

Л. Л. ВОРОНИН, И. Е. КУДРЯШОВ, С. В. ИОФФЕ

ДЛИТЕЛЬНАЯ ПОСТТЕТАНИЧЕСКАЯ ПОТЕНЦИАЦИЯ В ГИППОКАМПе И ЕЕ СВЯЗЬ С МЕХАНИЗМАМИ УСЛОВНОГО РЕФЛЕКСА

(Представлено академиком М. Н. Ливановым 6 V 1974)

Неоднократно (¹⁻³) высказывалась мысль, что в основе памяти и выработки условного рефлекса (у.р.) может лежать механизм посттетанической потенциации (п.т.п.). Однако длительность п.т.п. в большинстве образований (⁴), в том числе и в новой коре мозга (⁵), не превышает нескольких минут. Предполагалось (⁶), что при некоторых условиях, выяснить которые предстоит в нейрофизиологических экспериментах, такие кратковременные следовые явления, как п.т.п., могут переходить в долговременные сдвиги, лежащие в основе памяти. Возможность для анализа подобных условий открывает явление длительной п.т.п., возникающей после продолжительных или многократных раздражений в спинном мозге (^{7, 8}) и гиппокампе (⁹). Но особенно привлекательной в этом отношении является описанная недавно (¹⁰) длительная (более 30 мин.) п.т.п. фокальных реакций зернистых клеток зубчатой фации после короткой (до 20 сек.) тетанизации перфорантного пути.

Можно предположить, что длительная п.т.п. в гиппокампе непосредственно отражает деятельность механизмов, лежащих в основе выработки у.р., например гипотетических «обучающихся» синапсов (¹¹). Однако анализ такой п.т.п. на синаптическом уровне встречает препятствие в связи с трудностями внутриклеточной регистрации от мелких зернистых клеток (¹²). В то же время многие авторы, начиная с Кендела с соавторами (¹³), проводили успешную внутриклеточную регистрацию от пирамидных нейронов гиппокампа. В связи с этим первой целью настоящей работы являлась попытка получить длительную п.т.п. при регистрации фокальных потенциалов и разрядов нейронов пирамидного слоя гиппокампа. Второй целью являлась проверка некоторых следствий из предположения об условнорефлекторной природе такой п.т.п.

Опыты ставились на ненаркотизированных кроликах, фиксированных с помощью специальных колодок, предварительно укрепленных на костях черепа. Стеклообразные микроэлектроды погружались по направлению к полю СА₃ дорсального гиппокампа. Во время предварительной операции под нембуталовым наркозом стереотаксически вводились раздражающие электроды в симметричную точку контралатерального гиппокампа или в септальную область. Для раздражения применялись импульсы длительностью 0,05—0,5 мсек., амплитудой 0,1—1,5 ма. Регистрировались одиночные и усредненные из 10 реализаций реакции (анализатор ART-1000).

При погружении микроэлектрода на глубину около 7 мм от поверхности черепа при достаточно сильных или частых (более 2—3 в 1 сек.) стимулах возникала высокоамплитудная (до 5—15 мв) короткая (1,5—3 мсек.) отрицательная волна (иногда 2 волны или больше) — так называемый «популяционный спайк» или «поп-спайк» (рис. 1а). Такой фокальный ответ, как известно (¹⁴), отражает синхронный разряд пирамидных нейронов гиппокампа. Соответствие во времени «поп-спайков» и разрядов большей части наблюдавшихся примерно на той же глубине нейронов (всего более 100 клеток), было подтверждено и в настоящей работе (рис. 1а, б, 2б, в, 3б). Так, разряд нейрона на рис. 1б при одиноч-

ных стимулах (рис. 1*а*, 1) примерно соответствует первому «поп-спайку», а при тетанизации (рис. 1*а*, 2) — второму.

В 12 из 18 опытов на 6 кроликах наблюдалось хорошо выраженное длительное (более 15 мин.) увеличение амплитуды «поп-спайка» и других компонентов фокального ответа на тестирующие стимулы после однократных предъявлений кондиционирующей тетанизации (20 в 1 сек., 7—

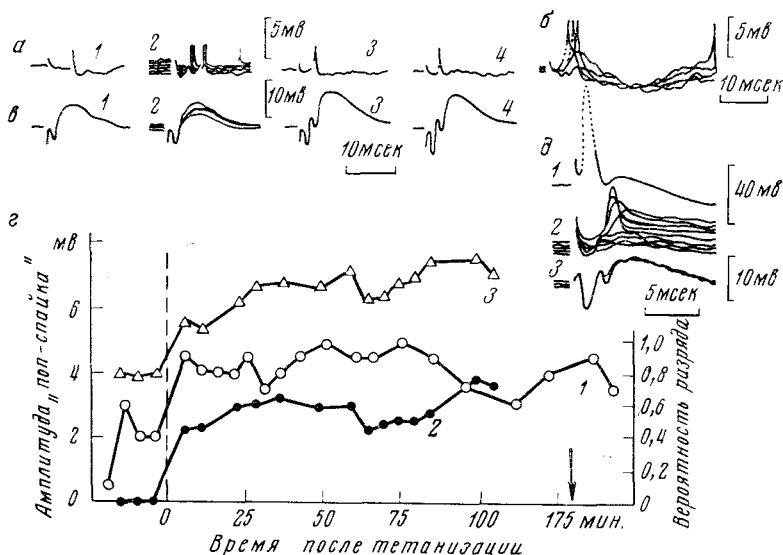


Рис. 1. Длительная потенциация клеточных и фокальных реакций. а — примеры клеточных разрядов, возникающих на септальное раздражение (0,05 мсек., 0,13 ма): 1 — до, 2 — во время (20 в 1 сек.), 3 — через 10 мин. и 4 — 50 мин. после тетанизации; б — наложение реакций той же клетки при квазивнутриклеточной записи (момент перехода к этой записи отмечен стрелкой на в), вершины спайков не показаны; в — фокальные реакции, записанные в том же опыте (1—4 как в а) через 2 часа на большей глубине (сила раздражения 0,85 ма); г — временной ход потенциации раннего (3) и позднего (2) усредненных популяционных спайков и вероятности разряда клетки (1), вычисленной из 10 предъявлений стимула; д — сравнение внутриклеточных потенциалов (1, 2) другого нейрона у того же кролика и фокальных потенциалов (3)

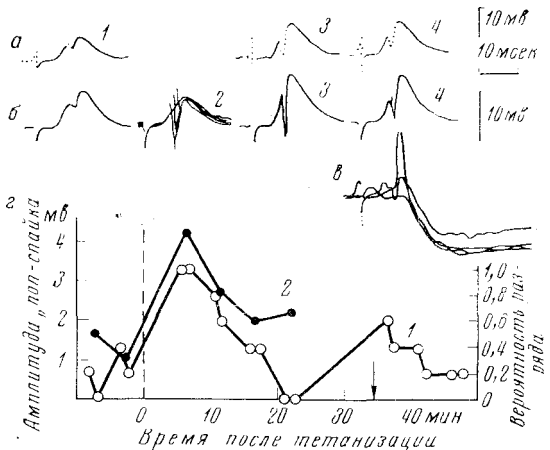
20 сек.) через те же самые электроды (рис. 1*в*, 2, 3, 2*а*, 2). Длительная п.т.п. возникала в 7 из 12 нейронов, зарегистрированных на протяжении более 20 мин. (в основном внеклеточно). П.т.п. на уровне нейронов выражалась в увеличении вероятности разрядов на тестирующие стимулы (рис. 1*в*, 1, 2*б*, 2, 1) и сокращения латентных периодов (рис. 1, а).

Если такая п.т.п. действительно имеет механизм, общий с у.р., то можно предсказать, что потенцированный ответ не будет просто уменьшаться с течением времени, а будет активно угасаться при предъявлении тестирующих стимулов и самопроизвольно восстанавливаться при перерывах. Такие свойства были действительно обнаружены в большей части опытов.

При предъявлении тестирующих стимулов сериями (10 стимулов с интервалами 5—15 сек.) с перерывами между сериями 5—30 мин. посттетанический ответ падал медленно, в течение десятков минут (рис. 2) или вообще не уменьшался (рис. 1) за время наблюдения (1—2 часа). Непрерывное предъявление тестирующих стимулов (интервал 2—10 сек.), как правило, приводило к быстрому (несколько минут) снижению амплитуды реакции. Так, на рис. 3*а*, 2, 3 видно, что при перерывах между сериями усредненный посттетанический ответ почти не уменьшился в течение 1 часа. Непрерывная стимуляция с частотой 0,2 в 1 сек. существенно снижает реакцию за 9 мин. (рис. 3*а*, 4, 5). 12-минутный перерыв (рис. 3*а*, 6) частично восстанавливает ответ, но он снова быстро «угасает» при непрерывном предъявлении стимулов (рис. 3*а*, 7). Следующие записи иллюстри-

ругую еще одну пробу с самопроизвольным восстановлением (рис. 3а, 7) и «угашением» реакции (рис. 3а, 8). Предъявление редких (интервал 0,5–1 мин.) стимулов (рис. 3а, 10) показывает, что ответ фактически не уменьшился почти за 3 часа, прошедших после тетанизации (ср. рис. 3а, 2 и 3а, 10). Изменение одиночных реакций в этом опыте (рис. 4) еще отчетливее выявляет феномен самопроизвольного восстановления. При не-

Рис. 2. Потенциация клеточных и фокальных реакций, зарегистрированных одним электродом, а – усредненные фокальные реакции: 1 – до, 3, 4 – после тетанизации; 2 – одиночные фокальные ответы, на которые во время (2) и после (3, 4) тетанизации наложены разряды нейрона, 1 – как на рис. 1а; в – реакции того же нейрона после прокола мембраны; г – временной ход потенциации в том же опыте. Вероятность клеточных разрядов (1) вычислялась из 5 предъявлений септального стимула. Стрелка и 2 – то же, что на рис. 1г



прерывном предъявлении тестирующих стимулов (рис. 4а) амплитуда ответов быстро падает (уже через 2 мин.) и держится вблизи уровня 1,2 мв. При перерывах между сериями (рис. 4б) каждая из первых четырех серий начинается с высокоамплитудных (около 2 мв) ответов, и «угашение» реакции идет значительно медленнее (ср. рис. 4а, и б). Таким образом, следует отметить, что непрерывное тестирование⁽¹⁰⁾ не дает сведений об истинной продолжительности длительной п.т.п.

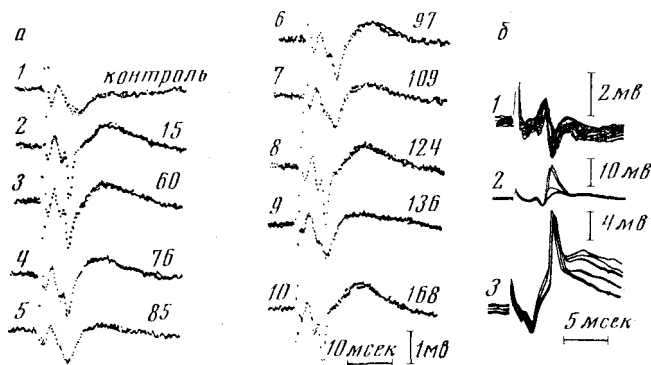


Рис. 3. «Угашение» и самопроизвольное восстановление посттетанических изменений. а – усредненные фокальные реакции на септальные стимулы до (1) и после (2–10) тетанизации, цифры справа – время в минутах. Между записями 4 и 5, 6 и 7, 8 и 9 – непрерывное предъявление тестирующих стимулов, между остальными записями – перерывы, б – соотношение фокальных реакций (1) и клеточных разрядов (2, 3), записанных во время тетанизации позднее в том же опыте

Можно высказать предположение, что условием, позволяющим «закрепить» кратковременные посттетанические изменения без многократного повторения, является мотивационная значимость тетанизирующего раздражения. Действительно, в структурах, которые стимулировались в нашей работе и в работе⁽¹⁰⁾, имеются точки самостимуляции⁽¹⁵⁾. В соответствии с этим предположением в предварительных опытах мы обнаружили, что раздражение через те же самые электроды, через которые вы-

зывалась длительная п.т.п., может служить подкреплением при выработке у.р. по описанной ранее методике (¹⁶). Для подкрепления применялись пачки (длительностью 3—5 сек.) импульсов с теми же параметрами, что и для вызова п.т.п. у тех же кроликов.

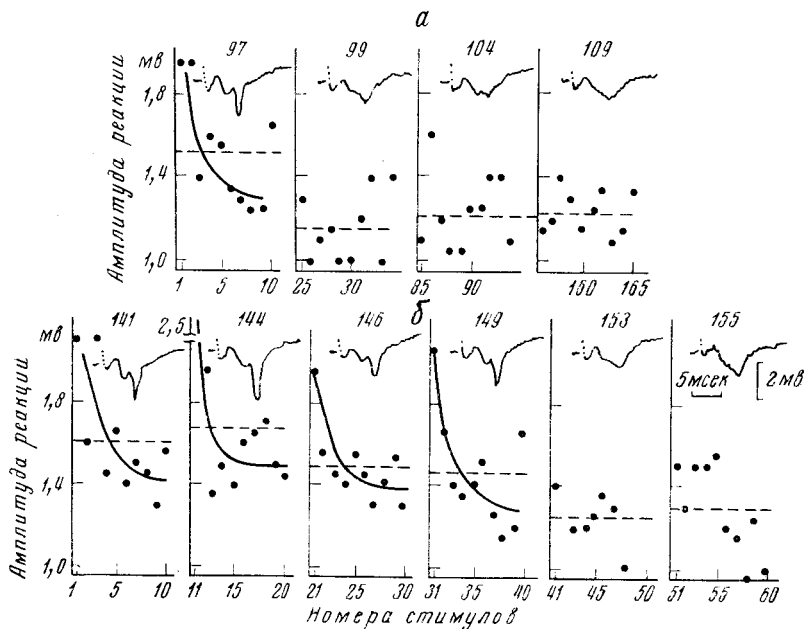


Рис. 4. «Угашение» и самопроизвольное восстановление одиночных реакций на септальные стимулы. *а* — непрерывное предъявление тестирующих стимулов, *б* — предъявление этих стимулов с перерывами в 2—4 мин. Осциллограммы — первые реакции в каждой серии стимулов, штриховые линии — усредненные амплитуды из каждых 10 реакций, сплошные кривые аппроксимируют экспериментальные точки. Цифры над осциллограммами — время в минутах после тетаизации

Таким образом, при регистрации суммарных и клеточных разрядов пирамидного слоя гиппокампа обнаружено явление длительной п.т.п., обладающей свойствами угашения и самопроизвольного восстановления, характерными для у.р. Предполагается, что условием «закрепления» п.т.п. являются подкрепляющие положительные эффекты, возникающие при тетаизации. Дальнейшее исследование этого явления с помощью внутриклеточных микроэлектродов представляется перспективным для понимания конкретных клеточных механизмов памяти и у.р.

Институт мозга
Академия медицинских наук СССР
Москва

Поступило
6 V 1974

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ J. C. Eccles, *The Neurophysiological Basis of Mind*, Oxford, 1953. ² И. Г. Костюк, В кн. Гагские беседы, т. 3, Тбилиси, 1960, стр. 83. ³ А. Фессар, В кн. Электроэнцефалографическое исследование высшей нервной деятельности, 1962, стр. 147. ⁴ М. Г. Белехова, Усп. совр. биол., т. 66, 199 (1968). ⁵ Л. Л. Воронин, *Нейрофизиология*, т. 2, 610 (1970). ⁶ Л. Л. Воронин, Усп. физиол. наук, т. 1, № 1, 111 (1970). ⁷ F. V. Beswick, R. T. W. L. Conroy, *J. Physiol. (London)*, v. 180, 134 (1965). ⁸ W. A. Spencer, R. Wigdor, *Physiologist*, v. 8, 278 (1965). ⁹ А. Г. Брагин, О. С. Виноградова, В кн.: Физиологические механизмы памяти, Пушкино-на-Оке, 1973, стр. 8. ¹⁰ T. V. P. Bliss, T. Lomo, *J. Physiol. (London)*, v. 232, 331 (1973). ¹¹ F. R. S. Brindley, *Proc. Roy. Soc.*, v. 168B, 361 (1967). ¹² P. Andersen, B. Holmqvist, P. E. Voorhoeve, *Acta physiol. scand.*, v. 66, 448 (1966). ¹³ E. R. Kandel, W. A. Spencer, F. J. Brinley, *J. Neurophysiol.*, v. 24, 225 (1961). ¹⁴ P. Andersen, T. V. P. Bliss, K. K. Skrede, *Exp. Brain Res.*, v. 13, 208 (1971). ¹⁵ J. Olds, *Physiol. Rev.*, v. 42, 554 (1962). ¹⁶ Л. Л. Воронин, Г. Я. Герштейн и др., *Журн. высш. нервн. деят.*, т. 23, 636 (1973).