один рычаг при появлении горизонтальной линии для получения пищевого подкрепления и нажим на другой рычаг при появлении .вертикальной линии для выключения тока) занимало от 4 до 9 месяцев. В обеих работах, несмотря на сложную и трудоемкую работу, полученные резуль­таты оказались ничтожными; в частности, Фустер, сравнивая нейроны гиппокампа обученных и необученных (но получавших те же раздражители) животных, отметил несколько большую реактивность нейронов гиппокампа (и других структур) у пер­вых. Самые интересные к безусловно обеспечиваемые гиппокампом начальные стадии обучения при такой постановке опытов полностью ускользали от внимания экспериментаторов.

Эти же недостатки свойственны исследованиям Олдса с со­трудниками, на что мы частично ^указывали выше. В этих работах были применены два метода выработки условных рефлексов на пищевом подкреплении. Первоначально крыс обучали при дей­ствии тона, нажав на педаль, оставаться неподвижными в течение 1 сек, после чего следовало пищевое подкрепление; этот ме­тод был введен для устранения двигательных артефактов (Olds et al., 1969; Olds, Hirano, 1969; Hirano et al., 1Э70). Эти опыты по описанию авторов, шли «день и ночь», в течение 7 суток, при­чем животное получало в среднем одно раздражение каждые 4 мин. До начала выработки давалось по 300—500 изолирован­ных применений всех раздражителей для «проверки на привыка­ние и псевдовыработку условного рефлекса». Усреднялись резуль­таты последних 50 проб до и последних 50 проб после выработки, анализировали первые 300 мсек действия условного раздражи­теля и последние 500 мсек перед подачей подкрепления. Было от­мечено увеличение числа отвечающих нейронов гиппокампа при сочетании раздражителей в первые 300 мсек действия тона. Со­гласно утверждению авторов, реакции были максимальны впер­вые 100 мсек, а через 100—200 мсек ответ прекращался. Это утверждение чрезвычайно странно, если учесть сказанное выше о типах реакций гиппокампа и их латентных периодах. Авторы не обнаружили аналогичного повышения активности перед под­креплением — скорее, как онн пишут, наблюдалось легкое сниже­ние активности (Olds, Hirano, 1969).

В дальнейшем одновременно вырабатывалась и дифференци-ровка на другой, не подкрепляемый тон. Усреднение производи­лось по блокам нз 25 проб, но зато усреднялись данные по всем клеткам. 3 этом случае условно-рефлекторный сдвиг активности был отмечен уже при первых 25 сочетаниях, ответы на условный и дифференцировочный раздражители возрастали в 1,5 раза (на последний несколько меньше). При последующих подкреплени­ях ответ на условный раздражитель возрастал до 190%, а на дифференцировочный рос более медленно, но при последних 100 применениях ответы снижались до 160% и устанавливались на одинаковом уровне. Интересно, что авторы отмечают, что после угашення условного рефлекса уровень активности в поздний пе­риод оставался более высоким, чем при начальных сочетаниях (где он снижен), и говорят о переходе гиппокампа в иное устой­чивое состояние. В действительности этот эффект может быть следствием отсутствия учета тонических тормозных эффектов в гиппокампе, которые сначала перекрывают паузы между раздра­жителями, но после огромного числа повторений угасают с вос­становлением высокой спонтанной активности. В описанных опы­тах активность нейронов регистрировалась на «границе» между полями СА1 и СА3, а также в самих этих полях.

В дальнейших исследованиях Олдса с сотрудниками методи­ка выработки была изменена — применялось простое пищевое подкрепление нажима на педаль при действии тона, но методи­ческие приемы, включая огромное число предварительно приме­няемых изолированных сигналов и слишком короткие периоды анализа, были сохранены без измерений (Olds et al., 1972; Segal, Olds, 1972; Segal, 1Э73). Авторами было отмечено, что при вы­работке и упрочении условного рефлекса реакции могли сни­жаться и исчезать, но это изменение, возможно, зависящее от привыкания, вообще не учитывалось и не рассматривалось как возможное условнорефлекторное изменение. В поле CA3 этими методами были выявлены ответы с латентными пеоиодами 0— 20 мсек (анализировался период длительностью 80 мсек после включения условного раздражителя). Эти ответы были немного­численны и слабы, но не генерировались на дифференцировочный тон, а поэтому рассматривались, как проявление «специфи­ческого» обучения, обнаруженного дополнительно только в лоб­ной и медиальной коре. В поле CA1 обучения сначала вообще не было обнаружено (Olds et al., 1972). Позднее, однако, ответы, хотя н поздно вырабатывающиеся и слабо выраженные, были об­наружены и там. Самые ранние и выраженные изменения в од­ной работе наблюдались в зубчатой фасции (Segal, Olds, 1972), а в другой —в поле СА3 (Segal, 1973).

На основании своих исследований авторы считают, что в гиппокампе (преимущественно СА3) могут храниться простые, авто­матизированные следы памяти, хотя хорошо известно, что как раз для автоматизированных реакций гиппокамп менее всего ну­жен. Положительный смысл заключается в демонстраций особо­го места нейронов поля СА3 в динамических перестройках нерв­ной активности. «Поле СА3, —пишут авторы,— может быть узло­вой точкой конвергенции информации и принятия решения» (Segal, Olds, 1972, стр. 689).

\* \* \*

**Резюмируя краткие данные, приведенные в этом разделе, сле­дует отметить:**

1. Нейроны гиппокампа обладают высокой реактивностью и отвечают на раздражители любых модальностей.

2. Для них чрезвычайно свойственны различные формы пла­стических сдвигов, н, в первую очередь, угашение при потере раз­дражителем качества новизны, экстраполяция и различные фор­мы условно-рефлекторных перестроек активности.

3. Тонические, недифференцированные (преимущественно тормозные) и быстро угасающие реакции нейронов -поля СА3 яв­ляются прекрасным аналогом ориентировочного рефлекса на клеточном уровне.

4. Реакции нейронов поля CA1 сложнее н на общую «ориенти­ровочную» динамику у тex накладывается функция специфиче­ского анализа сенсорной информации.

5. В целом данные, полученные в хронических условиях на нейронах гиппокампа, подтверждают его значение для регуля­ции ориентировочного рефлекса и ранних стадий обучения (па­мяти).

## Глава 13 ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ЛИМБИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В ПРОЦЕССЕ РЕГИСТРАЦИИ ИНФОРМАЦИИ. ФАКТЫ И ГИПОТЕЗЫ

Анализ обширной литературы, посвященной анатомии, фи­зиологии и биохимии гипппокампа и связанных с ним лимбических структур, позволил выделить ряд достоверных характеристик этой системы, которые послужили отправной точкой при поста­новке излагаемых ниже исследований.

Морфологические данные о структурах основного лимбического круга позволяют представить их как сложную, иерархически построенную интегральную систему. Понятие «лимбическая система» имеет значительно более глубокий смысл, чем просто «лимбическая область мозга», ибо речь в этом случае действи­тельно идет о системе с выраженным внутренним принципом ор­ганизации. Насколько важны морфофункциональные взаимодей­ствия между элементами, составляющими эту систему, видно хотя бы из того морфологического факта, что все структуры основ­ного лимбического круга последовательно претерпевают транс-нейрональную дегенерацию при разрушении одного из звеньев. Этот основной лимбический цикл с его своеобразными внут­ренними связями дополняется чрезвычайно существенными взаимовлияниями между гиппокампом и ретикулярной формацией, осуществляющимися при участии септума.

Данные сравнительной морфологии показывают, что струк­туры основного лимбического круга относятся к числу отделов мозга, прогрессивно развивающихся в ходе филогенеза. При этом основной качественный и количественный скачок в разви­тии этих структур происходит при переходе от низших приматов к человеку. На всех филогенетических уровнях лимбическая ко­ра и гиппокамп получают связи от высших для каждого данного этапа развития областей неокортекса; у человека и приматов, в частности, эти связи идут от лобных полюсов и нижнетеменной дольки. Этот факт прямо указывает на высокий уровень перера­ботки информации, поступающей из неокортекса в лимбическую систему. При анализе хода онтогенеза факт прогрессивного раз­вития находит подтверждение в позднем завершении формиро­вания лимбнческих структур (зубчатой фасции и гиппокампа). Можно утверждать, что появление гиппокампа а истории ви­дов связано с критическим этапом эволюции — переходом к наземному существованию и усложнению взаимодействия со сре­дой. Завершение формирования гиппокамповой формации в ис­тории индивида также совпадает с критическим моментом: для незрелорождающихся животных —с выходом из гнезда и пере­ходом к активным контактам с окружающим миром.

Эти факты заставляют с осторожностью относиться к пред­ставлениям о «древности» этих структур и «примитивности» их функций или об их отношении к регуляции основных потребностей организма. Все имеющиеся литературные данные показы­вают, что общая вегетативная регуляция, а также тонкие формы мотиваций и эмоций обеспечиваются сложными и дифференциро­ванными механизмами гипоталамуса в комплексе с модулирующими его активность ядрами амигдалы. Четких и однозначных данных в отношении гиппокампа пока не существует. Его разру­шение не нарушает сколько-нибудь специфическим образом сфе­ры вегетативной регуляции, потребностей, мотивации, эмоций. Сведения, получаемые при электрической и химической стимуля­ции этой структуры, в силу ее анатомического положения и осо­бенностей условий нормального возбуждения ее нейронных си­стем, должны оцениваться с величайшей осторожностью, В слу­чаях, когда при стимуляции гиппокампа соблюдались нормаль­ные физиологические условия, электрическое раздражение не вызывало никаких внешне проявляющихся специфических вис­церальных или соматических эффектов, кроме успокоения и ино­гда реакции внимания.

По-видимому, широко распространенное представление о лимбической системе, как о субстрате мотивации и эмоций, яв­ляется, во-первых, результатом расширительного толкования понятия «лимбическая система» (в которую зачастую включают ядра гипоталамуса); во-вторых, следствием недифференцирован­ного подхода к структурам самой лимбической системы (напри­мер, суммарное рассмотрение гиппокампа и амигдалы, несмотря на принципиальные различия строения и связей этих структур); в-третьих результатом ряда прямых методических ошибок.

Наиболее четкие представления о функциях гиппокампа и связанных с ним структур получены в неврологической клинике. Например, при билатеральном повреждении гиппокампа нарушается так называемый общий фактор памяти. Более конкретно это означает, что при сохранности старых, ранее сформирован­ных следов и относительно нормальном объеме непосредственной памяти нарушается процесс запоминания любой новой информа­ции, процесс перехода из кратковременной памяти в долговре­менную, который мы для краткости называем «регистрацией ин­формации». Экспериментальные исследования последствий разрушения гиппокампа у животных не дают столь однозначных ре­зультатов. На этом основании высказывались мнения даже о принципиальном изменении функций лимбических структур на уровне человека. Однако вряд ли дело обстоит подобным образом; источники различий заключаются скорее в принципиально разных методических подходах к исследованию высших функ­ций мозга у человека и животных. В этой связи следует напом­нить слова тех неврологов, которые предостерегали от поспешных заключений о функциях так называемых немых зон мозга у жи­вотных, не владеющих речью.

Несмотря на это, анализ факторов, полученных на животных с разрушением гиппокампа, показывает, что, по существу, и у них наблюдается ряд симптомов, говорящих о дефектной функции ре­гистрации информации. Наиболее ярко это проявляется в фор­ме нарушения угасания ориентировочного рефлекса — реакции на новизну. Угасание этого рефлекса может рассматриваться как негативное обучение, как формирование следа, благодаря чему бывший новый раздражитель опознается как уже извест­ный и не вызывает ориентировочной реакции. Дли гиппокампэк-томированных животных новое не становится старым и ориенти­ровочный рефлекс не угасает или подавляется очень трудно.

Следы, сформированные у таких животных до операции, как правило, полностью сохранны (как и в упомянутых клинических случаях). Сложные формы новых условных рефлексов вырабатываются с трудом, а переделка старых систем связей (т. е. пе­рестройка сформировавшихся следов) практически невозможна. Простые, однозначные условные связи, вырабатываемые на ос­нове положительного или отрицательного подкрепления, обра­зуются, однако, без всяких затруднений. Этот факт часто служил поводом для утверждения о сохранности памяти у гипппокампктомированных животных; однако он говорит скорее о том, что, связи, образующиеся на основании непосредственного биологи­чески значимого подкрепления могут формироваться при участии других структур (гипоталамус, амигдала). Одновременно этот факт подчеркивает сохранность мотивационно-эмоциональной сферы у животных с повреждением гиппокампа. Электрические или фармакологические (в первую очередь, влияющие на ацетил-холиновую систему) воздействия на интактный гиппокамп в период выработки условных реакций могут приводить, тем не ме­нее, к нарушению фиксации следов даже относительно простых связей. Это показывает, что в нормальных условиях гиппокамп принимает участие в их формировании, а изменение его функ­ционирования указанными воздействиями приводит к нарушени­ям, не исправляемым компенсаторным (включением вышеупомянутых структур. Это подтверждается и фактами возникновения глубоких амнестических нарушений при действии электрошока или актихолннэргических веществ у животных с сохранным гиплокампом при относительной недейственности тех же факторов гипппокампэктомированных животных.

Электрофизиологические исследования гиппокампа, в пер­вую очередь, обширные материалы, касающиеся природы реги­стрируемого с него тзта-ратма, подтверждают общие представления о его функциях, сделанные на основе изучения поведения. Выраженность тэта-ритма в гиппокампе позволяет многим ис­следователям при поисках поведенческих коррелятов этого рит­ма делать прямые выводы относительно функций гипппокампа. Такие заключения, однако, не всегда правомерны к могут быть приняты только в том случае, если они согласуются с данными, полученными иными физиологическими методами. Анализ электрофнзиологических данных о коррелятах тэта-ритма и сопостав­ление их с иными фактами о функциях гипппокампа позволяют отвергнуть предположение о мотивации, эмоциях и произвольных движениях как причине или следствии тэта-ритма гипппокампа. Можно утверждать лишь, что тэта-ритм отражает определенный (оптимальный) рабочий уровень мозга и в этом отношении бли­же всего коррелирует с реакцией активации, ориентировочным рефлексом, вниманием (в специфическом выражении, свойствен­ном низшим млекопитающим). Поскольку поддержание актив­ного состояния и высокого рабочего уровня мозга является в норме непременным условием фиксации новых следов, то пра­вомерны и представления о роли тэта-ритма в обучении и памя­ти, выдвигаемые рядом авторов. Возможно, что в этих процессах тэта-ритм в гиппокампе играет более специфическую роль син­хронизирующего, сонастраивающего механизма.

Внутри- и внеклеточные исследования гнппокампа показыва­ют ряд своеобразных свойств этой структуры. Его пирамидные нейроны являются клетками корреляционного типа, способными к интеграции и дифференцированному управлению сигналами, поступающими по разным афферентным входам. Массивные тормозные эффекты, возникающие в гиппокампе при различных воздействиях, с одной стороны, приводят к его внутренней само­организации с контрастным выделением возбужденных элемен­тов, а с другой — снижают его эфферентный поток, осуществляю­щий регуляторные функции. Таким образом, подтверждаются представления о том, что при повышении восходящего афферент­ного потока и общей реакции активации количество активно тор­мозимых элементов в гиппокампе возрастает, хотя дискретные процессы возбуждения могут осуществляться именно на этом фоне. В очень яркой и своеобразной форме в гиппокампе выра­жена потенциация. Частотная потенциация, являющаяся необ­ходимым условием возбуждения пирамид, возникает лишь в уз­ком диапазоне частот стимуляции. За пределами этого диапазо­на (при частотах ниже я выше) стимуляция гнппокампа вызыва­ет в основном подавление активности его нейронов — факт, ко­торый необходимо учитывать при оценке различных эффектов-стимуляций гиппокампа. Посттетаническая потенциация в гип­покампе имеет необычную выраженность и длительность; неод­нократно высказывались предположения, что это явление имеет существенное значение для процессов обучения и памяти, в кото­рых участвует гиппокамп.

Анализ существующих данных позволяет, таким образом, ограничить круг предполагаемых функций гиппокампа относи­тельно узким комплексом; ориентировочный рефлекс и регистрация информации. По существу, эти две функции сводятся да­лее к одной, поскольку гиппокамп имеет отношение скорее не к организации ориентировочных реакций (внимания) как таковых, а к их угашению; угашение же ориентировочного рефлекса на определенный раздражитель, как мы уже указывали выше, и есть негативное проявление формирования соответствующего следа нервной системой («узнавание»). В этом отношении угаше­ние тэта-ритма при действии индифферентных раздражителей (угашение ориентировочной реакции) и угашение его после упрочения условных связей (автоматизация навыка) отражают один и тот же процесс, большая длительность которого во вто­ром случае зависит от большей сложности фиксируемой инфор­мации. Ограничивая, таким образом, спектр предполагаемых функций гиппокампа, мы не хотим сказать этим, что участие той или иной структуры в организации разных функций в принципе невозможно. Однако несомненно и то, что современные данные не позволяют рассматривать мозг как полифункциональный гомогенат.

Тем менее можно допустить равнозначное осуществление од­ной из его структур широчайшего спектра разнообразных инте­грированных функций. Если же перечислить все предполагаемые функции гиппокампа, согласно взглядам различных авторов, то окажется, что он является обонятельным центром, висцеральным мозгом, регулятором мотивации и эмоций во всех их видах, структурой, осуществляющей сенсорный анализ, ориентировоч­ный рефлекс и внимание, субстратом произвольных движений, органом внутреннего торможения, а также областью, имеющей критическое значение для обучения и памяти. Понятно, что если бы авторы всех этих представлений были правы, то это означало бы что все — висцеральные и соматические, сенсорные н двига­тельные, высшие и низшие — функции осуществляются этой структурой, а на долю других областей мозга в лучшем случае остается некая вспомогательная роль. Даже чисто логический анализ показывает, что это заключение абсурдно. Поэтому пра­вомерна попытка вычленить ведущую, наиболее достоверную и подтверждаемую фактическим материалом функцию гиппо­кампа.

Мы полагаем, что таковой является функция регистрации ин­формации (и модификация ориентировочных реакций на новиз­ну как ее оборотная сторона). Нетрудно видеть, что в интеграль­ной деятельности мозга нарушение такой функции может при­вести и к изменениям других форм активности, первично организуемых иными структурами. Например, нарушение реги­страции опыта может серьезно видоизменить нормальные эмо­циональные реакции на объекты внешней среды, а неугасимый.

Ориентировочный рефлекс может интерферировать с нормальной мотивацией (как у гиппокампэктомированных крыс, у которых новизна приобретает такую же императивную привлекатель­ность, как пища). Однако не эти дефекты являются первичным следствием повреждения гипппокампа и соответственно не эти виды поведения являются его первичной функцией.

Представления об участии гиппокампа в процессах регистра­ции информации, высказываемые в общей форме на основании суммарных поведенческих и электрофизнслогичеоких данных, получают подтверждение н конкретизацию яри анализе тонкой структуры гиппокампа (типы клеточных элементов, внутренние связи между ними, типы синаптнческих контактов) и его внеш­них связей (источники афферентации, адресаты эфферентных путей). Удивительная упорядоченная внутренняя организация гиппокампа постоянно привлекала к нему внимание исследовате­лей и вдохновляла многочисленные к настоящему времени по­пытки моделирования его функций. Несмотря на различия от­правных точек и методических подходов различных авторов, все эти попытки имеют одно характерное общее звено: гипппокамп рассматривается как логически организованная структура, осу­ществляющая логическую функцию, связанную с обучением и памятью.

Эта организованность строения гиппокампа выражается как в упорядоченном расположенни зон сннаптичесхих окончаний различного происхождения на строго ориентированных дендритах пирамидных нейронов гиппокампа, так и в делении его на дискретные функциональные сегменты по продольной оси.

Морфологические критерии, а также данные биохимических исследований показывают существование принципиальных раз­личий между двумя основными отделами гиппокампа regio su­perior (поле СА1) и regio inferior (поле СА3\_4). На этих основа­ниях можно a priori сделать вывод о существенно различных субфункциях основных отделов гипппокампа в рамках его единой интегральной деятельности. Более того, морфологические дан­ные и биохимический анализ (уровень активности различных ферментных систем, уровень синтеза белка и нуклеиновых кислот и т. д.) позволяют предположить, что поля CA3\_4 несут более тяжелую функциональную нагрузку, чем поле СА1 и что актив­ность этих полей имеет более массивный, глобальный характер. Эти выводы подтверждаются данными нейрофизиологических исследований. Если же учесть, что отделы гиппокампа проеци­руются на различные системы лимбических структур, то встает вопрос и о возможности существенных функциональных разли­чий между этими системами.

Вместо развернутого заключения по представленным выше данным мы предлагаем краткое резюме итогов десятилетней работы автора и его сотрудников, проведенных на кафедре высшей нервной деятельности Московского государственного Университета и в отделе проблем памяти Института биологической физики АН СССР. Эти исследования сами по себе недостаточны для строгих заключений о функциях и характере работы гиппокампа и связанных с ним структур. Они приобретают значение только при учете рассмотренного выше комплекса данных, по­лученных различными биологическими науками при исследова­нии гиппокампа.

Мы исходили из того, что дискретный анализ работы лимбических структур в относительно нормальных условиях при по­стоянном учете их структурных особенностей и взаимосвязей необходим для понимания интегральных функций гиппокампа и лимбической системы в целом. Одним из возможных подходов к их нейрофизиологическому изучению является попытка точного описания нормальных функций нейронов лимбических структур при приеме, обработке и передаче информации. Особое значение при исследовании нейронных систем, предположительно связан­ных с функциями памяти и обучения, имеет выявление динами­ческих характеристик активности изучаемых элементов. Описа­ние типа реакций на сенсорные раздражители и динамики этих реакций в ходе повторения сигнала для нейронов различных от­делов гиппокампа и основных лимбических структур, связанных с ним, составило первоначальный этап нашей работы. Выявлен­ные в ходе этого исследования индивидуальные поструктурные характеристики и некоторые общие закономерности позволили более конкретно поставить задачи следующего этапа, на кото­ром мы попытались подойти к анализу возможных механизмов функционирования ключевой структуры — гиппокампа.

### Методика

Все эксперименты проводили в строго стереотипных условиях на неанестезированных кроликах, слегка ограниченных в движе­ниях в специальном ящике. Под наркозом по стереотаксическим координатам производили трепанацию черепа над проекцией ис­следуемой структуры и устанавливали основание для дистанци­онного гидравлического микроманипулятора, а также электроды для электрической стимуляции мозга. Опыты начинали через 3—4 дня после операции; предварительно животное приучали к обстановке опытов в затемненной звукозаглушенной камере. Ис­следовали внеклеточное отведение активности одиночных нейро­нов с регистрацией на магнитной пленке и последующей съемкой на кинопленку. После завершения опытов производили электро­литическую маркировку координат отведения и электрической стимуляции с последующей гистологической верификацией на серийных срезах. Опыты проводили в двух основных фермах.

1. Для выяснения сенсорных характеристик и следовых явле­ний в исследуемой структуре были использованы приемы, разработанные для исследования ориентировочного рефлекса. Сенсорные раздражители различных модальностей применяли се­риями (от 10 до 50); наблюдали характер реакций и их динамику при повторении сигналов; затем раздражитель меняли в отно­шении какого-либо параметра (интенсивность, длительность, высота тона, частота подачи, комплексность и т. д.). Эти серии опытов служили основой для общей характеристики исследуе­мых структур, оценки формы их участия в приеме и переработке сенсорной информации, а также наличия и типа следовых яв­лений.

2. Для оценки роли различных афферентных входов в фор­мировании -сенсорных реакций исследуемой структуры произво­дили стимуляцию соответствующих афферентных входов через биполярные вживленные электроды импульсами тока различной частоты (0,2—300 гц).

Выясняли характер реакций на стимуляцию различных час­тотных диапазонов, определяли их корреляцию с ответами на сенсорные раздражители, а также изменения сенсорных реакций в их динамики после (или на фоне) электрической стимуляции того или иного афферентного входа.

Для краткости и ясности дальнейшего изложения перечислим основные признаки, на основании которых производилась клас­сификация нейронных реакций.

По типу реакции различали:

а) тонические—при которых изменения минимум в 2—З раза превосходят длительность примененного раздражителя, а воз­вращение к исходному уровню фоновой активности происходит градуально;

б) фазические — приблизительно равные длительности примененного сигнала, причем возвращение к исходному уровню тока происходит скачкообразно;

в) структурированные реакции («специфические», реакции с «паттерном»), представляющие собой сложное чередование ак­тивных и тормозных фаз; к ним относятся и ответы типа on — off. Обычно для них характерны также стабильные латентные перио­ды и постоянство рисунка реакции при повторении данного раз­дражителя.

По знаку реакции делали на активационные и тормозные, что в полной мере относится лишь к тоническим в фазическим эф­фектам.

По характеру конвергенции различали элементы:

а) мультимодальиые диффузные — отвечающие однотипной реакцией на сигналы разных сенсорных модальностей;

б) мультимодальиые с сохранением кода — отвечающие на сигналы разных модальностей реакциями разного типа или пат­терна;

в) унимодальные диффузные — с однотипными ответами на все сигналы одной модальности;

г) унимодальные избирательные — отвечающие различными эффектами на разные сигналы одной модальности или реактив­ные лишь к определенной группе сигналов данной модальности (например, к определенной полосе звуковых частот).

По пластическим свойствам различали:

а) стабильные — реакции, не обнаруживающие изменений при (ЗС—50) повторениях раздражителей. К ним относятся так­же стабилизирующиеся ответы (с улучшением контрастирования фаз активности при повторении);

б) ответы с частичной редукцией (угашение поздних компо­нентов при сохранении начальной части ответа);

в) динамические декрементные — обнаруживающие различ­ные виды угашения ответа при повторении сигнала.

г) динамические инкрементные — постепенное формирова­ние и усиление ответов. Особо учитывались также экстраполяционные перестройки и воспроизведение ответов в фоне.

### Основные результаты экспериментальных исследований

Ниже будут списаны характеристики спонтанной активности и эффектов действия сенсорных раздражителей для нейронов основных лимбических структур.

Гиппокамп, regio inferior (поле CAS), дорсаль­ный отдел. Поле СА, гиппокампа выделяется большой вели­чиной составляющих его пирамидных нейронов. Основными источниками афферентации для этого поля являются пути, при­ходящие через ретикуло-септальный вход (место окончания — баэальные дендриты в str. oriens н апикальные дендриты в ниж­ней части str. radiatum), а также перфорирующий путь (ст энто-ринальной коры), воздействующий на пирамиды как непосред­ственно {на терминали апикальных дендритов в str. moleculare), так и (главным образом) после переключения через зубчатую фасцию (окончания системы мшистых волокон на проксимальной к телу клетки части шахты апикальных дендритов в str. luci-dum). На телах пирамид СА$ (как и в других полях гиппокампа) заканчиваются тормозные коллатерали корзинчатых клеток. Эф­ферентный сигнал этого отдела гиппокампа, переключаясь на латеральном ядре септума, поступает по системе прекомиссурального форникса и нисходящего компонента MFB к структу­рам гипоталамуса и ретикулярной формации среднего мозга. Краткая функциональная характеристика пирамидных нейронов этой области сводится к следующему:

а) нейроны обладают относительно высокой (от 15—30 до 70сек), обычно нерегулярной спонтанной активностью, с апе­риодическими сгущениями и разряжениями;

'б) уровень реактивности к сенсорным сигналам очень высок и -при соблюдения определенных условий (см. ниже) достигает

в) подавляющее большинство (94%) реагирующих нейронов отвечает на любые примененные в опыте сенсорные раздражите­ли (мультимодальность входа);

г) ответные реакции для каждого нейрона однотипны, неза­висимо от характера действующего раздражителя (неспецифич­ность выхода). Они имеют выраженный диффузный тонический характер и при кратких сигналах могут достигать нескольких секунд. Их латентные периоды велики: от 50—70 до 200 мсек;

д) тонические реакции нейронов могут выражаться как в ак­тивации (А-нейроны), так и в торможении активности (Т-нейроны) (рис. 1). Т-нейроны всегда преобладают в численном отно­шении над А-нейрснами (60 и 40% соответственно);

е) при повторении сигнала реакция постепенно слабеет, что выражается в ее все более раннем завершении (рис. 2). Полное угашение реакции происходит за 8—20 применений сигнала;

ж) любое воспринимаемое изменение сигнала или условий его подачи приводит к восстановлению исходной реакции (рнс.З) К числу изменений, сопровождающихся восстановлением эффек­та относятся: временное прекращение подачи стимула, изменение его качества или интенсивности (в том числе, ее внезапное сни­жение), удлинение или укорочение обычного сигнала, изменение интервала между ритмически подаваемыми стимулами, измене­ние числа стимулов (например, щелчков) в пачке, изменение комплексности стимула (в том числе, устранение компонента из постоянного комплекса) (Виноградова, 1965, 1970);

з) длительное (в течение нескольких опытов) повторение од­ного и того же сигнала приводит к полному исчезновению реак­ций на него у всех нейронов поля CA3, даже при подаче его в на­чале опыта, при сохранении нормальной реактивности нейронов к другим, ранее не опробованным раздражителям. Применение широкого спектра раздражителей при их частой смене позволяет выявить стопроцентную реактивность нейронов (Бражник, Ви­ноградова, 1973).

**На основании указанных фактов были сделаны следующие заключения**.

1. Истинным (адекватным) раздражителем нейронов поля СА3 гиппокампа является новизна раздражителя, т. е. отсутствие его в системе хранения следов, а не какие-либо конкретные фи­зические свойства сигнала.

2. Динамика возникновения и угашения реакций нейронов поля СА, гиппокампа подобна динамике ориентировочного реф­лекса (реакция на новизну) на макроуровне.

3. Нейроны не кодируют (и, следовательно, не могут пере­давать информации о свойствах поступающих сенсорных посы­лок. Их активность имеет характер мощного суммарного управляющего сигнала, который может служить тоническим модуля­тором структур, стоящих на выходе.

4. На основании функциональных характеристик описанных нейронов, а также ряда их структурных особенностей было вы­сказано предположение об осуществлении полем СА3 функции компаратора, определяющего наличие «совпадений и несовпаде­ний сигналов, поступающих непосредственно через структуры ствола (ретикулярная формация) и опосредовано через непервичные зоны нескортекса.

5. Предполагается, что при несовпадении сигналов (новизна, отсутствие соответствующих следов), когда большинство нейро­нов поля CA3 гиппокампа тормозится, в результате чего снижа­ется его тоническое тормозное влияние на систему активации (ретикулярная формация), осуществляется ориентировочная ре­акция, включающая общую активацию воспринимающих сенсор­ных систем и переводящая мозг на более высокий рабочий; уро­вень, необходимый для регистрации информации в системе памя­ти. При повторении раздражителя происходит совпадение сигналов, поступающих по двум входам, нейроны СА3 деблоки­руются, и восстанавливается активное подавление активационных механизмов ретикулярной формации. Внешне это выражает­ся в угашении ориентировочного рефлекса, а внутренне означает прекращение процесса регистрации, поскольку соответствующий след уже сформирован.

**Гиппокамп, regio inferior (поле CA3j), вен­тральный отдел**.

Для проверки перечисленных фактов и доказательства их универсальности для regio inferior гиппокам­па исследование было повторено на поле СА3 вентрального гип­покампа в точке, отстоящей от ранее исследованной не менее чем на 32 мм по продольной оси гиппокампа, но не отличающейся существенно от дорсальной области по морфологическим и гис­тохимическим критериям. Были получены следующие резуль­таты:

а) по основным характеристикам — мультимодальностн, то­ническому типу реакций, преобладанию Т-нейронов над А-ней-роками и резко выраженным динамическим перестройкам отве­тов (привыкание)—нейроны САа вентрального отдела не отли­чаются от таковых дорсального отдела;

б) некоторые особенности заключаются лишь как бы в пре­увеличении и огрублении ряда описанных выше характеристик. Латентные периоды здесь очень велики (до 600—1000 мсек по сравнению с 50—200 мсек в дорсальном гиппокампе), еще дли­тельнее реакции (иногда более 10 сек). Сильно выражены явле­ния суммации как активационных, так и тормозных процессов. Так, эти нейроны предпочтительно отвечают лишь на раздражи­тели значительной длительности (500—1000 мсек) (рис. 4). Уте­шение оказывается значительно более генерализованным, т. е. для восстановления эффекта требуется более резкое изменение раздражителя или белее длительный перерыв между сериями сигналов, чем в поле САв дорсального гиппокампа (Семенова, Виноградова, 1970) (рис. 5).

Описанные отличия указывают:

1. На большую мультисннаптичность путей к полю СА3 вент­рального гиппокампа и, возможно, ка вторичный характер происходящих в нем процессов по отношению к процессам поля СА3 дорсального гиппокампа.

2. Вместе с тем эти данные позволяют утверждать, что ос­новной принцип действия поля CA3 на всем дорсовентральном протяжении гиппокампа остается единым.

**Гиппокамп, regio superior (поле СА1).**

Иные ре­зультаты были получены при исследовании поля СА1 дорсально­го гиппокампа, отстоящего всего на 3 мм от поля CA3 того же от­дела, но отличающегося от СА3 по связям, морфологии и гистохимическим показателям. Пирамидные нейроны доля CA1имеют меньшие размеры и расположены более плотно. На терминалях их апикальных дендритов в str. moleculare находятся синапсы перфорирующего пути (кортикальный вход); предполагается, что синапсы этого же происхождения имеются и на терминалях баэзльных декдритов (альвеарный тракт Лоренте де Но). Есть указания, что к базальным дендритам подходят я ретикуло-септальные афференты (в основном через систему дорсального форникса). В str. lacunosum непосредственно на стволах апи­кальных дендритов, вблизи от области их бифуркации, являющейся дополнительной триггерной зоной, заканчиваются синапсы коллатералей Шаффера, принадлежащих аксонам пи­рамид поля СА». Эфферентный сигнал поля СА, по системе пост-комиссурального форникса направляется к структурам основно­го лимбического круга, которые будут рассмотрены далее. Ней­роны поля СА1 характеризуются следующими основными особен­ностями:

а) спонтаннея активность в среднем ниже (3—10, пе более 25/сек); некоторые клетки не дают фоновых разрядов;

б) почти половина из обследованных реактивных нейронов характеризуется унимодальными реакциями (44% по сравнению с 5% СА1);

в) среди мультимодальных нейронов, наряду с элементами модально-неспецифичными (единственный тип в CA3), наблюда­ются клетки с различными типами ответов при действии раздра­жителей разных модальностей (сохранение кодирования сигна­лов на выходе);

г) многие элементы (41% обладают реакциями фазического типа или структурированными специфическими реакциями (оп — off-эффекты, наличие паттерна) (рис. 6). Тонические реакции в среднем на 1—1,5 сек короче аналогичных эффектов в поле СА3;

д) число нейронов с ответами тормозного и активационного типа приблизительно одинаково;

е) единственный признак, по которому наблюдается сход­ство между полями гиштокампа,— угашенне ответов большинст­ва нейронов, хотя, в делом число нейронов с полным угашением реакций в СА1 ниже (74%). Ответы специфического типа пре­терпевают редукцию и стабилизацию, но не полное угашение; Особенностью динамики является частый пропуск 1-го сигнала серии и возникновение максимальной развернутой реакции со 2—3-го применения раздражителя, что характерно для реакции любых типов (включая тонические). Фазические ответы после начального формирования нередко при 8—10-м повторении раз­дражителя приобретают тоническую форму, после чего быстро редуцируются до нуля (рис. 7). Отмечено позднее появление от­ветов специфического тина (Виноградова, Дудаева, 1971).

**На основании полученных фактов и литературных данных о внешних и внутренних связях полей СА3 и СА1 были сделаны следующие заключения**.

1. Функционально гиппокамп может рассматриваться как од­нородная структура в дорсовентральном направлении (по отде­лам) и как гетерогенная структура в медиолатеральном направ­лении (по полям).

2. Принципиальное отличие поля СА1 от поля СА3 заключа­ется в том, что его нейроны (в известных пределах) сохраняют на выходе код конкретных свойств сенсорной информации, а не только отмечают наличие новизны, как нейроны СА3.

3. Предположительным источником этого различия может быть большее функциональное значение прямого (непереклю-ченногс) кортикального входа к полю СА1. Во всяком случае, из изложенного выше очевидно, что источником дифференцирован­ных ответов нейронов СА1не может быть поле СА3. По этим же соображениям их источником, по-видимому, не может быть и медиальное ядро септума, поскольку (хотя в нижней части ядра 12% нейронов обладает onответами специфического типа) его обширные связи к полю САВ не приводят к возникновению в по­следнем дифференцированных ответов. В этом случае прямой кортикальный вход остается единственным источником их фор­мирования в поле СА1.

4. Однако окончания кортикальных путей на пирамидах СА1 стратегически занимают наименее выгодное положение (на те-миналях дендритов) н физиологически сами по себе, по-видимому, малоактивны. Значительно более выгодное положение занимают терминали пути, идущего к СА1, от СА3 (коллатерали Шаффера). Изменение состояния этой системы может рассматриваться как необходимое условие, обеспечивающее распространение корти­кальных сигналов с терминалей дендритов СА1 на триггерную зону его клеток. Один из вышеупомянутых фактов — полное от­сутствие ответа на 1-е применение раздражителя и появление реакции на 2—3-е применение — может объясняться задержкой в формировании обусловливающего сигнала.

5. Таким образом, в дополнение к ранее описанным функциям поля CA3 следует добавить функцию «клапана» или «триггера», который лишь при определенном состоянии (новизна, сигнал рас­согласования на входе) разрешает пропуск сигнала, несущего конкретную информацию, нейронами поля СА1.

**Маммиллярные тела (МТ)**

Для дальнейшего анализа процессов, происходящих в лимбической системе при поступлении в нее новой сенсорной информации, необходимо рассмотреть образования, стоящие на выходе указанных выше отделов гиппокампа. Мы начнем с списания характеристик структуры, находя­щейся непосредственно на выходе поля СА1— маммиллярных тел,— к которым от указанного поля подходит от 40 до 70% (у разных видов животных) всех аксонов гиппокампа, составляю­щих систему посткомиссурального свода. МТ лежат на основании мозга в области заднего гипоталамуса, но резко отличаются от остальных ядерных скоплений этого образования специфи­ческим (релейным) типом составляющих их клеточных элемен­тов. Исследование нейронных реакций этой структуры выявило ряд уникальных особенностей;

а) нейроны МТ делятся на две резко различающиеся группы. Первую составляют нейроны «пейсмекерного» типа, характеризу­ющиеся необычайно регулярной активностью (постоянство межспайковых интервалов), частота которой поддерживается на од­ном уровне в течение длительных периодов времени, и может ме­няться скачком (не .постепенно), после чего опять надолго уста­навливается новый устойчивый уровень активности. Эти нейроны, как правило, не отвечают за сенсорные раздражители (риС-8, а). Второй тип нейронов МТ представлен элементами со спонтанной активностью или без нее, отвечающими на применяемые сигналы реакцией, точно соответствующей длительности раздражителя, причем сама реакция обычно не имеет паттерна, но состоит из очень регулярной пачки спайксвых разрядов (рис. 8, 6);

б) большинство нейронов (65%) унимодальны, однако спе­цифичности в пределах одной модальности не наблюдается;

в) актнвацнонные ответы значительно преобладают над тор­мозными (75%);

г) у большого числе нейронов реакции стабильны, но динами­ческие изменения также сильно выражены (52% нейронов). На­блюдается угашение реакций (чаще — особого типа, с одновре­менным укорочением ответа и смещением его назад, от начала раздражителя, который для краткости мы называем угашением V-типа). Довольно часто реакция появляется лишь к 3—4-му по­вторению раздражителя. Существует выраженная тенденция к воспроизведению временных параметров действующего раздра­жителя. Это проявляется в продолжении реакций до обычной длительности при внезапном укорочении сигнала, их прекраще­нии на обычном месте при внезапном удлинении сигнала (рис. 9), а также в «полном воспроизведения реакций в фоне при отключении серии сигналов. Сильно выражен феномен экстраполяции (рис. 10);

д) явления воспроизведения реакций наблюдаются лишь при прекращении серии после ограниченного числа применений сиг­нала (5—15). Отключение -после большего числа применений /30—5Э) не выявляет следовых эффектов (Коновалов, Виногра­дова, 1970).

**На основании указанных фактов были сделаны следующие выводы.**

1. В МТ частично сохраняется кодирование модальных свойств сенсорной информации (много унимодальных элемен­тов).

2. Однако основная специфика этой структуры, по-видимому, заключается в учете временных параметров информации. Для этого в ней существует идеальная ситуация: набор пейсмекерных нейронов с постоянной равномерной активностью (биологические часы) и нейроны, включаемые действием синаптнческого входа и генерирующие, по существу, такую же пейсмекерную, равномер­ную активность. Течение периода, равного длительности сигнала.

3. В МТ выражены следовые явления (воспроизведение дли­тельности сигналов, воспроизведение эффектов в фоне), но их осуществление возможно, по-видимому, только на протяжении периода, в течение которого не наступает угашения реакций ней­ронов гипппокампа.

**Антеровентральное ядро таламуса (АВТ).**

АВТ наиболее крупное и прогрессивно развивающееся в филогенезе ядро переднего (лимбического) таламуса, является основной проекционной системой МТ, в которой заканчивается 70% аксо­нов клеток МТ, идущих я составе мощной проекционной систе­мы— маммилло-таламического тракта. АВТ получает не только переключенные в МТ, но и прямые связи от СА1, а также проек­ции от задней цингулярной коры. Нейроны, составляющие ядро, относятся к релейному тину. Предварительные данные об этой структуре сводятся к следующему:

а) в АБТ, обладающем относительно невысоким уровнем спонтанной активности, преобладают реакции фазического типа (рис. 11), однако лишенные регулярности, свойственной вышеописанным нейронам МТ, и представляющие просто скопления спайковой активности в течение периода, приблизительно равно­го длительности сигнала или слегка превосходящего его. Ряд ней­ронов обладает тоническими реакциями;

б) среди нейронов встречаются как унимодальные, так и мультимодальные. В АБТ наблюдаются явления избирательности в пределах одной модальности; например, нейроны, реагирую­щие на звуки, часто отвечают не во всей полосе слышимых час­тот, а выделяют относительно узкий активный диапазон, не реа­гируя на остальные частоты. Этот диапазон различен для разных нейронов;

в) в средней трети ядра регистрируются нейроны, не отвеча­ющие на обычно применяемые чистые тоны или слабо отвечаю­щие на них, но дающие отчетливые реакции на натуральные зву­ки (звукоподражание, звуки речи, «ложные звуковые комплексы). Для них тоже свойственна избирательность в отношении актив­ных сигналов. Методом угащеиия и последующего изменения зву­ка можно показать возможность очень сложных звуковых дифференцировок (высоты, тембра, сложных комплексов — слов);

г) динамические характеристики выражены, особенно форми­рование реакций (нередко лишь к 4—7-му применению сигнала), а также угашенне ответов. Наблюдается тенденция к воспроиз­ведению ритмических параметров стимуляции, например, при пе­реходе с подачи сигнала с частотой 0,3 гц на лопачу с частотой 0,2 гц, реакция в течение 1—2 мин продолжает идти в прежнем ритме;

д) особым видом динамики, впервые обнаруженным в АВТ, является эффект формирования ответа за счет подавления фона. В этом случае применение раздражителя на фоне спонтанной ак­тивности приводит к ее полному подавлению во всем межстимульном интервале и появлению фазнческой активности только в периоды действия раздражителя, так что нейрон приобретает вид отвечающей клетки без фоновой активности (рис. 12). Угашенне в этих случаях происходит как одновременный процесс редукции ответа и заполнения активностью межстимульного интервала (Виноградова и др.. 1971)-

**Полученные данные позволяют сделать следующие выводы**.

1. АВТ, так же как CA1 и МТ, является структурой, в извест­ной мере сохраняющей кодирование поступающей сенсорной ин­формации; кроме наличия унимодальных элементов здесь наблю­дается избирательность в пределах одной модальности.

2. Как и вышеописанные структуры, АВТ обладает выражен­ной пластичностью нейронных реакций, причем временные харак­теристики изменений также согласуются с временными парамет­рами явлений, протекающих в гиппокампе.

3. Высказывается предположение, что особый вид формиро­вания реакций АВТ при длительной блокировке фоновой актив­ности является выражением механизма устранения интерфери­рующих явлений (помех) в критический для процесса регистра­ции информации период. Блокировка снимается при окончании процесса регистрация.

Лимбическая (цингуляр и а я) кора (ЛК). По своей цатоархитектонике, разнообразию клеточных элементов и много­слойному строению ЛК представляет собой высший, наиболее сложно организованный неокорикальный отдел лимбической системы. Она является проекционной зоной лимбических ядер таламуса, которые посылают к ней свои аксоны в составе цингулюма и в свою очередь получают афференты от этой области. Исследованиями последних лет показано также, что ЛК получает обширные связи от высших отделов конвекситального неокортекса. Ранее предполагалось, что связью ЛК гипппокампом замыкается основной лимбический круг. В настоящее время морфологическими работами это мнение поставлено под сом­нение. Вместе с тем показаны обширные связи ЛК к неокортексу и ряду подкорковых структур. Возможно, что ЛК является ко­нечным уровнем обработки информации в лимбнческой системе, посылающим свои сигналы к неокортексу. Были изучены нейро­ны передней лимбической коры (area limbtea anterior, area in-frallmbica) и задней цингулярной области (area retrosplenialis glanul&ris н agranularis). Исследование нейронов различных от­делов и полей ЛК позволяет в целом следующим образом харак­теризовать их:

а) спонтанная активность подобна активности прочих отде­лов неокортекса. Она невысока (5—12/сек) и состоит обычно из одиночных спайков со случайным распределением;

б) унимодальные нейроны (ц пределах обследованных мо­дальностей) слегка преобладают над мультимодальными (53 и 47% соответственно);

в) тонические реакции составляют меньшинство (23%), нес­колько большее число нейронов имеет ответы фазического типа (33%), но наибольшую группу составляют клетки с ответами специфического типа и сложными комбинациями различных ви­дов ответов (44%). Сохранение кодирования на выходе, т. е. наличие ответов разного типа на стимулы различных модальностей и на разные стимулы в (пределах одной модальности, при­суще подавляющему большинству мультимодальных элементов (рис. 13). Ответы дифференцированы по латентным периодам, структуре, распределению активацнонных и тормозных фаз. Так, один и тот же нейрон может давать фаэическую реакцию на один ток, on-ответ на другой и on-off на третий или on-off на один тон и торможение активности на другой;

г) постепенное угашение реакций при повторении стимула в отличие от всех вышеописанных структур хотя и наблюдается, но имеет ограниченное значение, поскольку в чистом виде имеется у небольшого числа нейронов (17%) и часто касается лишь поздних элементов реакции (частичная редукция);

д) для ЛК более типичны иные формы динамических явле­ний. Прежде всего — это постепенное появление ответа по мере повторения раздражителя (к 8—12-му применению) {рис. 14,15). Наблюдается также явление формирования из фона, описанное в предыдущем разделе. Особенность этого явления в ЛК заклю­чается в том, что при подавлении фона могут формироваться Специфические эффекты типа on-off, а их маскировка осуще­ствляется только за счет восстановления фона без видимой ре­дукции самого ответа. Встречается и обратное явление — фор­мирование тормозных ответов у клеток с низкой спонтанной ак­тивностью или вообще без нее за счет повышения уровня фоно вой активности в интервалах между раздражителями (рис. 16)-В ЛК наблюдается также явление трансформации реакции при повторении стимула: после ряда применений раздражителя ре­акция внезапно, без каких-либо градуальных перестроек, пол­ностью меняет знак или паттерн и в таком виде фиксируется на длительное время;

е) все динамические изменения в ЛК {формирование, транс­формация и угашение ответов) обычно завершаются и стаби­лизируются к 8—15-му повторению одного в того же раздражи­теля (Стафехина, Виноградова, 1973; Виноградова, Стафехина, 1974).

**Данные по ЛК позволяют прийти к следующим заключениям:**

1. ЛК обладает высоким уровнем специфичности в кодирова­нии свойств поступающей информации при сохранении широкой конвергенции сигналов. Сложный вид конвергенции, наблюдае­мый е ЛК, характерен для ассоциативных областей неокортекса, В отличие от неспецифической конвергенции, свойственной ней­ронам regio inferior гиппокампа, его следует отнести к ассоциа­тивному типу. Это позволяет рассматривать ЛК как переходное звено между лимбической системой и ассоциативными областя­ми неокортекса.

2. Инкрементные явления разного рода несомненно преобладают в ЛК над декрементньми процессами типа угашения. Процесс формирования ответов в ЛК наблюдается чаще, чем б других структурах основного лимбического круга и является наи­более поздним. Особый вид скачкообразных изменений реакций в ЛК при повторении сигнала по сравнению с градуально разви­вающимися динамическими сдвигами во всех вышеописанных лимбических структурах позволяет рассматривать ЛК как си­стему с пороговым срабатыванием, характеристики которой рез­ко меняются при наборе критического числа повторений сигна­ла. Процессы формирования и трансформации реакций в ЛК могут рассматриваться как позитивное проявление формирова­ния следа -повторяющегося воздействия или его перехода в качественно иное состояние.

3. Закономерное нарастание числа нейронов с формировани­ем ответов по цепочке лимбических структур и идущее парал­лельно замедление этого процесса позволяют рассматривать структуры основного лимбического круга как серию последова­тельно соединенных интегрирующих устройств. В каждом по­следующем звене ответы все большей части нейронов начинают формироваться только после того, как реакции предыдущего зве­на оказываются полностью сформированными (рис. 17),

4. Если бы сигнал, формирующийся в ЛК, поступал по кор­тикальному входу в гиппокамп, то совпадение сроков формиро­вания ответов в первой структуре и времени угашения реакций во .второй можно было бы считать «причинно связанным {сигнал, формирующийся в кортикальном входе, выходя на компараторное устройство поля GA», совпадает с соответствующим сигна­лом в другом входе, что приводит к прекращению реакций ней­ронов поля CAj, реагирующих на рассогласование). Если сиг­нал цингулярной ЛК не поступает на энториальную область и через нее в гипппокамп, то такой причинной зависимости установить нельзя, и цингулярную кору следует рассматривать как конечный выход для сигналов, формируемых структурами основ­ного лимбического круга, к неокортексу и другим образованиям мозга. В этом случае решающее значение для процессов, разыг­рывающихся в гиппокампе, приобретает характер нейронной активности энторинальной коры, находящейся на его входе.

**Энторинальная кора (ЭК).**

Эта область, относящаяся к межуточной коре (палеокортекс), тем не менее, имеет весьма сложное строение. По данным Лоренте де Но, в ней насчиты­вается до 30 различных видов нейронов. Как и цингулярнаякора, она получает проекции от вторичных и третичных зон конвексн-тального неокортекса. До нее (и парасубикулюма) доходят во­локна цингулярного пучка, однако конкретный источник этих волокон (ядра лимбического таламуса) не описан. Показан путь к ЭК от латерального коленчатого тела и возвратные связи от поля СА1 гиппокампа. Существует также двусторонняя связь с восходящей ретикулярной формацией. От ЭК пути идут к терминалям апикальных дендритов полей CA1-3, а также к дендритам гранулярных клеток зубчатой фасции: Аксоны клеток ЭК составляют прямой (гомолатеральный) перфорирующий путь и перекрещенный (в дорсальном псалтериуме) темпороаммонов путь. Длительное время эти пути считались единственным эф­ферентным входом гиппокампа.

**Исследование нейронов ЭК по­казывает следующее:**

а) спонтанная активность нейронов ЭК выше, чем в цингулярной коре (до 20—30/сек) и часто имеет своеобразный вид, группируясь в плотные пачки различной длительности (от 0,2 до 2 сек), разделенные периодами молчания. Частота в пачках мо­жет достигать 30—6Э спайков в 1 сек;

б) подавляющее большинство нейронов реагирует на сенсор­ные раздражители ответами фазического (31%) и специфиче­ского типа (52%). Тонические реакции встречаются редко (}7%). Среди фазических и тонических реакций резко преобла­дают активационные эффекты;

в) уровень мультимодальной конвергенции высок (64%), од­нако сигналы разной модальности, как правило, вызывают от­веты различного характера, знака или паттерна;

г) нейроны обнаруживают выраженную внутримодальную избирательность, четко меняя паттерн реакции в зависимости от характеристик раздражителя (высота чистого тона) (рис. 18);

д) декрементная динамика типа полного угашения практиче­ски не встречается, наблюдается только частичная редукция от­ветов. У половины всех нейронов четкому выявлению реакций применению стимула. Анализ на одиночных нейронах или мень­ших популяциях клеток, где можно разделить спайки отдельных элементов, показывает, что (даже при больших интервалах между стимулами) каждая отдельная клетка отвечает очень не­регулярно, пропуская одни стимулы в серии и реагируя на другие без какой-либо явной закономерности. Однако в ответ на каждое применение стимула срабатывают то одни, то другие клетки (рис.21);

д) угашекие обычного типа, с градуальным ослаблением реакций, отсутствует. Тонические тормозные реакции могут лишь частично редуцироваться по длительности, но не исчезают. Фазические активационные реакции стабильно сохраняются (рис. 22). Вероятность выпадения on-ответов отдельных клеток при очень длительных сериях применений повышается, в связи с чем при отведении от группы возникает меньшее число высокоамплитудных пиков. Этому может способствовать и повышаю­щаяся дисперсия латентных периодов. Однако даже при боль­шом (до 300) числе применений раздражителей всегда периодически появляются ответы исходной формы или высоко­амплитудные пики;

е) многие клетки (42%) обнаруживают постепенное форми­рование ответов, которое у некоторых клеток происходит лишь х 15—20-му применению раздражителя. Наблюдаются формиро­вание ответа за счет преобразования фока, а также динамика типа трансформации паттерна реакций; при этом у одних кле­ток были отмечены переходы кктивационных фазических отве­тов в тонические тормозные, а у других—сдвиги в противопо­ложном направлении {рис.23). Выявляется периодическое (с уче­том временных интервалов) н апериодическое воспроизведение паттерна ответов в фоне. Экстраполяция не обнаружена (Вино­градова, Братин, 1975).

Необычность ответов нейронов ЗФ и сложность их сопостав­ления с характером активности пирамид СА3 позволяет пока выдвинуть лишь ряд предположений.

1. Селективные, дискретные сигналы ЭК, поступающие на ЗФ, приобретают на этой структуре более обобщенную и упро­щенную форму. Возможно, что ЗФ в известней мере действительно является предварительным миксером информации, пе­редающим лишь какие-то ее обобщенные характеристики, су­щественные для работы нейронов СА3 («сигнал присутствия»).

2. Синхронные on-залпы гранулярных клеток могут быть следствием конструктивных особенностей окончаний перфори­рующего пути (см. выше). Такая конструкция может повышать надежность и постоянство суммарного выходного сигнала при флюктуации состояний отдельных гранулярных клеток.

3. В целом сигнал, поступающий ка СА3 с ЗФ, беэдекрементен. Градуально и быстро завершающиеся процессы угашения в поле СА3 не являются вторичным следствием поступления к нему снижающегося сигнала по кортикальному входу. Напро­тив, возрастание сигнала, отмеченное у значительного числа клеток ЗФ, может иметь существенное значение для угашения ответов в поле СА3.

4. Возможно, что диффузные тормозные реакции, охватываю­щие одни популяции нейронов ЗФ при наличии синхронных от­ветных залпов в других, отражают сегментарный принцип строе­ния ЗФ и ее кортикального входа: «действующий» сегмент тор­мозит сопредельные сегменты по механизму возвратного тормо­жения, чем достигается повышение контрастного выделения действующего сигнала. Другим источником длительных тормоз­ных реакций ЗФ может быть медиальное ядро септума (см. ни­же). Во всяком случае, таким источником, видимо, не может быть сам гиппокамп, поскольку его реакции угасают до нуля, а реакции ЗФ стабильно сохраняются.

5. Предположительно активная зона в ЗФ выделяется при участии сигнала от ЭК, и в свою очередь может влиять на вы­деление соответствующей активной зоны в гиппокампе. Фокус активности не является фиксированным и со временем может смещаться, что подтверждается фактами трансформации нейрон­ных реакций и данными по длительному отведению пика популяции нейронов.

\* \* \*

Таковы основные результаты, полученные при исследовании первого цикла лимбических структур, замыкающегося через поле СА, гиппокампа. Следует отметить, что до последнего времени данные о сенсорных характеристиках нейронов этих обра­зований в литературе почти полностью отсутствовали. Система­тический анализ типов нейронных реакций и их динамики в структурах основного лимбического круга позволяет предста­вить его как иерархически организованную функциональную си­стему, где последовательно развиваются развернутые во време­ни сложные следовые явления. Однако, как мы указывали выше, этим циклом структур не исчерпываются образования лимбической системы. Структуры, входящие во второй цикл, более тес­но связаны с regio inferior гиппокампа. Связи этого цикла зна­чительно более диффузны и представляют большую сложность для исследования. Несмотря на это, взаимные влияния между основными звеньями этой системы (гиппокамп —ретикулярная формация) более широко исследованы, чем взаимодействия описанных выше структур. Чрезвычайно важным звеном на пути нисходящих и восходящих связей между этими структурами яв­ляется септум.

**Ядра перегородки (септума).**

Септум имеет слож­ный морфологический состав и делится на несколько ядер. Наи­более крупными и функционально значимыми из них являются медиальное ядро септума (МС), представляющее дорсальное продолжение ядра диагонального пучка, и латеральное ядро (ЛС). Эти ядра состоят из мультиполярных нейронов неспецифического (ретикулярного) типа. Клеточный состав МС более сложен; в нем имеется много мелких вставочных нейронов. Основную массу афферентных синаптических контактов в нем об­разуют окончания MFB восходящего от ретнкуло-типоталамических структур. Волокна, составляющие этот путь, по-видимо­му, в основном переключаются на МС и через него оказывают влияние на гиппокамп. Хорошо известно, что именно это ядро является «пейсмекером» тэта-ритма гиппокампа. Согласно имеющимся данным, более трети нейронов этого ядра при сти­муляции ретикулярной формации может переходить на ритми­ческий режим разрядов. Меньшим по объему источником афферентации этого ядра является поле СА1 гиппокампа. ЛС имеет более однородную организацию и в основном получает аффе­рентные связи от поля СА3 гиппокампа. Таким образом, если оценить функциональное положение этих ядер по отношению к полю СА3, то МС оказывается стоящим на его входе, а ЛС — на выходе. Реакции нейронов этих ядер на сенсорные раздражите­ли обладают рядом общих особенностей и некоторыми разли­чиями:

а) спонтанная активность нейронов высока (20—30/сек и бо­лее) и в фоне часто имеет тенденцию к группировке в нерегу­лярные плотные пачки. При тонической активации эти пачки регуляризуются и идут в ритме 3—6 гц (тэта-залпы). В имею­щихся в литературе данных, полученных на животных в острых опытах под кураре, подчеркивается, что такая активность свой­ственна только МС. В наших опытах она одинаково часто (при­мерно у трети нейронов) встречалась в обоих ядрах, что может быть следствием иных методических условий исследования (хро­нические опыты);

б) ведущий тип реакций на сенсорные раздражителя — то­нический с длительным последействием. В ЛС этот тип практи­чески является единственным. В нижней части МС меньшинство нейронов (12%) обладает реакциями специфического типа, со­стоящими из начального on-эффекта простой формы, сопровож­дающегося длительным тоническим последействием;

в) в подавляющем большинстве случаев нейроны (включая нейроны МС со специфическими ответами) являются мультимодальными;

г) тормозные эффекты несколько преобладают по численно­сти над активационньми;

д) как активационные, так и тормозные реакции могут иметь диффузный характер, типичный для поля CA3 гиппокампа- Од­нако у 33% нейронов повышение или снижение активности в от­вет на действие сенсорного раздражителя сопровождалось по­явлением ритмической организации активации на частоте тэта ритма. Такой же характер могли носить поздние тонические компоненты ответов с оп-эффектами в МС;

е) динамика ответов при повторении раздражителей суще­ственно различалась для МС и ЛС. В ЛС практически все ней­роны (98%) обнаруживали привыкание в форме градуального укорочения реакции вплоть до полного исчезновения; процесс шел линейно н с такой же скоростью, как и в поле CAS. В МС полное угашение такого рода наблюдалось у меньшинства ней­ронов (31%). Реакции остальных клеток претерпевали частич­ную редукцию (до фазической формы) и стабилизировались на этом уровне при дальнейших применениях раздражителя; on-эффекты не угасали (рис. 24, 25);

ж) у нейронов с ритмическими реакциями привыкание выра­жалось не только в укорочении ответа, но также в замедлении частоты пачек, уменьшении числа спайков в пачке и в более быстром переходе к нерегулярной активности (Виноградова, Золотухина, 1972).

Следует упомянуть, что попутно нами проводилось исследо­вание двух дополнительных ядер септума — п. accumbens и sep-tofimbrialis. 3 первом были выявлены легко угасающие чисто фазические ответы (подобные ответам АЗТ); во втором наблюдались стабильные ответы специфического типа, особенностью которых были часто встречающиеся тормозные on-зффекты (Зо­лотухина, Виноградова, 1973а,б). Эти ядра мы подробно рас­сматривать не будем,

**На основании полученных данных можно сделать следую­щие выводы**.

1. С точки зрения состава нейронных реакций септум пред­ставляет собой гетерогенную популяцию ядер, и его функции нельзя оценивать суммарно.

2. В целом реакции МС показывают, что по ретикуло-септальному входу в гиппокамп поступают достаточно генерализо­ванные влияния, не несущие существенной информации о каче­стве воздействующих сигналов. Можно принять высказанное в. литературе утверждение, что частота залпов ритмически разря­жающихся нейронов МС является мерой уровня афферентного потока, поступающего к гиппокампу от ретикулярной формации и других структур.

3. Принципиальные различия динамики угашения реакций в МС (на входе СА3) и в ЛС (на выходе СА3) указывают на поле СА3 гиппокампа как на активный источник явления угаше­ния нейронных реакций. В МС, где влияния гиппокампа более ограничены, реакции не угасают или лишь частично укорачива­ются, испытывая, по-видимому, лишь вторичные модулирующие-влияния со стороны этой структуры.

4. Нейроны септума с их ритмической активностью и возмож­ностью широкого влияния на всю дендритную систему пирамид поля СА3 предположительно выполняют роль синхронизатора при взаимодействии встречных потоков возбуждения. Ритмиче­ски модулируя состояние дендритной системы, они могут созда­вать условия, при которых взаимодействию («сравнению») под­лежат сигналы, приходящие в строго определенные дискретные интервалы времени, что может повысить точность работы си­стемы.

**Ретикулярная формация (РФ).**

Неспецифичеекне структуры среднего мозга и моста являются конечным адресатом импульсации, поступающей от гиппокампа по системе MFB, и одновременно одним из двух основных источников афферентацни для гиппокампа. Отношения РФ и гиппокампа, по-видимому, играют важную роль в регуляции уровня активности ЦНС и, в частности, в определении оптимального уровня, при кото­ром происходит регистрация информации. Необходимость со­здания оптимального уровня активации мозга при участии РФ для обеспечения продуктивного обучения и запоминания пока­зана рядом работ.

Сенсорные характеристики нейронов РФ достаточно хорошо вписаны в литературе. Нами попутно с решением ряда задач, о которых будет сказано далее, были обследованы нейроны РФ н центрального серого вещества среднего мозга, а также нейро­ны ядер шва.

Мы кратко резюмируем здесь лишь наиболее су­щественные особенности изученных нейронов:

а) большинстве нейронов РФ имеет высокий уровень спон­танной активности (до 30—60/сек), хотя встречаются клетки с низкой спонтанной активностью, а изредка и без нее. В целом активность имеет регулярный характер, а значительное число нейронов (особенно в ядрах шва) характеризуется исключи­тельно равномерной и устойчивой активностью пейсмекерного типа. Многие нейроны могли переходить в подобный режим под влиянием применявшихся воздействий;

б) высокий уровень конвергенции различных сенсорных мо­дальностей на клетках РФ достаточно хорошо известен;

в) состав клеточных реакций по типам ответов чрезвычайно разнообразен. Большинство составляют тонические реакции и ответы специфического типа с оп-компонентами, наиболее ред­ко встречаются фазические эффекты;

г) во всех обследованных областях реакции активацнонного знака преобладают над тормозными (70—85%);

д) исследование динамических свойств реакций выявляет две резко различающихся по этому параметру популяций кле­ток. У значительной группы (60%) реакции были стабильными и не претерпевали существенных изменений при многократных повторениях раздражителя. Остальные нейроны, напротив, об­наруживали быстрое (5—10 применений), линейно идущее угашение ответов до нуля (Кичигина, Виноградова, 1974). Анало­гичные динамические характеристики нейронов РФ были отме­чены и другими авторами.

**Оценивая перечисленные факты по отношению к работе ней­ронов гиппокампа можно отметить следующее**.

1. Характер активационных реакций большинства нейронов РФ среднего мозга при действии сенсорных раздражителей поз­воляет утверждать, что общая реакция активации связана с на­растанием в РФ уровня относительно равномерной, однородной активности.

2. Поступая на нейроны септума, эта равномерная активность квантуется в ритмические пачки, частота и плотность которых яв­ляется мерой уровня сенсорного потока на входе. Следует отметить также, что при переключении на нейронах септума многооб­разие реакций нейронов ретикулярной формации практически полностью исчезает. Это напоминает преобразование сигнала ЭК после переключения на ЗФ. Таким образом, релейные звенья, стоящие перед полем СА3 на пути его основных афферентных вхо­дов весьма своеобразно преобразуют (упрощают) поступающую к нему информацию, что может иметь существенное значение для организации неспецифических реакций пирамид поля СА3 на лю­бые раздражители при условии их новизны.

3. Группы нейронов РФ с противоположными свойствами — высокостабильные и быстроугасающие,— возможно, относятся соответственно к восходящим и нисходящим компонентам РФ. Не исключено, что именно последние находятся под модулиру­ющим влиянием высших тормозных механизмов (в первую оче­редь, гиппокампа).

4. Преобладание А-нейронов в РФ и Т-нейронов в regio infe­rior гиппокампа при действии новых раздражителей может рас­сматриваться как косвенное указание на реципрокные отношения между этими структурами, однако еще недостаточно для такого заключения.

**Нисходящие влияния гиппокампа на Р Ф.**

В фи­зиологической литературе неоднократно выдвигался тезис о на­личии тормозного влияния гиппокампа на РФ. Для подтвержде­ния его приводились различные данные, перечисленные выше. Нами было проведено исследование влияний стимуляции поля СА3 гиппокампа с оптимальными параметрами (частота 5—30 гц) на спонтанную и вызванную активность РФ среднего мозга и ядер шва, Полученные данные сводятся к следующему:

а) значительное число нейронов РФ испытывает влияние со стороны гиппокампа (40—50%). В отдельных случаях наблюда­ются ответы типа следования за стимулом. Такие ответы с более короткими латентными периодами (15—25 мсек) чаще встреча­ются в тормозных отделах РФ (ядра шва). В активирующей РФ латентные периоды в среднем больше (20—40 мсек). За началь­ным ответом всегда следуют тонические и диффузные изменения активности; для большинства нейронов эти поздние тонические сдвиги являются единственной формой ответа на стимуляцию гиппокампа;

б) наблюдающиеся эффекты усиливаются и суммируются при повторных нанесениях стимуляции на гиппокамп и часто пере­ходят в стабильно удерживающиеся изменения фоновой актив­ности. Стимуляция может приводить к запуску пейсмекерного режима разрядов у исходно молчащих или нерегулярно разряжа­ющихся нейронов и, напротив, выключать пейсмекерный режим или переводить его на более низкий уровень (рис. 26};

в) в РФ среднего мозга эффект стимуляции гиппокампа в большинстве случаев выражается в снижении спонтанной актив­ности (77%). Однако в ядрах шва чаще наблюдаются сдвиги в сторону активации, а тормозные эффекты встречаются лишь в единичных случаях (8%) (рис, 27);

г) сенсорные раздражители, подаваемые на фоне последейст­вия от стимуляции гиппокампа, в РФ среднего мозга в подавля­ющем большинстве случаев (83%) оказывали более слабое действие по сравнению с их контрольными применениями до злектростимуляции или вообще переставали действовать; иногда ус­корялось привыкание (Кичигина, Виноградова, 1974).

**На основании полученных данных можно высказать ряд пред­положений**.

1. Влияния гиппокампа на РФ достаточно сильно выражены и носят характер длительных тонических модулирующих воздей­ствий, склонных к суммации и нарастанию.

2. Влияние гиппокампа на активирующую РФ действительно-носит тормозной характер; подавляющее действие гиппокампа выражается и в депрессии сенсорных реакций на следах от его стимуляции. Это может служить подтверждением предположения о регуляторных взаимоотношениях между гиппокампом и акти­вирующей РФ в процессе обработки новых сигналов и их угашения.

3. Возможно, однако, что истинный механизм взаимодействия сложнее или имеет дополнительное звено. Влияния гиппокампа на неспецнфические тормозные механизмы (ядра шва) осущест­вляются более прямым образом и носят отчетливый активационный характер. При этом принципиальное представление о подав­лении гиппокампом активирующих механизмов ствола сохраняет свое значение, но допускается осуществление этой функции через промежуточное антагонистическое звено в пределах самой РФ: фоновый приток импульсации от гиппокампа, возбуждая тормоз­ные отделы РФ, через них контролирует уровень активности нейронов восходящей РФ.

Снижение этого притока при действии «новизны» (ответ Т-нейронов гиппокампа) приводит к выходу активирующей РФ из-под подавляющего влияния тормозных механизмов и реализа­ции реакции активации.

**Нисходящие влияния гиппокампа ка септум (стимуляция).**

Представление о реципрокных отно­шениях гиппокампа и активирующей РФ (подтверждается и при исследовании их влияний на топографически более близком к гиппокампу звене — медиальном ядре септума.

а) В соответствии с литературными данными, стимуляция РФ среднего мозга приводит к выраженным изменениям активности значительного числа нейронов МС (73%). У большинства нейро­нов при этом наблюдается появление ритмических тэта-залпов, частота которых нарастает с повышением частоты или силы сти­муляции РФ.

б) При стимуляции гиппокампа в МС преобладают тормоз­ные эффекты, которые встречаются в 5 раз чаще, чем активацнонные. Стимуляция гиппокампа может приводить к дезоргани­зации ритмических тэта-разрядов нейронов МС или вызывать по­степенное снижение их частоты с 4—6 до 3—3,5 гц.

в) Предварительная стимуляция гиппокампа приводит к рез­кому снижению реакций на сенсорные раздражители практически у всех нейронов МС (94%). У этих же нейронов стимуляция РФ всегда вызывает противоположный эффект усиления действия сенсорных раздражителей (увеличение силы и длительности ре­акций, растормаживание частично угасших реакций, появление ранее отсутствовавших ответов) (рис. 28, 29) (Виноградова, Зо­лотухина, 1973). Эти данные подтверждают два основных поло­жения, высказанных выше:

1. Нисходящие влияния гиппокампа в основном носят тормозной характер и, по-видимому, имеют существенное значение для процесса угашения реакций в ряде экстрагиппокампальных структур.

2, Отношения гиппокампа и активирующей РФ, тестируемые на третьей, промежуточной, структуре, действительно имеют реципрокный характер.

**Нисходящие влияния гиппокампа на септум (отсечение)**

Вывод о ведущем значении гиппокампа для про­цесса угашення реакции на новые сенсорные раздражители мо­жет быть проверен при устранении его влияний на септум. С этой целью производили коагуляцию (биполярный электрод, ток 4,5 me на 20 сек) на уровне септофимбриального ядра. Раз­рушение захватывало вентральный псалтериум и волокна дор­сального форникса, полностью прерывая связи между основными ядрами септума и гиппокампом, но оставляло практически интактными обе эти структуры. Однако возможности исследования МС в этом случае ограничиваются быстро идущим ретроградным хроматолизом нейронов, которые дегенерируют почти полностью вследствие отсечения их основных аксонов, идущих к гиппокам­пу. ЛС не претерпевает дегенерации. Поэтому основные данные получены на ЛС.

**Предварительные результаты сводятся к следующему**:

а) спонтанная активность нейронов септума не изменялась существенным образом. Несколько возрастало число нейронов с тэта-залпами. Есть также основания считать, что средняя часто та фоновых тэта-залпов была выше наблюдаемой у нормального животного (5—7 гц, вместо 3—4 гц в норме);

б) общий характер тонических реакций не отличался от нор­мы;

в) нейроны сохраняли нормальную реактивность к стимуля­ции РФ, которая продолжала вызывать обычные ответы типа тонической активации или торможения — диффузные или с члене­нием активности в тэта-залпы. Во всех случаях эффекты стиму­ляции РФ обнаруживали поразительное сходство с характеристи­ками сенсорных реакций для данного нейрона (рис. 30);

г) резко измененными по сравнению с нормой оказались ди­намические характеристики реакций, что особенно ярко проявля­лось в ЛС, где в норме подавляющее большинство нейронов обладает склонностью к быстрому, линейно идущему угашению реакций. После отсечения гиппокампа при повторении раздражи­теля реакции нейронов ЛС теряли способность угасать и даже нарастали раз от раза, вызывая »все более мощные и длительные тонические эффекты (рис. 31) (Бражник, 1974).

Характеристики активности нейронов селтума при отсечении гиппокампа позволяют сделать следующие выводы.

1. Характер реакций нейронов септума на сенсорные раздра­жители не определяется входом от гиппокампа, что верно и для ЛС, для которого следует допустить наличие общего с МС восходящего источника афферентации, по-видимому, от активирую­щей РФ.

2. Декрементная динамика реакций в септуме полностью за­висит от сохранности нисходящих влияний гиппокампа. Исчезно­вение привыкания реакций говорит о том, что на гиппокамп по­ступает первично не угасающий сигнал, который лишь вторично приобретает затухающую характеристику в результате влияний гиппокампа непосредственно на нейроны септума или на нейроны структур, являющихся источниками сигналов для септума. Сдвиг фоновой частоты тэта-залпов в сторону повышения может быть свидетельством того, что модулирующие (тормозные) влияния гиппокампа имеют тонический характер.

3. Сопостановление сигналов МС, с одной стороны, и ЭК— ЗФ, с другой,— позволяет утверждать, что на гиппокамп посту­пают относительно стабильные сигналы, а декрементные харак­теристики сигнал приобретает на выходе пирамид поля САВ.

\* \* \*

Этими данными мы заканчиваем рассмотрение отношений в структурах второго, гиппокампо-ретикулярного цикла лимбической системы. Сравнение нейронных реакций и характера взаимодействия между структурами основного лнмбического круга, связанными с полем СА1 гиппокампа, и дополнительного цикла, связанного с полем СА3 (показывает существенные различия между этими двумя системами. Объединение работы систем осуществляется на уровне самого гштокампа. Афферентные связи ретикулярного и кортикального происхождения кон­вергируют на нейронах поля СА3. Важным релейным звеном вну­тренней системы является ЗФ, передающая влияния на пирамиды поля СА3, а также коллатерали Шаффера, связывающие поле СА3 с полем CA1 Анализ этой внутренней системы гиппокампа необходим для выявления ее modus operandi и подхода к доказа­тельству предположений о функциях поля СА3.

**Взаимодействие сенсорных входов поля СА3**

Поскольку предполагается, что явления, наблюдаемые в поле СА3, разыгрываются при взаимодействии афферентных потоков, поступающих по кортикальному и ретикуло-септальному входам, было проведено исследование влияний на пирамиды поля СА3 электрической стимуляции его двух основных афферентных вхо­дов. Стимулировали кортикальный вход (К. перфорирующий путь) в области субикулюма, а также ретикулярную формацию среднего мозга (РФ). Стимуляция более Слизкого звена — септума не применялась из-за возможности сильных антидромных влияний при раздражении этой структуры. Одиночные раздраже­ния (0,3 гц, 1 мсек), а также серии импульсов от 3 до 100 гц, длительностью 1 мсек, с интервалом 5 сек подавались попеременно на РФ или К, а затем совмещались. Применялся также метод парной стимуляции с различными временными задержками. По­сле каждого вида стимуляции опробовалось действие сенсорных раздражителей.

**Были получены следующие результаты:**

а) стимуляция РФ обычно вызывает диффузные тонические реакции нейронов гиппокампа, причем в СА3 они наблюдаются чаще, чем в СА1 (72 и 56% нейронов соответственно). Среди то­нических реакций в обоих полях преобладали тормозные эффек­ты. Кор откол атентные ответы типа следования за раздражителем наблюдались редко (9% в CA3 и 2% в СА1). В большинстве слу­чаев (особенно в поле CA3) отмечали выраженное сходство меж­ду влияниями РФ и реакциями на сенсорные раздражители (по знаку и до общему типу) для одного и того же нейрона;

б) Стимуляция перфорирующего пути вызывала менее диф­фузные, ограниченные во времени эффекты, причем в СА1 ответы наблюдались чаще, чем в СА3 (81 и 59% соответственно). В обоих полях преобладали активационные эффекты. Тормозные реак­ции составляли меньшинство. Ответы типа следования в поле СА1 наблюдались вдвое чаще, чем в поле СА3 (20 и11% соответствен­но). Корреляции со знаком и типом сенсорных реакций не выяв­лено (рис. 32);

в) При стимуляции обоих входов обнаруживается одинаковый узкий оптимальный частотный диапазон—1С—30 гц. При при­менении более высоких частот стимуляции эффект блокируется или изменяется (обычно активация сменяется торможением);

г) Во многих случаях суммарный эффект стимуляции РФ и К был слабее, чем эффект изолированного раздражения одного из входов, или исчезал вообще. Это явление можно считать доста­точно банальным следствием в случаях, когда стимуляция РФ вызывает торможение нейрона, а стимуляция К — его активацию. Однако наблюдались случаи, когда раздельная стимуляция обе­их входов вызывала реакцию одинакового знака, а их совмест­ная стимуляция приводила к ослаблению силы и длительности эффекта;

д) При стимуляции РФ и К методом парных раздражителей наносились одиночные импульсы тока на оба входа с различной временной задержкой между ними {от 5 до 300 мсек); при этом обусловливающим и тестирующим были попеременно оба стиму­ла. При последовательности РФ-f-K пары стимулов с минималь­ными (5—10 мсек) и максимальными (100—300 мсек) задержка­ми сопровождались (чаще тормозными) реакциями. В диапазоне задержек 20—50 мсек происходило ослабление п полное подав­ление эффекта действия раздражителей. При последователь­ности К+РФ эти же нейроны отвечали при любых значениях за­держек (рис. 33);

е) После стимуляции РФ в оптимальном диапазоне у боль­шинства нейронов поля СА3 происходили усиление реакций на сенсорные раздражители, их восстановление при предваритель­ном угашении или их появление у исходно не отвечающих нейро­нов. Лишь у 5% нейронов наблюдалось ослабление сенсорных реакций после стимуляции РФ. После стимуляции К происходили обратные изменения: у 53% нейронов реакции слабели, подав­лялись и исчезали; наблюдались также различные формы изме­нения типа и знака ответа (28%). Эффекты подавления и извра­щения сенсорных реакций были еще более выражены после при­менения одновременной стимуляции обоих входов {рис. 34, 35) (Виноградова, Дудаева, 1972).

Из перечисленных фактов можно сделать следующие выводы.

1. Наличие корреляции эффекта стимуляции РФ с типом сен­сорных ответов, а также усиление сенсорных реакций после раз­дражения РФ показывают определяющее значение этого входа для формирования тонических ответов нейронов гиппокампа на сенсорные сигналы.

2. Наблюдавшийся факт ослабления ответов при совместной стимуляции входов может рассматриваться как подтверждение предположения о том, что реакции нейронов СА3 могут блокиро­ваться при поступлении сигналов из двух источников.

3. Этот эффект блокады наиболее выражен, если приход воз­буждений из двух источников происходит достаточно синхронно, в ограниченный период времени. Мультисинаптический характер путей от РФ к гиппокампу, а также обусловленное методически­ми требованиями более близкое расположение стимулируемой точки перфорирующего пути приводят к тому, что одновременно наносимые стимулы не имеют возможности взаимодействовать ка исследуемом нейроне. «Физиологическое зремя» прихода им пульсов выравнивается при условии, если стимуляция РФ на 20— 50 мсек опережает стимуляцию коры. При обратной последова­тельности импульсы от кортикального входа всегда опережают импульсы от РФ; в этом случае ответы сохраняются при любых значениях задержек.

4. Влияние стимуляции РФ и К на сенсорные реакции нейро­нов СА3 показывает, что потенцпацня ретикулярного входа для них эквивалента качеству новизны раздражителя, а потенциация кортикального входа аналогична действию уже известного стиму­ла, т. а. наличию его следа в системе памяти.

Последствия отсечения ретикулярного в х о-д а. Значение ретикуло-септального входа для работы пирамид полей CAi и CAj может быть проверено при разъединении септума к гиппокампа (см. методику выше). Использование такого подхода к исследованию гиппокампа возможно в связи с дока­занным гистологами фактом отсутствия ретроградной дегенера­ции пирамид при повреждении их основных аксонов, поскольку при этом остается сохранной система коллатеральных аксонных ветвей.

Тщательное исследование активности нейронов СА3 и CA1 по­сле отсечения септума в наших условиях (хронические опыты, начинавшиеся через неделю после операции и продолжавшиеся 8—10 дней) показало следующее:

а) средняя частота и характер спонтанной активности не пре­терпевают никаких явных изменений, кроме статистически недо­стоверного повышения числа нейронов с высоким уровнем актив­ных и снижения числа низкоактивных нейронов;

б) число реактивных нейронов, которое в норме равно для обоих полей (67—68%), не меняется для поля CA1 (65%), но резко падает для поля СА3 (28% нейронов, отвечающих на сен­сорные раздражители);

в) соотношение мульти- и унимодальных нейронов становит­ся одинаковым для обоихполей (54—55% мультимодальных кле­ток и 45—46% унимодальных). Поле СА1 по этому критерию неотличимо от нормы, для поля СА3 это означает резкое сокраще­ние числа мультимодальных элементов;

г) процент тонических реакций резко падает в обоих полях (с 94 до 32% в поле СА3 и с 59 до 16% в поле СА1). Соответст­венно значительно возрастает доля фазических ответов. Наибо­лее яркий факт заключается в появлении в поле CA3 значитель­ного числа нейронов с ответами специфического типа (21%), ни­когда яе наблюдающихся в норме (рис. 36, А; 37);

д) оставшиеся тонические реакции значительно отличаются от тех, которые наблюдаются в норме. Их средняя длительность меньше 2 сек, а латентные периоды возрастают до 250—300 мсек (рис. 36, 5);

е) из числа оставшихся тонических реакций подавляющее большинство являются активационными. Тормозные эффекты, составляющие большинство в норме, снижаются до 16% в обоих полях;

ж) обычное угашение реакций пря повторении сенсорных разд­ражений практически исчезает (особенно в поле CA3). Вместо этого наблюдаются два противоположных отклонения динамики от нормы: 1) -необычно быстрое исчезновение реакций (на 2—3-е применение), причем это исчезновение происходит не градуаль­но, а внезапно; 2) постепенное формирование и дальнейшая ста­билизация реакций, без угашения (рис. 38). Выраженность этих необычных для гиппокампа видов динамики различна для раз­ных полей. В поле CAj доминируют исчезающие реакции (53%). В поле CA1 эта динамика почти не наблюдается, большинство нейронов обнаруживает медленное формирование реакций (к 4—11-му применению сигнала),а далее отвечает стабильными реакциями (69%). Много нейронов такого рода встречаются и в поле СА3 (42%); к их числу относятся все специфические и часть фазических ответов, наблюдающихся в этой структуре пос­ле отсечения септума (Бражник, Виноградова, 1974).

**На основании изложенных фактов можно сделать следующие выводы**.

1. Ретикуло-септальный вход имеет более существенное зна­чение для поля СА3 и оказывает определяющее влияние на ха­рактер его реакций, поскольку наблюдаемые здесь изменения значительно более выражены, чем в поле СА1.

2. При отсечении септальнсго входа поля СА1 и СА3 начина­ют обнаруживать выраженное сходство по ряду параметров (уровень конвергенции, деление реакций по типу и знаку), что, по-видимому, определяется характеристиками общего для обо­их полей сохранного источника афферентации по кортикальному входу.

3. Тонические реакции, а также эффекты тормозного знака, по-видимому, зависят от ретикуло-септального входа, поскольку они резко снижаются или исчезают при его отсечении,

4. Фазнческне реакции н ответы специфического типа, види­мо, не зависят от ретикуло-септального входа, поскольку при его отсечении они сохраняются.

5. Появление специфических ответов в поле CA3 можно рас­сматривать как следствие демаскировки при снятии тонических влияний, в норме поступающих от септума. Существующие дан­ные о пластических перестройках системы синапсов перфори­рующего пути, способного занимать места дегенерировавших афферектов даже у взрослых животных, -позволяют считать, одна­ко, что происходит не просто демаскировка, а усиление влияний перфорирующего пути, вследствие чего в поле СА| «появляются не свойственные для него в норме специфические ответы.

6. Резкое падение реактивности и патологически быстрое ис­чезновение реакций в поле CA3 может рассматриваться как след­ствие снятия усиливающих и растормаживающих влияний РФ (эквивалентных действию новизны, см. выше), которые не про­тивостоят более влияниям кортикального входа. Остальные ней­роны (особенно в поле СА,) начинают воспроизводить динами­ку, свойственную в норме нейронам ЭК и ЗФ. Возможно, что проявление того или иного типа динамики зависит от преиму­щественного значения разных афферентных входов для отдель­ных нейронов. Таким образом, нормальное привыкание сенсор­ных реакций в гиппокампе невозможно при отсечении ретикуло-септального входа.

**Влияние зубчатой фасции на поле СА3.**

Система связей гранулярных клеток ЗФ с полем СА3 весьма своеобразна и противоречива по конструкции. Аксоны гранулярных клеток, образующие систему мшистых волокон, очень тонки (0,1 мк), но оканчиваются гигантскими синапсами (4—6 мк), содержащими неизвестный медиатор и большое количество цинка, связанного с синаптнческими пузырьками Синаптические окончания нахо­дятся очень близко к телам пирамид (и даже на самих телах), но контактируют с большими шипиками, затрудняющими пере­ход возбуждения на постсинаптическую клетку. Такое совмещение низко к высокоэффективных черт конструкции позволяет пред­полагать, что воздействия, оказываемые этой системой, могут быть достаточно мощными, но реализуются лишь при опреде­ленных условиях (суммация, потенциация). Как мы указывали выше, через ЗФ на СА3 переключается основной поток корти­кальной импульсации, приходящей по перфорирующему пути.

Исследование характера влияний ЗФ на пирамиды поля СА3 обнаруживает ряд своеобразных свойств:

а) стимуляция ЗФ вызывает в пирамидах СА3 ответ типа сле­дования за раздражителем; этот ответ всегда сопровождается периодом торможения;

б) реакция следования имеет оптимальную реализацию в уз­ком и относительно низком диапазоне частот стимуляции—В— 30 гц. При более низких и более высоких частотах ответ может выражаться в основном в подавлении активности;

в) ответ пирамид СА3 всегда лучше выражен при стимуляции точки ЗФ, находящейся в одном сегменте с местом отведения. При перемещении регистрирующего электрода от точки стимуляции по продольной оси гиппокампа реакция следования у ней­ронов поля СА3 ослабевает, а за пределами зоны оптимума (ши­рина которой при пороговой силе тока составляет около 700 мк) сменяется чистыми тормозными: эффектами. В еще более удален­ных течках находятся нейроны, не отвечающие на стимуляцию. Одновременная стимуляция двух точек ЗФ (в оптимальной и краевой зоне) может приводить к эффектам суммации или по­давлению ответов клеток СА3 на-стимуляцию оптимальной точ­ки ЗФ;

г) синапсы ЗФ на пирамидах СА3, обладают выраженной спо­собностью к стойкой суммации поступающего возбуждения. Эффективность связи ЗО — СА3 при периодической стимуляции повышается от одного экспериментального днях другому, так что первые клетки CA3, зарегистрированные в серии опытов на одном и том же животном, слабо и с медленным вовлечением отвечают на стимуляцию ЗФ; в последующие дни при сохране­нии постоянных параметров стимуляции ответы клеток нараста­ют. Потенциация выражается в увеличении числа спайков, вызы­ваемых каждым стимулом, сокращении латентного периода, ускорении вовлечения и расширении действующего частотного диапазона в сторону низких частот. Тормозное последействие при этом сокращается. Эффект потенциации может сохраняться в течение 2—3 суток (рис. 39, 40);

д) при возникновении потенциированного состояния синапсов ЗО на пирамидах СА3 ответы последних на сонсорные раздра­жители практически полностью исчезают. За пределами оптимальной, потенциированной зоны (при смещении электрода в области, где наблюдаются только тормозные эффекты стимуля­ции ЗФ, или ответы на нее вообще отсутствуют) нейроны СА3 сохраняют нормальную реактивность к сенсорным раздражите­лям (рис. 41, А). Перерыв длительностью 3—4 дня, при котором уровень потенциации снижается, приводит к восстановлению реактивности пираиид СА3 к действию сенсорных раздражите­лей и в оптимальной зоне. Однако при одновременном примене­нии сенсорных раздражителей (даже не вызывающих видимого эффекта в поле CA3)- и стимуляции ЗФ ответ пирамид СА, на электрическую стимуляцию может существенно меняться как в сторону усиления, так и в сторону ослабления. Возможно, что наблюдаемые явления по механизму близки к эффектам взаимо­действия стимуляции двух различных точек ЗФ (рис. 42} (Бра­тин, 1973; Брагин, Виноградова, 1973).

**Таким образом, можно сделать следующие выводы**.

1. ЗФ может оказывать сильное регулирующее влияние на поле СА3. Характер влияний ЗФ в большой степени зависит от частотных характеристик поступающего возбуждения.

2. Зависимость выраженности ответов нейронов СА3 на сти­муляцию ЗФ от пространственных факторов подтверждает пред­ставления о сегментарной организации гиппокампа. Между соседними сегментами существует тормозное взаимодействие, ор­ганизуемое при участии возвратного торможения с латеральным распространением. Можно предположить, что такая организа­ция способствует контрастному выделению активного сегмента при снижении активности сопредельных с ним зон.

3. Синапсы ЗФ на пирамидах СА3 несомненно относятся к типу синапсов-интеграторов. Их способность к медленному на­коплению и длительному сохранению потенциированного состояния может лежать в основе динамических изменений реакций нейронов поля СА, при повторяющихся сенсорных сигналах. Пря­мым доказательством участия синапсов ЗФ в декремектных процессах нейронов поля CA3 является факт выраженной активности последних при потенциации входа от ЗФ. Однако конкрет­ный механизм, посредством которого при потенциации (возбу­дительных) синаетсов ЗФ происходит блокада реакций пирамид CA3 остается неясным. Возможно, что в нарушении и восстанов­лении равновесия (уровня спонтанной активности) участвует тонкая балансировка взаимодействий между гранулярными и корзинчатыми клетками на пирамидах СА3.

Во всяком случае, значение сохранности кортикального вхо­да (через ЗФ) к полюса для нормального угашения сенсорных реакций его нейронов подтверждается вариантом опытов, в ко­тором мы пытались устранить влияния ЗФ на СА3. Поскольку по анатомическим условиям этого нельзя сделать хирургическим путем, была использована химическая специфичность ЗФ. Произ­водилась аутоиммуниэация кроликов двукратным подкожным введением им гомогената ЗФ с адъювантом Фрейнда. При обсле­довании нейронов поля СА3 через месяц было обнаружено пол­ное исчезновение угашения реакций на сенсорные раздражите­ля. У контрольных животных, которым вводилась ткань хвоста­того ядра, скорость угашения реакций в поле CA3 статистически не отличалась от нормы (Зрагян н др., 1974) (рис. 41, Б). Таким образом, сохранность кортикального входа к полю СА3 необхо­дима для угашения его реакций.

**Влияния поля СА, на поле СA1**

В отличие от мшис­тых волокон, соединяющих ЗФ с СА3, коллатерали Шаффера от­носятся к числу наиболее толстых миелинизированных аксонов в центральной нервной системе. Как мы указывали выше, образу­емые коллатералями Шаффера довольно крупные синапсы, контактируют непосредственно с дендритными шахтами пирамид CA1 (не с шипиками) вблизи от зоны бифуркации, являющейся дополнительной триггерной зоной.

Основные данные о характере влияний, поступающих к ней­ронам поля СА1 по коллатералям Шаффера, сводятся к следую­щему:

а) стимуляция СА3 вызывает в пирамидах СА1 ответ типа следования за раздражителем; после него всегда наблюдается торксзное последействие, значительно более короткое, чем в СА3 при стимуляции ЗФ;

б) следование за раздражителем наблюдается во всем диа­пазоне примененных частот — от одиночных стимулов до 100 гц и более;

в) стимуляция точек СА3, не находящихся в одном сегменте с точкой отведения в СА1 может вообще не вызвать ответа, либо вызвать только тормозной эффект; иногда, наоборот, наблюдается слабый ответ типа следования или диффузная активация без тормозного последействия (рис. 23, Б). Пороги стимуляции для этих точек значительно выше, чем для точки, находящейся в одном сегменте с местом отведения;

г) граница между подпорогрвыми и пороговыми кнтенсивностями стимуляция является очень резкой. Достаточно минималь­ного прироста интенсивности тока, чтобы вместо нулевого эффекта появилась развернутая форма реакции (рис. 43, А);

д) процесс вовлечения почти не выражен — реакция возни­кает сразу и устойчиво удерживается на постоянном уровне. Признаки длительной потенциации отсутствуют;

е) существенных влияний на действие сенсорных раздражи­телей, подаваемых после стимуляции СА3 не обнаружено. При одновременной подаче сенсорного раздражителя (даже если он вызывает активационный ответ) и электрической симуляции СА3 обычно резко возрастает длительность тормсэного после­действия. Ответы пирамид СА, на электрическую стимуляцию (в отличие от влияний ЗФ на СА1) никогда не меняются при од­новременном воздействии сенсорных раздражителей (рис. 44) (Кичигина, 1974).

**Можно сделать следующие выводы.**

1. Синапсы коллатералей Шаффера на дендритах нейронов СА1 относятся к типу синапсов детонаторов, т. е. представляют собой весьма эффективную систему, работающую по приниипу «все или ничего». Об этом говорят характеристики порогов, от­сутствие выраженной потенциации, а также широкий частотный диапазон этой системы.

2. Система не способна к накоплению воздействий и тем бо­лее к длительному сохранению измененного состояния. Следова­тельно, можно предположить, что эта система связей, не облада­ющая «памятью», оказывает регулирующее влияние только в Пе­риод прямого действия пирамид поля СА3 на нейроны СА1.

3. Пока остаются неясными роль этой системы в организации сенсорных реакций нейронсв СА1 и значение удлинения тормоз­ных эффектов при совпадении сенсорной и электрической стиму­ляции.

4. Вновь подтверждается сегментарный принцип организации гиппокампа с возможностью тормозного взаимодействия между сегментами.

\* \* \*

Основываясь в наших исследованиях на существующих в ли­тературе представлениях об участии лимбической системы в про­цессах памяти и обучения, мы надеялись, что выяснение свойств нейронных реакций этих структур может дать дополнительный ряд фактов для проверки имеющихся представлений. При этом мы полагали, что коррелятами таких динамически развивающих­ся процессов, как память и обучение, во всяком случае в началь­ной их стадии, по-видимому, должны являться динамические из­менения работы соответствующих нейронных систем и что вре­менные параметры этих процессов на макро- и макроуровне должны приблизительно соответствовать друг другу (т. е. не расходиться ка порядок и более). Модель запоминания (узнавания) одиночного раздражителя (угашение ориентировочного рефлекса) была использована при тестирования нейронов лимбических структур. Эта простая форма памяти несомненно занима­ет важное место в формирования индивидуального опыта, хотя ее значение до сих пор не всегда в должной мере оценивается. При исследовании этой формы памяти динамические эффекты повторных воздействий сигнала не осложняются мощными со­путствующими влияниями со стороны подкрепления; вместе с тем сохраняется возможность точного учета развертывания про­цесса во времени.

Исследования нейронов лимбических структур подтвердили, что в этой системе чрезвычайно сильно выражены динамические эффекты, причем их развитие в среднем характеризуется времен­ными параметрами одного порядка с параметрами угасания ком­понентов ориентировочного рефлекса. Однако исследование на нейронном уровне имеет то преимуществе, что в относительно сохранной нервной системе позволяет дифференцированно изу­чить характеристики отдельных нейронных популяций. Диффе­ренцированный морфологический состав лимбической системы, множественность объединяемых ею структур, принципиальные различия плана их строения указывают на то, что она представ­ляет собою сложную иерархию, где каждое звено выполняет своеобразную субфункцию, интегрируемую в единый комплекс на уровне системы. Поэтому на первом этапе исследования мы поставили задачу получить серию «портретов» отдельных лимбических структур, а далее попытались выяснить отношения между некоторыми критическими звеньями.

На основании морфологических данных и результатов иссле­дования структуру лимбической системы можно представить в виде отдельных двух больших взаимосвязанных циклов. Анализ нейронных реакций указывает на ряд принципиальных разли­чий между структурами, составляющими эти циклы (Виноградо-за, 1972).

Большой лимбический круг — гипппокампо-цингулярную си­стему— мы условно называем «информационным» циклом (рис. 45}. Факты показывают, что в системе поле СА3— маммиллярные тела—-передние ядра таламуса—цингулярная кора сохра­няются кодовые признаки качества информации. Эти структуры широко принимают сенсорную информацию из различных источ­ников и последовательно обрабатывают ее по разным парамет­рам на разных уровнях сложности. По основному направлению передачи возбуждения в этой системе прослеживается одна су­щественная закономерность: доминирование декрементных про­цессов (угашение) постепенно сменяется диминированием инкрементных процессов (различные виды формирования ответов). В целом, чем дальше структура находится от поля СА1 тем боль­ше в ней нейронов с постепенным формированием реакций и тем медленнее идет сам процесс формирования. Действительно, максимально выраженные реакции нейронов в СА1 появляются при 2-м применении стимула, в МТ — на 3—4-м, в АВТ —на 4—7-м, а в ЛК на 7—15-м. По-видимому, разные структуры этого цикла характеризуются не только различными последовательными уро­внями обработки информации, но и различной последовательно­стью вступления в действие. Вероятно, сигнал, посылаемый каж­дым предшествующим звеном, необходим для формирования от­вета на следующем этапе. В целом, как мы указывали выше, структуры этой системы можно представить как ряд последова­тельно соединенных интеграторов числа поступающих воздейст­вий, причем каждый на них имеет свой критический порог сраба­тывания, определяемый числом повторных воздействий сигнала.

Иной характер носят процессы, осуществляемые вторым, гиппокампо-ретикулярным циклом, который мы условно называем регуляторным. Эта система объединяет круговой связью основные структуры, регулирующие рабочий уровень мозга. К этому циклу примыкает дополнительная «эмоциональная» система (амигдала — гипоталамус), которая за счет нервных, а также вегетативно-гормональных влияний, возникающих при эмоциях, может усиливать и продлевать возбуждение, возникающее в регуляторной системе.

Для нас важнейшим звеном этой системы является поле СА3 гиппокампа, которому приписываются функции компаратора двух потоков (Возбуждения, выделяющего не конкретные информаци­онные свойства сигнала, а относительное качество новизны. Но­визна оценивается как состояние, при котором сигнал, поступаю­щий по одному (ретикуло-септальному) входу, не находит своего аналога в другом (кортикальном) входе. В случае такого рассо­гласования возникают реакции нейронов поля СА3. Совпадение сигналов в обоих входах приводит к восстановлению устойчивого состояния системы (возвращение к уровню фона). Во время дей­ствия нового сигнала большинство нейронов гиппокампа перехо­дит в тормозное состояние, меньшинство — активируется, что мо­жет приводить к снижению суммарного сигнала, выходящего на РФ. Поскольку в опытах подтверждено, что гиппокамп действи­тельно может оказывать тоническое тормозное влияние на акти­вирующую РФ (прямо или, что более вероятно, через тормозные отдела РФ), тс снижение его суммарного сигнала должно обеспечивать повышение активности восходящей РО, что приводит к общему повышению рабочего уровня мозга. По мере повторения раздражителя и его частичного узнавания реакции гиппокампальных нейронов будут блокироваться все раньше, и это будет соответствовать известному феномену постепенного укорочения общей активационной реакции до полного прекращения. На этом этапе поддержание высокого уровня активации мозга биологиче­ски нецелесообразно, поскольку анализ раздражителя и фикса­ция соответствующего следа завершены.

По-видимому, структуры информационного цикла могут включаться только при определенном состоянии, обеспечивае­мом регуляторным циклом, как через общие механизмы РФ, так и через прямые влияния поля СА3 на поле СА1 по коллатералям Шаффера. Зто, в частности, подтверждается фактом совпадения по времени динамических явлений в структурах информационно­го цикла (формирования реакций и их следового воспроизведе­ния) с периодом сохранения реактивного состояния пирамид СА3. Таким образом, сигнал проходит обработку («на запись») в информационной системе только при «разрешении» со сторо­ны регуляторной системы.

Два дополнительных важных в функциональном отношении звена обеспечивают работу компаратора. Существенно, что как раз для обоих этих звеньев, по-видимому, не характерны декрементные процессы типа полного угашения.

Первое из них —.ЗФ, синапсы которой на пирамидах СА3 об­ладают уникальным свойством медленно нарастающей и дли­тельно сохраняющейся потенциации. Потенциированное состояние ЗФ, достигаемое прямым ее раздражителем» или стимуля­цией кортикального входа гиппокампа, приводит к блокаде спо­собности пирамид СА3 отвечать на новые сенсорные раздражи­тели. Это действительно показывает, что потенциированное состояние кортикального входа эквивалентного для пирамид СА» исчезновению качества новизны повторяющегося сигнала.

Вторым дополнительным звеном является медиальное ядро септума, преобразующее поступающий к гиппокампу равномер­ный поток восходящей импульсации в ритмические кванты с частотой 3—6 гц. Нейронные эффекты подобного рода безуслов­но уникальны для мозга. Частота квантов, генерируемых МС, рассматривается как мера уровня восходящего афферентного потока. Возможно, что септум играет роль синхронизирующего устройства, которое, ритмически регулируя возбудимость денд­ритной системы пирамид СА3, создает условия для того, чтобы сравнению подлежали только сигналы, приходящие в определен­ные микроинтервалы времени. Сигнал из кортикального входа, пришедший не в фазе с залпом септальных клеток, не получит возможности воздействовать на пирамидный нейрон СА3, что обеспечит более высокую надежность работы компаратора.

При сопоставлении сенсорных реакций нейронов в основных источниках афферентных сигналов для гиппокампа (энторинальная кора, ретикулярная формация) с результатами их пре­образований на конечных предгиппокампальиых релейных звеньях (ЗФ, септум) выявляется существенный факт. Прежде чем поступить на пирамиды поля СА3, сигнал приобретает упрощенную, абстрактную форму. Возможно, что подобная предва­рительная обработка информации необходима для выполнения полем СА3 его функции выделения новизны без учета конкрет­ных свойств сигнала. Если же сопоставить сигналы, поступаю­щие на вход гиппокампа, с его выходными сигналами, то выступает другой важный факт. Он заключается в тем, что по обоим афферентным входам на поле СА3 поступает относительно ста­бильный сигнал, а выраженный декрементяый характер он действительно приобретает в самой этой структуре. Эти данные подтверждают представление с гиппокампе как об активном фильтре информации, участвующем в процессах подавления ак­тивности при постоянстве внешних условий и ее восстановления при изменении этих условий. Необходимые регуляторные влияния гипокампа осуществляются как единый процесс, но двумя различными путями: во-первых, через воздействие на РФ и ее-здание таким образом необходимого для записи сигнала уровня активности мозгг; во-вторых, через влияния на структуры основ­ного лимбического круга, в результате чего определяется, какой именно сигнал отбирается на запись и осуществляются началь­ные этапы его регистрации.

Чрезвычайно важным определяющим звеном в работе обоих систем являются двусторонние свяансконвекситальным неокортекссм. Связи, афферентные по отношению к лимбической системе, в частности, к основной кортикальной области, стоящей не входе гиппокамла (знториальной коре), исходят из высших локальных (вторичных) зон конечной конвергенции. Сигналы, поступающие от коры на поле СА3 через интегрирующий меха­низм ЗФ( постепенно накапливаясь при повторении стимула, мо­гут приводить к блокаде реакции пирамид гиппокампа на новиз­ну. Вместе с тем сигналы, формирующиеся в основном информа­ционном лимбическом цикле и с неокортексои в качестве одного из конечных адресатов (связи от цингуляркой коры), яв­ляются непременным условием для формирования долговремен­ных следов, предположительно хранящихся в неокортзксе. Сама лиюбическая система, вероятно, хранит -эти следы лишь в лабиль­ной, динамической ферме, в течение периода, необходимого для отбора и обработки информации на запись. Сна выполняет фун­кцию специального предварительного устройства, не позволяю­щего жесткой фиксации случайных следов и способствующего наилучшей организации классификационной системы хранения следов в долговременной памяти.

Такова в общих чертах предлагаемая гипотеза о работе лим­бической системы а процессе регистрации информации. Как мы указывали выше, существует ряд вопросов, решение которых необходимо для проверки отдельных эе звеньев. Сложность лим­бической системы требует ее дальнейшего комплексного иссле­дования нейрохимиками, нейрофизиологами, физиологами пове­дения. Интерес многих представителей этих специальностей к изучению лимбической системы, нарастающий на протяжении последнего десятилетия, является залогом успешного решения вопроса о ее загадочных функциях.





















