

Г. Е. ГРИГОРЯН

НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СИСТЕМНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ АДАПТИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ

Проведен нейрофармакологический анализ системной деятельности мозга при оборонительном и пищевом поведении животного. Показано, что разные соматические и вегетативные компоненты интегративной деятельности организма и разные функциональные механизмы, обеспечивающие эту интеграцию, нуждаются в различной степени в адрено- и холинореактивном обеспечении.

Системный подход к анализу сложных форм адаптивного поведения получил широкое признание среди нейрофизиологов [1—3, 6, 7, 10, 14 и др.]. Этого, к сожалению, нельзя сказать о нейрофармакологии условных рефлексов (УР), где все еще доминирует «классическое» представление о механизмах замыкательного процесса. К тому же, всякие изменения в высшей нервной деятельности при действии нейротропных веществ считаются результатом непосредственного влияния их на корковые структуры [16, 21, 22 и др.]. Такая трактовка не соответствует современному уровню знаний в области нейрофизиологии УР и психофармакологии, согласно которым мозг, как «система», целиком участвует в организации целенаправленного поведения [1—4, 7, 8, 10, 15, 16—18, 23].

В свете изложенного теория функциональной системы (ФС) Анохина [2] открывает новые перспективы не только для изучения нейрофизиологических механизмов сложных форм поведения, но и для проведения системного нейрофармакологического анализа структурных и функциональных аспектов приобретенных высших форм мозговой деятельности [13].

Согласно результатам наших прежних исследований, разные соматические и вегетативные компоненты целостных оборонительных и пищевых условных реакций нуждаются в различной степени в «адрено- и холинореактивном» обеспечении [11—13]. Блокада адренорецепторов ретикулярной активирующей системы (РАС) мозга малыми дозами (0,3—0,5 мг на кг) амиазина, наряду с некоторым ослаблением общей оборонительно-болевой напряженности, расстраивает тонический компонент локального оборонительного УР. В результате этого животное (собака) теряет выработанный навык удерживать определенную позу на трех конечностях, позволяющую надежно избегать болевое раздражение в заданный интервал времени условной сигнализации. Вместе с тем успешно реализуется пищевая двигательная реакция с пространственной ориентацией к месту подкрепления в ответ на тот же сигнальный стимул. Ам-

назин в дозе 1,0—1,5 мг на кг избирательно тормозит локальный двигательный компонент как защитного, так и пищевого УР, сохраняя локомоторно-пищевую реакцию и пищевую возбудимость в целом. На фоне отсутствия УР избегания на пусковой сигнальный раздражитель периодически появляются обстановочные сгибательные УР той же конечности. При дальнейшем увеличении дозы аминазина можно купировать оба компонента условного возбуждения (пусковой и обстановочный).

Полученные данные позволили заключить, что адренергические структуры РАС имеют особое значение в механизмах формирования и воспроизведения условной оборонительной реакции [11, 13] и что чувствительность центральных механизмов пусковой и предпусковой интеграций к аминазину различна в УР избегания. Наряду с блокадой нейрохимических механизмов эмоционально-болевой реакции и сохранением общедвигательно-пищевой возбудимости, аминазиновая блокада адренореактивных структур мозга угнетает или блокирует центральные механизмы проявления локальных форм инструментальной реакции, независимо от биологической модальности (пищевой или болевой) данного поведения [13].

Теперь постараемся понять эти данные с точки зрения механизма центрального действия аминазина. По современным представлениям [9, 16, 19], центральная адренорецепция, подобно периферической, не однородна в химическом отношении. На уровне ствола мозга она представлена в виде «альфа»- и «бета»-типов, тогда как в неокортексе преобладает «бета»-тип. Возбуждающий эффект катехоламинов связывается с активацией альфа-адренорецепторов, тормозящий—бета-адренорецепторов. Аминазин является типичным альфа-адреноблокатором [9, 17, 19]. Согласно электрофизиологическим данным, аминазин (в дозе до 50 мг на кг) не вызывает статистически значимых изменений в первичных ответах (ПО) специфических сенсорных путей [9, 19, 25]. Однако, по некоторым другим данным, он увеличивает амплитуду ПО соматической и зрительной коры при одновременном усилении медленной синхронизированной активности в ЭЭГ коры [5 и др.]. Рост амплитуды ПО и увеличение количества медленных волн в ЭЭГ наблюдается также после хирургического повреждения ростральных отделов ствола мозга [24 и др.].

Самым неожиданным и примечательным оказалось то, что подрезка ствола мозга на премезенцефалическом уровне полностью снимает эффекты аминазина ПО коры и метаталамических ядер [17, 19]. На этом препарате мозга меняется характер действия также катехоламинов на нейронную активность неокортекса. Если в интактном мозге адреналин и норадреналин увеличивают частоту клеточных разрядов коры, то после разобщения ретикуло-корковых связей—большой частью угнетают [19].

Таким образом, нейрофизиологический анализ свидетельствует о том, что точкой приложения аминазина и катехоламинов является главным образом адренорецептивная субстанция ретикулярной формации (РФ) мозга и что изменения в электрогенезе специфических сенсорных

путей при системном введении ампазина опосредуются через адренергический компонент РФ ствола мозга.

Но, с другой стороны, хорошо известно, что анатомической основой реализации «произвольных» движений как наиболее сложной формы двигательной деятельности является, несомненно, кортикоспинальная (пирамидная) система. Однако, по имеющимся данным, функция последней тесно связана с функциями других нисходящих систем. Более того, эти системы оказываются сложным образом интегрированными и в разных комбинациях входят составными компонентами во все основные формы движения—защитные реакции, реакции поддержания положения тела в пространстве, локомоция и условнорефлекторное движение [20]. Так, показано, что билатеральная пирамидотомия не приводит к необратимой потере ранее выработанных локальных форм условного движения. После начального периода нарушений происходит почти полное их восстановление [10 и др.]. Раздражение моторной коры у пирамидотомизированных кошек продолжает вызывать в мотонейронах все те синаптические эффекты, которые свойственны латеральным (пирамидным и рубральным) кортико-спинальным проводникам. Это—преимущественная деполяризация флексорных и гиперполяризация экстензорных мотонейронов посредством спинальных интернейронов [20 и др.]. В то же время установлено, что вестибуло-спинальная система имеет своей основной целью повышение возбудимости экстензорных и торможение флексорных мотонейронов и находится в реципрокных отношениях с медиальной частью ретикуло-спинальной системы. Но, несмотря на это, для обеих этих систем, характерна способность моносинаптически управлять мотонейронами спинного мозга [20 и др.].

В аспекте обсуждаемого вопроса представляют прямой интерес также исследования Анохина и сотр. [2]. Анализ функциональной архитектуры условного возбуждения при формировании локального оборонительного рефлекса показал, что условное возбуждение представляет интеграл двух качественно различных возбуждений с различной локализацией в центральной нервной системе. «Позиционное» возбуждение носит генерализованный характер распространения и имеет ретикулярное происхождение, а «локальное» возбуждение передается по пирамидному тракту к определенной конечности. Примечательно, что эти виды возбуждения приходят в соответствующие моторные аппараты спинного мозга в строго определенной последовательности в различное время. Вначале (на 0,2—0,4 сек) активизируются экстензоры противоположной (по отношению к подкрепляемой) задней конечности. Благодаря «обгону» позиционного возбуждения обеспечивается возможность перераспределения веса тела животного на три точки опоры, что создает физическую возможность для осуществления предстоящего локального сгибания именно одной конечности. Следовательно, целостное условное оборонительное возбуждение—результат корково-ретикулярной (подкорковой) интеграции, где каждое звено комплекса обеспечивает определенную сторону качества условной реакции. Механизм раннего выхода позиционного воз-

возбуждения на спинной мозг следует объяснить высокой скоростью передачи моторных сигналов по специализированным проводящим системам, обеспечивающим реализацию рефлексов перемещения центра тяжести тела для удержания определенной позы на трех конечностях. По современным данным [20], быстропроводящая часть пирамидных волокон (с диаметром 11—12 мк) передает импульсы в среднем со скоростью не более 70 м/сек. Волокна медиальной ретикуло-спинальной и вестибуло-спинальной систем, берущие начало в основном от структур варолиева моста и оральной части гигантоклеточного ядра продолговатого мозга, передают со скоростью до 140 м/сек.

Таким образом, как локальная условная реакция избегания, так и реакция пищевого подкрепления определяются одинаково «пирамидным» возбуждением. А аминазин в определенных дозах одинаково блокирует локальный двигательный компонент и оборонительного и пищевого УР. Следовательно, можно было бы думать, что эти эффекты аминазина обусловлены избирательным действием на пирамидную систему и прежде всего на моторную кору, где формируется, и откуда исходит эфферентное локальное возбуждение. Однако дело в том, что аминазин как адренолитическое средство специфически блокирует возбуждающие адренорецепторы, для которых характерен адренергический метаболизм—выработка адреналина и норадреналина. Последние в большом количестве обнаружены в структурах с выраженной симпатической активностью. Это РФ среднего и продолговатого мозга, гипоталамус и медиальный таламус [2, 5, 9, 13, 16, 17 и др.]. Что касается неокортекса, то здесь обнаружены лишь следы этих аминов и поэтому их роль в механизме синаптической передачи возбуждений в коре не решающая.

Вместе с тем показано, что надсегментарная регуляция рефлекторной деятельности спинного мозга облегчающими и тормозящими центрами каудальной РФ (ретикуло-спинальные пути) в своей химической основе является также адренергической [9 и др.].

На основании вышеизложенного механизм избирательного действия аминазина на локальный двигательный компонент целостной условной реакции можно представить следующим образом. Блокируя аппарат регуляции позы каудального ствола, аминазин тем самым препятствует передаче условного позиционного возбуждения к мотонейронам соответствующих экстензоров конечностей. Выпадение опережающего генерализованного компонента условного возбуждения и препятствует реализации локального возбуждения в виде флексии подкрепляемой конечности.

Говоря о решающей роли стволовых адренергических структур в обеспечении локальных инструментальных УР, мы вовсе не исключаем значение кортико-спинальных систем в организации и выполнении специализированных, дискретных форм моторных навыков. Однако нам представляется, что блокада психо-тонического компонента оборонительного или пищедобывательного поведения при резорбтивном действии аминазина опосредована через РФ ствола мозга. Иначе говоря, она

является вторичным эффектом, аналогичным изменениям ПО специфических сенсорных систем при действии аминазина [5, 17].

Возможность диссоциированного обучения при действии селективно-блокирующих доз адрено- и холинореактивных средств позволила высказать предположение о гетерогенной хеморецептивной организации структур центральной интеграции оборонительного и пищевого поведения [11—13]. В противоположность оборонительным УР, для которых адренергический субстрат является необходимым механизмом в замыкательном аппарате мозга, пищенарправленное поведение практически не нуждается в этом. Оно может быть сформировано и воспроизведено в условиях химической инактивации адренергических синапсов мозга.

Но в то же время опыты с атропином показали, что мускариновые (М) холинореактивные механизмы играют одинаково важную роль в системной организации поведения с пищевой и оборонительной доминирующей мотивацией. Примечательно, что дозы атропина (0,15—0,25 мг на кг), блокирующие локальные УР избегания, значительно превосходят таковые (0,06—0,08 мг на кг), блокирующие общедвигательно-пищевое поведение.

Полученные данные приводят к мысли, что М-холинореактивные структуры центральной интеграции пищенарправленного и оборонительного поведения, вероятно, имеют неодинаковый уровень активности холинергического метаболизма и что первое из них, при прочих равных условиях, значительно чувствительнее к М-холиноблокаторам [12]. Опыты с хроническим действием избирательных доз атропина дали новую аргументацию в пользу этого предположения. Не препятствуя становлению и реализации УР локального избегания, атропин (0,06—0,08 мг на кг) предотвращает выработку системной деятельности животного, направляемую доминирующей пищевой мотивацией. Соответствующее увеличение дозы атропина (0,15—0,25 мг на кг) приводит к тотальному блокированию всех соматических компонентов пищевого и оборонительного поведения, за исключением условной дыхательной реакции.

В отличие от пищевого, ФС оборонительного поведения нуждается и в адренергическом и в холинергическом обеспечении, причем в последнем случае с участием М- и Н-холинергических рецепторов [12, 13].

Системный подход к анализу изменений в поведении собак в оборонительной ситуации показал следующее. В стадии возбуждающего действия атропина, когда сохранена функциональная структура временной связи в локальных УР избегания, нарушается процесс качественного различия пусковых «подкрепляемых» и «неподкрепляемых» сигнальных раздражителей. В результате животное в ответ и на (+) и на (—) условные сигналы отвечает одинаково—сгибанием «условной» конечности. Кроме того, нивелируются качественные различия между пусковыми и обстановочными сигнальными возбуждениями. Смысл этих нарушений заключается в том, что предпусковая интеграция, формирующаяся на основе синтеза мотивационного и обстановочного возбуждений [2], не удерживается в скрытом состоянии до момента действия пу-

ского стимула—условного раздражителя. Она реализуется в виде активного действия сразу же после того, как животное оказывается на станке, т. е. под воздействием обстановочных раздражений. Иначе говоря, под влиянием атропина нарушаются некоторые стороны процесса афферентного синтеза—интеграция пускового и обстановочного возбуждений в ФС локального избегания. Во второй, угнетающей стадии действия атропина (0,08—0,15 мг на кг) наиболее чувствительным компонентом комплекса обстановочно-пускового возбуждения оказывается пусковой. На фоне полного угнетения локальных УР избегания на сигнальный пусковой стимул продолжают появляться условные реакции этой же конечности в ответ на обстановочные условные возбуждения. Некоторое увеличение дозы атропина (до 0,25 мг на кг) тормозит и ответы обстановочного возбуждения. Таким образом, центральные механизмы пускового и обстановочного возбуждений в локальном УР избегания нуждаются в различной степени в холинэргическом обеспечении.

Сравнительный анализ данных, полученных по эффектам атропина на пищевое поведение, показывает, что конечный результат и в данном случае существенно зависит как от дозы, так и от характера тестируемой реакции. В фазе возбуждающего действия атропина все компоненты условного пищедобывательного рефлекса сохраняются [12, 13]. Наиболее чувствительным к атропину компонентом в механизме афферентного синтеза является пищевое мотивационное возбуждение, которое при дозе 0,02—0,03 мг на кг полностью тормозится. На этом фоне, однако, оба двигательных компонента пищевого УР—локальный подъем конечности и побежка к кормушке—продолжают реализоваться без особых изменений. Дальнейшее поэтапное увеличение дозы атропина нивелирует локальный (0,03—0,05 мг на кг), а затем и локомоторный (0,06—0,08 мг на кг) компоненты пищевого поведения.

Итак, системный анализ нарушений пищевых УР, вызванных различными дозами атропина, показывает, что в организации пищевого мотивационного поведения доминируют М-холинореактивные механизмы, имеющие, однако, неодинаковое функциональное значение в формировании различных соматических и вегетативных компонентов данной ФС. Это, вероятно, обусловлено различной «плотностью» распределения холинорецептивных нейронов в центральных аппаратах тестируемых реакций или же неодинаковым уровнем мускаринового холинэргического метаболизма в этих нейронных популяциях [12].

Теперь, если попытаться наблюдаемые изменения в системной деятельности приурочить к блокированию холинореактивных механизмов определенных структурных комплексов мозга, т. е. локализовать место «разрыва» в замыкательном аппарате мозга, то сразу же возникнут затруднения. Дело в том, что, в противоположность адренэргическим, холинореактивные структуры имеют более экстенсивное распределение в центральной нервной системе, включая понто-мезенцефалическую РФ, таламус, стриатум и лимбика, а также нео- и палеокорковые формации мозга. Но все же наибольшая активность компонентов ацетилхолиновой

системы обнаружена в среднем и продолговатом мозге, в хвостатых и медиальных таламических ядрах, в старой коре и очень незначительная—в неокортексе [19, 26, 27 и др.]. Более того, холинергические терминали, иннервирующие чувствительные к ацетилхолину клетки коры, принадлежат к системе волокон, восходящих из подкорковых неспецифических ядер мозга [19 и др.]. Среднемозговой уровень РАС является доминирующим звеном в холинорецептивной системе мозга по активности холинергического метаболизма и по отдаче восходящих холинергических путей. Вот почему премезенцефалическое сечение ствола мозга устраняет эффекты холиномиметических и антихолинергических веществ [16, 19]. В плане анализа полученных данных представляют интерес сравнительные электрофизиологические показатели мозга при реакции пробуждения и действии холиноблокаторов. Известно, что во время реакции пробуждения угнетаются все виды вызванных потенциалов (ВП). В то же время М-антихолинергические вещества при системном введении блокируют реакцию пробуждения [16, 19]. Естественно было бы ожидать в этих условиях облегчение ВП коры. Однако, как показывают опыты, наряду с ростом амплитуды ПО специфических сенсорных путей, угнетаются или блокируются полностью (—) фаза «транскаллозальных» ответов, поздние компоненты ВП коры, «прямые ответы» коры, «ретикуло-корковые» ответы и «реакция вовлечения» в коре [5, 19 и др.]. Анализ приведенных данных с точки зрения теории структурной организации компонентного состава ВП [2] показывает, что М-антихолинергические вещества селективно блокируют те ответы коры, в происхождении которых в основном ответственны волокна, восходящие в неокортексе от неспецифических субкортикальных образований мозга [19]. Изложенные данные позволяют предположить, что реакция нейронов специфических афферентных путей на М-антихолинергические вещества должна определяться не только «собственной» хеморецепцией корковых нейронов, но и эффектами, оказываемыми этими средствами на другие уровни РАС. Одним из главных эффектов является блокада холинергического компонента РФ ствола мозга и лимбической системы [5, 18, 19].

В свете изложенного действительно трудно абсолютизировать роль какого-либо отдела мозга при определении указанных изменений в целенаправленной деятельности животного при резорбтивном действии М-холинолитиков. Нам думается, что скорее всего это результат «одновременного множественного разрыва» в цепи хемореактивной конструкции данной ФС, объединяющей разные «вертикально» и «горизонтально» организованные системы связей мозга.

Общность трех сторон эволюционного развития, структуры, функции химизма) адрено-ретикулярной («неспецифической») формации мозга и симпатической нервной системы позволяет объединить эти разделы мозга в единую «адаптационную» систему.

Գ. Ե. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ

ԱԳԱՊՏԻՎ ՎԱՐՔԱԶՆՎԻ ՄԻՍՏԵՄԱՅԻՆ ԿԱԶՄԱՎՈՐՄԱՆ
ՆՆՅՐՈՅԱՐՄԱԿՈՂՈՒԹԻԱԿԱՆ ԱՆԱՎԻՉ

Ա մ փ ո փ ու լ մ

«Ֆունկցիոնալ համակարգ» տեսության հիման վրա փորձ է արվել նեյրոֆարմակոլոգիական անալիզի ենթարկել շարժողական պայմանական ռեֆլեքսների հարմարվողական մեխանիզմները: Ստացված տվյալները ցույց են տալիս, որ տարբեր պայմանական ռեֆլեքսների (սննդային և պաշտպանողական) սոմատիկ և վեգետատիվ ֆունկցիաների հիմքում ընկած են տարբեր նեյրոքիմիական մեխանիզմներ: Ըստ որում, սննդային մոտիվացիայի ռեֆլեքսներն ունեն առավելապես խոլիներգիկ բնույթ, իսկ ցավա-պաշտպանողական ռեֆլեքսները՝ և խոլիներգիկ, և ադրեներգիկ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Адржаков О. С. Принципы системной организации функции. 181, М., 1973.
2. Анохин П. К. Биология и нейрофизиология условного рефлекса. М., 1968.
3. Анохин П. К. Журн. высш. нервн. деят., 23, 2, 229, 1973.
4. Асратян Э. А. Журн. высш. нервн. деят., 25, 3, 45, 1975.
5. Баклаваджян О. Г. Вегетативная регуляция электрической активности мозга. Л., 1967.
6. Батуев А. С. Принципы системной организации функции. 131, М., 1973.
7. Беленков Н. Ю. Успехи физиологической науки, 6, 1, 3, 1975.
8. Беленков Н. Ю. Принципы системной организации функции. 75, М., 1973.
9. Вальдман А. В. Актуальные проблемы фармакологии ретикулярной формации и синаптической передачи. 9, Л., 1963.
10. Гамбарян Л. С. Принципы системной организации функции. 193, М., 1973.
11. Григорян Г. Е. ДАН АрмССР, 32, 3, 163, 1961.
12. Григорян Г. Е. ДАН АрмССР, 33, 4, 187, 1961.
13. Григорян Г. Е. Журн. exper. и клин. мед., 4, 3, 1964.
14. Григорян Г. Е. Биологический журнал Армении, 26, 9, 40, 1973.
15. Джон Е. Р. Современные проблемы электрофизиологии центральной нервной системы. 84, М., 1967.
16. Илюченко Р. Ю. Нейрогуморальные механизмы ретикулярной формации ствола мозга. М., 1965.
17. Илюченко Р. Ю. Фармакология поведения и память. Новосибирск, 1972.
18. Илюченко Р. Ю. Журн. высш. нервн. деят., 24, 6, 1211, 1974.
19. Илюченко Р. Ю. и Гиллинский М. А. Конструкция и медиаторы ретикуло-корковых связей. Л., 1971.
20. Костюк П. Г. Структура и функция нисходящих систем спинного мозга. Л., 1973.
21. Михельсон М. Я. и соавт. Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных веществ. Л., 1957.
22. Савчук В. И. Журн. невропатологии и психиатрии, 60, 2, 182, 1960.
23. Суворов Н. Ф. и Суворов В. В. Журн. высш. нервн. деят., 23, 2, 403, 1973.
24. Demetrescu M. Brain Res., 6, 36, 1967.
25. Herz A. et all. Exper. Brain Res., 1, 249, 1966.
26. Krnjevic K., Silver A. J. Ann. (London), 99, 711, 1965.
27. Vogt M. Pharmacol. Rev. 11, 2, 483, 1959.