

О. С. ВИНОГРАДОВА, К. И. ДУДАЕВА

О КОМПАРАТОРНОЙ ФУНКЦИИ ГИППОКАМПА

(Представлено академиком М. Н. Ливановым 19 IV 1971)

Протекание процессов памяти невозможно без осуществления мозгом функции сравнения поступающей информации с хранящимися следами. Ввод в мозг «старой», уже известной, информации должен приводить к ее узнаванию, а появление «новых» сигналов должно включать процесс регистрации следов. Различные теории памяти, существующие в настоящее время, независимо от своего конкретного содержания сходятся на признании необходимости механизма сравнения наличного и следового возбуждения (компаратора) (1, 2). Клинические данные показывают, что независимое от модальности нарушение записи следов (так называемого общего фактора памяти) наблюдается только при повреждении структур, относящихся к лимбической системе мозга (3-5). В отношении ключевой структуры лимбической системы — гиппокампа — неоднократно высказывалось предположение об осуществлении им функции компаратора. Эти предположения основывались как на структурно-морфологических особенностях гиппокампа (6), так и на анализе его суммарной электрической активности (7-9). Гипотеза об осуществлении гиппокампом функции сравнения наличной и следовой информации была выдвинута также нами на основании исследования нейронных реакций этой структуры на сенсорные раздражители (10). Нейроны гиппокампа (поле CA₃) реагируют практически на любой сенсорный раздражитель, если он является новым; при повторении сигнала реакция постепенно ослабевает и исчезает, восстанавливаясь вновь при любом изменении сигнала. Осуществление компаратории гиппокампом, исходя из имеющихся данных о его строении (11-13), в самой общей форме можно представить следующим образом. Линейный ряд пирамидных нейронов, составляющих эту структуру, строго ориентирован по вертикальной оси; на различных, определенных уровнях крупных апикальных дендритов этих нейронов заканчиваются два встречных афферентных пути: 1) септо-фимбриальный путь, идущий в основном от ретикулярной формации среднего мозга (14, 15) и 2) темпоро-аммонов путь, идущий из энторинальной коры или прямо к дендритам указанного поля, или переключаясь предварительно на гранулярных клетках зубчатой фасции (16, 12, 17). Зоны лимбической коры, от которой гиппокамп получает афферентацию, в свою очередь находятся под контролем связей, приходящих от высших областей неокортикса (18, 19). Предполагается, что реакции нейронов гиппокампа возникают при несовпадении сигналов, поступающих по двум входам, или при отсутствии сигнала в одном из них. При повторных применениях раздражителей, когда они теряют качество новизны, т. е. регистрируются в системе памяти, оба сигнала совпадают, и реакции нейронов гиппокампа прекращаются.

Опыты проводились на неанестезированных кроликах, в хронических условиях. На черепе устанавливалось основание для дистанционного микроманипулятора по координатам поля CA₃ гиппокампа, а также вживлялись две пары раздражающих электродов — в ретикулярную формацию (р.ф.) и субикулюм (место прохождения кортикальных афферентов) той же стороны (к.). Запись нейронной активности производилась экстраклеточно вольфрамовыми микроэлектродами; для раздражения использовались никромовые биполярные электроды.

1. Изолированная и совместная стимуляция афферентных входов гиппокампа. При наиболее простом варианте опытов производилась стимуляция сериями посылок (длительность посылки 1 сек., частота от 3 до 300 гц, сила тока 2,5—3 ма, длительность импульса 1 мсек., сначала каждого из входов гиппокампа по отдельности, а затем обоих входов одновременно. Индивидуальные эффекты стимуляции к. и р.ф. могли быть разными по знаку, совпадать по знаку или возникать только при стимуляции с одного из входов. Существенно, что при одновремен-

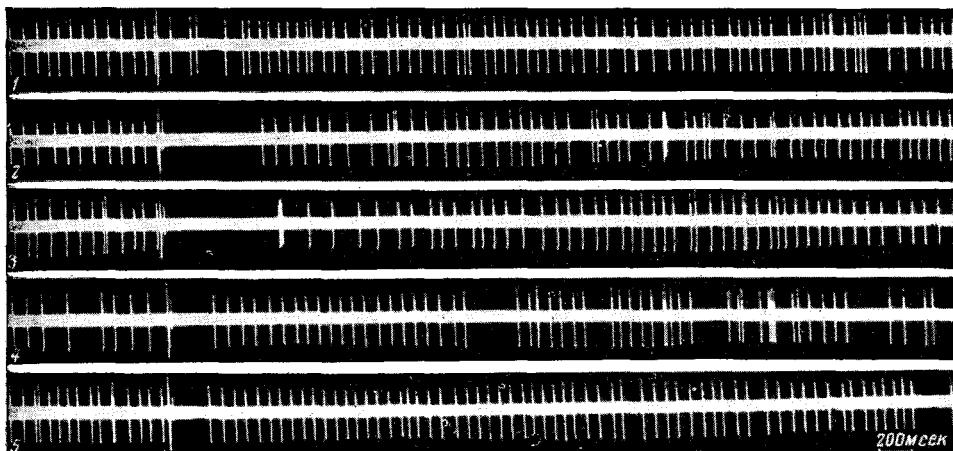


Рис. 1. Запись активности нейрона поля СА₃ при раздельной и одновременной стимуляции афферентных входов одиночными электрическими импульсами. 1 — стимуляция р.ф.; 2, 3 — стимуляция к.; 4, 5 — стимуляция р.ф.+к

менной стимуляции входов реакция нейрона, как правило, была слабее, чем при изолированном раздражении одного из них. Это неудивительно при разнонаправленных эффектах стимуляции к. и р.ф., однако то же самое наблюдалось и при видимой неэффективности одного из входов — присоединение его к стимуляции входа, вызывавшего сильную реакцию, приводило к резкому снижению эффекта. Еще более выразительным было это явление в случаях, когда изолированная стимуляция к. и р.ф. приводила к выраженной реакции одного знака (рис. 1).

2. Стимуляция входов парными импульсами. Если конечный эффект на нейроне поля СА₃ гиппокампа действительно определяется совпадением или несовпадением афферентных сигналов, то существенную роль в этом процессе должны играть точные временные соотношения между приходом этих сигналов. Между тем по условиям опыта один из раздражающих электродов (кортикальный) стоял очень близко от регистрируемых элементов гиппокампа, и идущие от него импульсы должны были преодолевать цепь, состоящую максимум из трех — четырех синапсов, а раздражение от р.ф. должно было проходить по мультисинаптическому медиальному переднемозговому пучку, состоящему из нейронов с короткими аксонами. Таким образом, при одновременно наносимой стимуляции время прихода импульсов к регистрируемому нейрону могло быть различным, что могло приводить к нарушению механизма компарации. В связи с этим была предпринята стимуляция афферентных входов парами одиночных импульсов с различными временными задержками между ними, причем опережающим (обусловливающим) в разных сериях было раздражение р.ф. или к. Примененные задержки варьировали от 0 до 200 мсек. При последовательности р.ф. + к. наблюдался следующий феномен: при минимальных значениях задержки к. относительно р.ф. (0—10 мсек) возникала отчетливая реакция нейрона. При увеличении задерж-

ки (20—50 мсек) эффект раздражения постепенно ослабевал и полностью исчезал. При дальнейшем возрастании интервала (100—200 мсек) вновь восстанавливалась реакция исходного типа. Абсолютные значения задержек, при которых происходило ослабление и исчезновение эффекта, были различными для разных нейронов, однако все они находились в диапазоне 20—80 мсек. При обратной последовательности стимулов (к. + р.ф.) реакция обычно присутствовала при любых значениях задержек. Отсюда можно сделать вывод, что при постепенном возрастании опережения ретикулярными импульсами посылок, идущих от кортикального входа, в определенном временном диапазоне возникает совпадение прихода импульсов на исследуемый элемент. При минимальных задержках импульсы от к. приходят раньше, чем от р.ф., при максимальных задержках импульсы от

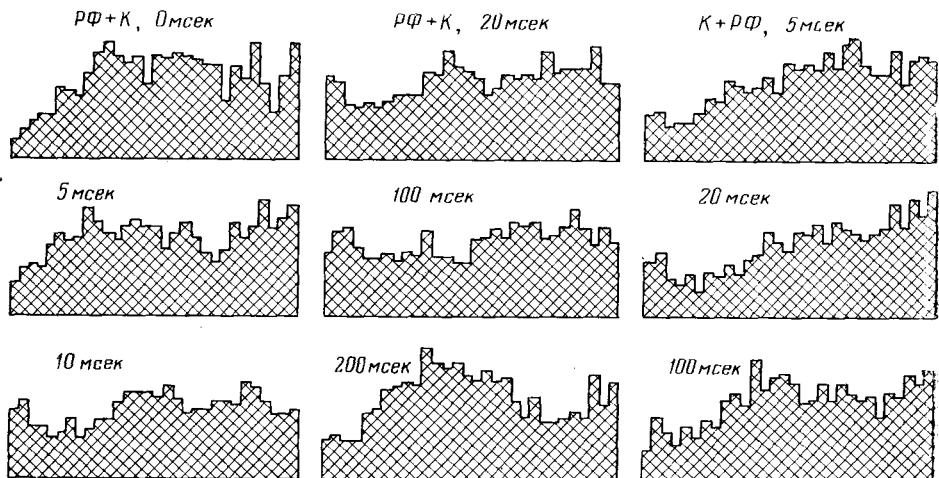


Рис. 2. Усредненные гистограммы активности нейрона гиппокампа при стимуляции входов парными стимулами с различными временными задержками между ними. За 0 оси времени принят момент нанесения первого раздражителя. Масштаб: по вертикали 2,4 мм = 20 спайков, по горизонтали 1,6 мм = 200 мсек

р.ф. чрезмерно опережают к. В обоих случаях совпадение сигналов на регистрируемом элементе нарушается, что приводит к появлению реакции. При последовательности к. + р.ф. приход импульсов от к. опережает р.ф. даже при минимальных задержках, и в дальнейшем это положение не меняется. Таким образом, варьируя временные задержки, можно моделировать совпадение или несовпадение сигналов на компараторном нейроне (рис. 2).

3. Действие сенсорных сигналов после стимуляции афферентных входов. Все описанные выше эксперименты начинались с применения серий сенсорных (слуховых и зрительных) раздражителей, которые затем повторялись после каждой серии электрических стимулов, чтобы определить влияние стимуляции данного входа на формирование сенсорных реакций нейрона. Полученные результаты были весьма постоянными для всех обследованных нейронов. Предварительная стимуляция р.ф. приводила к значительному усилению исходных реакций и замедлению их угасания. Стимуляция к., напротив, вызывала ослабление и подавление ответов на сенсорные раздражители. Еще более сильно выраженное подавление реакций происходило после совместной стимуляции р.ф. и к. (рис. 3).

Если учесть, как мы указывали выше, что реакции нейронов поля СА₃ гиппокампа зависят от новизны раздражителя и исчезают при его повторении, то можно прийти к заключению, что предварительная потенциация входа от р.ф. приводит как бы к усилению свойства новизны, а потенциа-

ция входа от к., напротив, моделирует ситуацию, возникающую при запоминании сигнала. Этот факт дает основания для следующих предположений о функционировании входов от р.ф. и к. при повторных воздействиях естественных сенсорных раздражителей. При первых применениях нового сигнала его действие целиком определяется афферентным потоком от р.ф.; кортикальный вход остается функционально неактивным и система компаратора выдает максимальный сигнал «рассогласования». В ходе повтор-

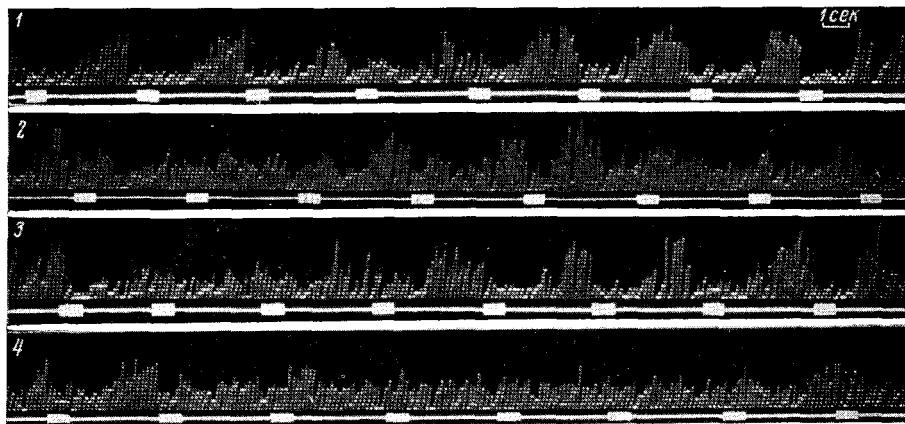


Рис. 3. Запись активности пейрона гиппокампа через пересчетное устройство, интегрирующее разряды последовательно за каждые 200 мсек. Внизу отметка раздражителя (тон 700 гц). 1 — контрольная запись серий реакций на тон, выражающихся в тоническом подавлении фоновой активности, с последующим восстановлением фона во 2 половине межстимульного интервала (5 сек.); 2 — подавление реакций после стимуляции к. с частотой 10 гц; 3 — восстановление и усиление реакции после стимуляции Р.Ф. с частотой 10 гц; 4 — полное подавление реакций после стимуляции к + р.ф. парными стимулами

рения раздражителя в кортикальном входе постепенно формируется афферентный поток, совпадение которого на определенных временных интервалах с возбуждением от р.ф. приводит к исчезновению сигнала «рассогласования». Позднее появление возбуждения в корковом входе может объясняться локальными условиями синаптического возбуждения в гиппокампе. Не исключена, однако, возможность что сам афферентный поток в кортикальном пути формируется с запозданием, в связи с возникновением следа («нервной модели стимула») (1) в высших отделах неокортика и лимбической системы.

Институт биологической физики
Академии наук СССР
Пущино-на-Оке

Поступило
9 IV 1971

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ Е. Н. Соколов, Механизмы памяти, М., 1969. ² E. R. John, Mechanisms of Memory, N. Y.—London, 1967. ³ B. Milner, S. Corkin, H.-L. Teuber, *Neuropsychol.*, 6, 215 (1968). ⁴ J. Delay, S. Brion, *Encéphal.*, 43, 193 (1954). ⁵ А. Р. Лурия, Е. Д. Хомская, В сборн. Глубокие структуры мозга, 1, М., 1969, стр. 85. ⁶ T. McLardy, *Persp. Biol. Med.*, 2, 443 (1959). ⁷ M. A. B. Grazier, *Acta physiol. Acad. sci. hung.*, 26, 107 (1965). ⁸ G. Karmos, E. Grastyán et al., *Acta physiol. Acad. sci. hung.*, 26, 131 (1965). ⁹ В. Р. Эйди, В сборн. Ориентировочный рефлекс и проблемы рецепции, М., 1964, стр. 207. ¹⁰ О. С. Виноградова, Журн. высш. нервн. деят., 15, 500 (1965). ¹¹ R. Lorente de Nò, *J. Physiol. Neurol.*, 46, 113 (1934). ¹² G. Raisman, W. M. Cowan, T. P. S. Powell, *Brain*, 88, 963 (1965). ¹³ G. Raisman, W. M. Cowan, T. P. S. Powell, *Brain*, 89, 83 (1966). ¹⁴ W. J. H. Nauta, *Brain*, 81, 391 (1958). ¹⁵ A. Grantyn, R. Grantyn, *Wissensch. Zs. Karl-Marx Univ. Math.—Naturwiss. Reine Leipzig*, 19, 249 (1970). ¹⁶ S. Ramon y-Cajal, Studies on the Cerebral Cortex, London, 1955. ¹⁷ T. W. Blackstad, *Acta anat. (Basel)*, 35, 202 (1958). ¹⁸ D. N. Pandya, L. A. Vignolo, *Brain Res.*, 15, 49 (1969). ¹⁹ E. G. Jones, T. P. S. Powell, *Brain*, 93, 793 (1970).