

СТЕФАН БРУТКОВСКИ

ИТОГИ НАУЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ КАФЕДРЫ ФИЗИОЛОГИИ ЖИВОТНЫХ УНИВЕРСИТЕТА ГОРОДА ЛОДЗИ (ПОЛЬША)

История кафедры физиологии животных Лодзинского университета, созданного в 1945 г., неразрывно связана с деятельностью отдела нейрофизиологии Института экспериментальной биологии им. М. Ненцкого Польской Академии наук (ПАН). Достаточно напомнить, что до последнего времени кафедра возглавляется сотрудниками этого института. Научному направлению кафедры нельзя отказать в своеобразии и самобытности. Оно состоит в выяснении роли разных отделов головного мозга, главным образом роли гипоталамуса, в различных эмоциональных состояниях животных. Разрабатываемые нами некоторые темы относятся к проблеме механизмов двигательных условных рефлексов или так называемых (по Ю. М. Конорскому и С. Миллеру) условных рефлексов второго типа. В этих областях физиологии кафедрой установлен ряд новых фактов. Большая часть полученных данных публикуется на английском языке в журнале «Acta Biologiae experimentalis», издаваемом Институтом им. М. Ненцкого, под редакцией Н. Конорского и С. Брутковского.

Работа ведется на кроликах, кошках и собаках. Применение различных методов непосредственного изучения деятельности головного мозга (введение электродов в соответствующие мозговые структуры при помощи стереотактического прибора, электрокоагуляция или электрическое раздражение хронически вживленными электродами подкорковых образований, применение фармакологических средств, изолированное удаление мозговой коры) в сочетании с анатомическим контролем и методом условного рефлекса дает возможность с большей достоверностью оценить физиологические функции мозга.

Научные достижения кафедры

Доктором Халиной Баллинска получены данные, указывающие на четкое предпочтение животными определенного вида пищи в зависимости от места повреждения гипоталамической области. Автор показал, что двустороннее разрушение медиального отдела гипоталамуса или так называемого «центра насыщения» у кролика, находящегося в динамической фазе гиперфагии, приводит к тому, что животные предпочитают принимать пищу, содержащую небольшое количество воды. Итак, если оперированное животное находится в ситуации выбора между морковью и вареной картошкой, оно проявляет сильное побуждение к картошке:

при выборе же между картошкой и зернами овса, оно проявляет побуждение к приему овса. После разрушения латерального отдела гипоталамуса, являющегося «пищевым центром», кролики отказываются от еды и погибают. Однако, если для предотвращения гибели в течение нескольких дней им подкожно вводится физиологический раствор с глюкозой, животные начинают есть, явно выбирая пищу, содержащую большее количество воды. При выборе между морковью и картошкой оперированное животное предпочитает морковь, а при выборе между картошкой и овсом, оно предпочитает картошку.

Далее, автор обнаружил, что после внутривенного введения 5% глюкозы поведение оперированных кроликов изменяется. Введение глюкозы приводит к тому, что животные с разрушенной латеральной областью гипоталамуса начинают поедать большее количество пищи (в особенности овса), чем до этого, в то время как животные с разрушением медиальной области гипоталамуса сокращают количество съеданной пищи и явно предпочитают морковь.

Кролики с разрушенной медиальной областью гипоталамуса становятся очень возбужденными, гиперфагными, иногда агрессивными. В условиях опыта реакции проявляются в обнюхивании кормушки и быстрых проявлениях условного рефлекса второго типа, выработанного в дооперационном периоде. Интересно отметить, что условный рефлекс появляется при применении положительного и дифференцировочного раздражителей и в промежутках между условными сигналами. Наоборот, кролики с двусторонним разрушением латеральной гипоталамической области выглядят спокойными, практически не реагируют на внешние раздражения и отказываются от еды. Однако под влиянием подкожного введения небольших доз физиологического раствора с глюкозой у них постепенно восстанавливается уровень потребления пищи и условно-рефлекторной активности. Наиболее существенными являются результаты опытов Х. Балинской и С. Брутковского, показывающие, что спустя несколько недель после операции у кроликов с разрушенной латеральной областью гипоталамуса наблюдается увеличение условно-рефлекторной деятельности и резкое нарушение дифференцировки, сопровождаемое настойчивой пищенскательной реакцией. В это время по внешним признакам эти кролики не отличаются от кроликов с разрушенной медиальной областью гипоталамуса. Интересно, что пищевая условно-рефлекторная активность у кроликов, лишенных латеральной области гипоталамуса, является столь выраженной, что угашение условных рефлексов проходит значительно медленнее, чем у контрольных, интактных кроликов и у кроликов, лишенных медиальной области гипоталамуса (в течение первых послеоперационных дней).

Все эти данные во многом заставляют пересмотреть существующие взгляды на деятельность так называемого «пищевого центра» гипоталамуса.

Несомненный интерес представляет изолированное удаление коры лобного полюса на медиальной поверхности больших полушарий голов-

ного мозга кролика, которое вызывает понижение потребления пищи и условнорефлекторной деятельности, но после нескольких дней условнорефлекторная деятельность повышается, нарушается дифференцировка и появляется сильно выраженная иншедобывательная (поиски пищи) реакция в виде постоянного маневрирования около чашки. Эти изменения у кролика сильно напоминают изменения, наблюдаемые у собак с удалением коры на медиальной поверхности лобных долей и у обезьян с удалением орбитофронтальной области (С. Брутковски и соавторы). Следует отметить, что при повреждении лобной коры на дорзо-латеральной поверхности больших полушарий головного мозга отмеченной картины не наблюдается.

Основываясь на этих данных, С. Брутковски пришел к выводу, что нарушение дифференцировки вместе с увеличением условнорефлекторной деятельности, отмечаемое после удаления базомедиальных областей коры лобных долей, возникает в связи с оживлением пищевого побуждения, отражая собой изменения, наблюдаемые при разрушении латеральной и медиальной зон гипоталамуса. По мнению автора, нарушение способности к обеспечению контроля и торможения условнорефлекторной деятельности у животных, лишенных базомедиальных участков коры лобных долей, проявляется как результат устранения регулирующих и сдерживающих влияний лобной коры на активность гипоталамуса и некоторых образований лимбической системы.

Продолжая исследования функциональных свойств специфических отделов коры лобных долей, Х. Балинска анализировала влияние локальных разрушений лобной коры на медиальной и на дорзо-латеральной поверхностях больших полушарий головного мозга на выработку и угашение условных рефлексов. Оказалось, что в то время как после двустороннего удаления дорзо-латеральной поверхности лобной коры выработка и угашение условных рефлексов протекали нормально, билатеральное удаление медиальной поверхности лобной коры препятствовало выработке условных рефлексов, а если условные рефлексы были образваны до операции, то трудно было их угасить. Повышение пищевой возбудимости, отмечаемое у животных с удалением лобной коры на медиальной поверхности мозга, делает невозможным выработку пищевых условных рефлексов и затрудняет угашение условных рефлексов, выработанных до операции. Следует отметить, что аналогичные факты можно видеть также и у интактных животных, у которых при повышенной эмоциональной возбудимости трудно выработать новый двигательный условный рефлекс, но, с другой стороны, при этих условиях наблюдаются затруднения с угашением ранее выработанных условных рефлексов.

Используя методику оборонительных условных рефлексов второго типа или условной реакции избегания, Х. Балинска, А. Романюк и В. Вырвицкая показали, что латеральная область гипоталамуса имеет отношение не только к пищевой, но также и к оборонительной деятельности, так как после удаления этой зоны получают нарушения, кото-

рые выражаются не только в афагии, но и в расстройстве оборонительных условных рефлексов.

К настоящему времени в физиологической литературе накопилось достаточно сведений о том, что при удалении медиальной зоны гипоталамуса потребление пищи значительно увеличивается. Однако даже самые последние экспериментальные данные не позволяют в полной мере оценить, насколько этот эффект связан с состоянием голода. Проведение в этом направлении исследования нашей лаборатории (опыты Марии К. Левинской) существенно расширили представления о механизме так называемого гипоталамического «центра насыщения». М. К. Левинской было изучено влияние удаления медиальной области гипоталамуса на потребление пищи, пищевой условный рефлекс второго типа и уровень сахара в крови у кроликов, подвергнутых голоданию.

В этих опытах у кроликов, получавших пищу раз в день, промежутки между кормлениями изменены: 6, 12, 24, 36, 48 и 60 часов. До операции через каждые 24 часа наблюдалась определенная ритмичность. Это выражалось в том, что периоды с увеличенным потреблением пищи чередовались с периодами нормального потребления пищи. Более того, была отмечена полная негативная корреляция между потреблением пищи и уровнем сахара в крови.

Установлено, что повреждение медиального отдела гипоталамуса не оказывает влияния на цикличность уровня сахара в крови, но оно вполне устраняет цикличность в потреблении пищи у голодающих кроликов. Таким образом, показано, что повреждение медиального отдела гипоталамуса снимает отмечаемую в дооперационном периоде негативную корреляцию между содержанием сахара в крови и потреблением пищи. М. К. Левинская объясняет это как результат расстройства глюкорецепторного механизма, действующего посредством «центра насыщения» в медиальной области гипоталамуса. Интересно, что условные рефлексы второго типа у оперированных животных увеличивались только после коротких периодов голодания.

В течение последнего времени М. К. Левинская особенно интенсивно исследует изменения в пищевом поведении кошек на примере взаимоотношений между медиальным отделом гипоталамуса и разными зонами миндалевидного комплекса, электрически раздражая гипоталамус после предварительного разрушения миндалины или наоборот.

Несколько лет назад С. Брутковский с сотрудниками обнаружили, что полная билатеральная амигдалектомия вызывает на собаках афагию и адипсию, которые продолжаются по полгода. Однако последующие опыты из этой же серии исследований позволяют предполагать, что афагия и адипсия у этих животных связаны скорее с разрушением мозговых структур, лежащих поблизости, чем с разрушением самого миндалевидного комплекса. Действительно, результаты опытов М. К. Левинской, С. Брутковского и др. на кошках совершенно ясно показывают, что изолированное удаление структур, расположенных спереди от миндалевидного ядра, а именно *substantia innominata* Рейхерта или бледного шара,

приводит к продолжительной афагии и адипсии в результате потери пищевого побуждения и жажды или к расстройствам в жевании и глотании лишь с едва заметными изменениями в пищевом побуждении и жажде. Следует отметить, что вышеприведенные нарушения постепенно исчезают. Таким образом, анализируя последствия относительно небольших нарушений подкорковых структур у животных, нам удалось показать, что кроме гипоталамуса и миндалины, также и *substantia innominata*, и бледный шар играют важную роль в осуществлении пищевой деятельности, хотя каждое из этих образований в этом отношении обладает специфическими свойствами.

В общем, полученные данные не только дают сведения о дифференциальной деятельности отдельных подкорковых структур, от которых зависит организация пищевого поведения, но позволяет признать, что представление о пищевом «центре» или пищевых «центрах» оказывается несостоятельным. Как работы других авторов, так и наши ясно указывают на существование в мозге «системы» функционально объединенных образований, имеющих значение для интеграции сложных и дифференцированных пищевых реакций.

Проведенные за последние годы исследования Анджея Романюка были в основном направлены на вопросы локализации эмоциональных форм поведения в виде ярости и реакции убегания в медиальной области гипоталамуса. Несмотря на имеющуюся по этому вопросу обширную литературу, включая усилия таких основоположников физиологии гипоталамуса, как В. Р. Гесс и П. Бард, современные данные по этой проблеме весьма противоречивы. Насколько данные о роли отдельных зон медиальной части гипоталамуса в эмоциональном поведении запутаны можно видеть на примере работ Р. В. Хуншпергера, Х. Накао и Г. Ясукочи. А. Романюк своей обширной и систематической работой, выполненной в течение последних семи лет на кроликах и кошках путем применения комплексных физиологических, психофизиологических и анатомических приемов, достиг значительных успехов и внес определенный порядок в существующие данные по этому вопросу.

В своих ранних опытах, проведенных на кроликах, А. Романюк показал, что в то время как удаление центральных зон медиальной области гипоталамуса вызывает повышение оборонительных условных рефлексов второго типа (условных реакций избегания), после удаления центральных зон возникает уменьшение этих рефлексов, а после удаления дорзальных зон каких-либо видимых изменений в оборонительной условнорефлекторной деятельности не наблюдается, но заметно понижается порог реакции ярости.

В ряде последующих работ, проведенных на большом числе кошек (с хорошим анатомическим контролем), А. Романюк показал, что электрическое раздражение вентральной зоны медиальной области гипоталамуса делает животных явно агрессивными, наоборот, при стимуляции дорзальной зоны наблюдается противоположный эффект, а именно

реакция убегания. В медиальной области гипоталамуса автором было изучено до 210 точек.

В той же серии опытов внимание было обращено на довольно сложную роль, которую играет медиальная область гипоталамуса в формировании оборонительного условного рефлекса второго типа. Установлено, что, в отличие от раздражения области гипоталамуса, связанной с реакцией ярости, раздражение области, связанной с реакцией убегания, может служить в качестве безусловного подкрепления при выработке этого рефлекса. Вместе с тем было показано, что выработка оборонительных условных рефлексов при этих условиях протекает точно так, как при применении болевых раздражителей.

Все эти наблюдения трактуются А. Ромашюком как доказательство того, что дорзальная зона медиальной области гипоталамуса участвует в осуществлении реакции убегания, а вентральная—в осуществлении реакции ярости. Однако, по мнению автора, обе зоны вместе служат основой для интеграции оборонительной реактивности, которая действительно выражается активными (ярость) и пассивными (убегание) формами поведения.

Большое внимание кафедра уделяет психофармакологии. При этом проведен ряд исследований (опыты Ядвиги Войтчак-Ярошовой), пытаясь найти условия, при которых транквилизаторы, а именно, хлорпромазин (аминазин), резерпин и гидроксизин (атаракс) в дозах, применяемых в психиатрической клинике, вызывают заметные изменения в условнорефлекторной деятельности животных. Существующие до сих пор экспериментальные данные показывают, что такие изменения достигаются лишь после применения доз транквилизаторов во много раз выше доз, которые оказывают влияние на лечение психических больных.

В результате совместных поведенческих и психофармакологических исследований оказалось, что переделка антагонистических условных раздражителей (т. е. сочетаемых с антагонистическими подкреплениями, например, с подкреплением пищей или болевым электрическим раздражением лапы) представляет собой весьма плодотворную методику, которая позволяет вскрыть нарушения условнорефлекторной деятельности животных после приемов небольших доз транквилизаторов.

Полученные результаты, о которых сообщалось Я. Войтчак-Ярошовой и С. Брутковским на втором Международном конгрессе фармакологов в г. Праге в 1963 г., можно кратко резюмировать следующим образом.

У собак предварительно вырабатывались и прочно закреплялись условные пищевые рефлексы второго типа в форме ухлadyвания правой передней лапы на кормушку. Затем, при тех же экспериментальных условиях вырабатывались оборонительные условные рефлексы второго типа (условная реакция избегания) на применение других условных раздражителей. Установлено, что хлорпромазин, применяемый внутривенно 1,2 часа до опыта в дозе 1,5 мг/кг веса тела животного, вызывал незаметную сонливость и подвлял условную реакцию избегания, но ни

резерпин в дозе 0,04 мг/кг, ни гидроксизин в дозе 4,5 мг/кг, введенные внутримышечно за 2—3 часа до опыта, не оказывали никакого влияния на такую условную реакцию.

Однако переделка пищевого раздражителя в оборонительный отчетливо выявила эффективность действия всех трех фармакологических веществ, хотя в каждом случае результаты показали избирательные изменения в условнорефлекторной деятельности. Например, в опытах с хлорпромазином авторы наблюдали, что переделанный условный раздражитель давал прочный пищевой эффект, несмотря на постоянное болевое подкрепление. Применение же резерпина устраивало переделанную условную реакцию избегания, но не восстанавливало пищевой реакции. Наконец, переделанный условный раздражитель при применении гидроксизина вызывал реакцию избегания, к которой присоединялась пищевая реакция.

Приведенные данные представляют собой исключительный интерес, т. к. показывают, что методика переделки является очень чувствительной для анализа изменений условнорефлекторной деятельности, вызванной воздействием транквилизаторов. Кроме того, благодаря этой методике удастся получить сведения о степени нарушений пищевых и оборонительных условных рефлексов при действии упомянутых психофармакологических средств. Несомненно, существует много проблем, связанных с этими опытами. Тем не менее, даже при самой осторожной трактовке полученные факты способствуют пониманию специфических свойств каждого из трех применяемых нами транквилизаторов.

Остановимся еще на одном вопросе, касающемся закономерностей условного рефлекса, как такового.

Кристиной Вольф была завершена работа по так называемому многократному условному рефлексу второго типа, которая очень перспективна и внесла много нового в учение о двигательном анализаторе.

Исследование проводилось на собаках. Выработка многократного условного рефлекса (МУР) проводилась поэтапно. Сначала у животных вырабатывалась временная связь прикладыванием правой передней лапы на кормушку—корм. В дальнейшем собаки приучались к увеличению числа этой двигательной реакции. Определенная ее величина каждый раз сопровождалась стандартной по величине и составу порцией пищи.

Процесс выработки МУР проходил несколько фаз с явлениями волнообразности и «взрывчатости», которые усиливались по мере образования большого числа движений, но у нескольких животных удалось образовать даже и 100-кратное повторение двигательной реакции, сопровождаемое единственным безусловным подкреплением. Были отмечены два особенных факта: 1) постепенный рост МУР ведет к падению суммы сочетаний за время опыта и угасания; 2) величина МУР-а зависит от индивидуальных свойств подопытных животных.

Изложенным не исчерпывается все многообразие открытых здесь взаимоотношений. Одна из работ К. Вольф касалась взаимоотношения между слюнными условными рефлексами и МУР: у нескольких собак

вместе с МУР проводилась графическая регистрация слюноотделения. Получились данные, которые указывают на существование параллелизма между слюноотделением и произвольными движениями.

Эту линию экспериментальных исследований мы намерены продолжать и углубить. Значение работы К. Вольф заключается не только в новом подходе к физиологическому анализу произвольных движений, но и в том, что оно относится к одному из важнейших вопросов науки о высшей нервной деятельности, а именно, имеют ли условные двигательные рефлексы другие закономерности, чем условные слюнные.

Из новых работ К. Вольф следует отметить исследования влияния удаления различных участков сензо-моторных, премоторных и префронтальных областей коры больших полушарий головного мозга на МУР. Интересно, что билатеральная префронтальная лобэктомия повышает предел МУР.

Кафедра физиологии животных
Университета г. Лодзи (Польша)

Поступила 7.VIII 1965 г.

ՍՏՆՁԱՆ ԲՐՈՒՏԿՈՎՍԿԻ

ԼՈՁ (ԼԵՃԱՍՏԱՆ) ԲՍՂԱՔԻ ՀԱՄԱԼՍԱՐՄԱՆԻ ԿԵՆՏՐԱՆԻՆԵՐԻ ՖԻԶԻՈԼՈԳԻԱՅԻ ԱՍՐԻՈՆԻ ԳԻՏԱԿԱՆ ԳՈՐԾՈՒՆԵՈՒԹՅԱՆ ԱՐԿՅՈՒՆՔՆԵՐԸ

Ա. մ. փ. ո. փ. ո. լ. մ.

Հողվածում շարադրվում են Լոձ քաղաքի համալսարանի կենդանիների ֆիզիոլոգիայի ամբիոնի զիտական նվտճումները:

Ցույց է տրված, որ հիպոթալամուսի միջին մասի, կամ, այսպես կոչված, «հաղեցման կենտրոնի» երկկողմանի քայքայումը ճաղարների մոտ բերում է այն բանի, որ կենդանիները գերազատում են բնդունել ոչ շատ բանակի ջուր պարունակող սնունդ (սրինակ, վարսակի հատիկներ): Հիպոթալամուսի կողմնային մասի «սննդային կենտրոնի» քայքայումից հետո, ճաղարները հրաժարվում են սուեղուց և սատկում են: Սակայն եթե մի բանի օրվա ընթացքում նրանց ենթամաշկային ներմուծվում է ֆիզիոլոգիական լուծույթ՝ գլյուկոզայի հետ, կենդանիները սկսում են ստել, նախընտրելով շատ բանակի ջուր պարունակող սնունդ (սրինակ, գապար): Մի բանի շարավ սնց հիպոթալամուսի կողմնային շրջանը քայքայված ճաղարների մոտ նկատվում է սլայմանական սեֆիկտոր գործունեության բարձրացում, դիֆերենցիացիայի կարուկ խտնդարում, որը ուղեկցվում է համառ սննդահայթայթման սեակցիայով: Ըսկատային բեռնի կիզերի մեկուսացված հեռացումը ճաղարների դիստուղելի մեծ կիսադնդերի միջային մակերևույթի վրա, առաջացնում է սենդի օդաազորման և սլայմանական սեֆիկտոր գործունեության իջնյում, բայց մի բանի օր հետո սլայմանական սեֆիկտոր գործունեությունը բարձրանում է, ի հայտ է գալիս ուժեղ արտահայտված սննդահայթայթման սեակցիա:

Վերահիշյալ փոփոխությունները ճաղարների մոտ հիշեցնում են այն փոփոխությունները, որոնք նկատվում են՝ շների մոտ ճակատային բլթերի կեղևի

հետազննելուց միջին մակերևախ վրա և կապիկների մոտ հետազված ակնակապիճ-ճակատալին մասում:

Մի շարք աշխատանքներում, կատարված ճագարների և կառունների վրա, ցույց է տրված, որ հիպոֆիզամուսի միջին շրջանի զորղալ գունան մասնակցում է փախուստի սեակցիայի իրականացմանը, իսկ վինտրալ մասը ցասումի սեակցիայի իրականացմանը:

Վարքային և պսիխոֆարմակոլոգիական համատեղ հետազոտությունների հետևանքով, նկատվել է, որ անտուզոնիստական պայմանական զրգոիչների վերափոխումը իրենից ներկայացնում է բավական հեռանկարային մեթոդիկա, որը հնարավորություն է ապախ հայտնաբերելու կենդանիների պայմանական ունիվերսալ զարթուննության խանգարումների արանկլիխիզատորներ (խլորոպրոմազին, ուղեկրպին, ֆլորսոսիպին) տալուց հետո հոդերումական կլինիկայում կիրառվող դոզաներով: