

# FRONTAL LOBE-LIMBICO-STRIATAL INTEGRATIVE SYSTEM IN THE MECHANISMS OF AFFERENT SYNTHESIS

A. A. GARIBIAN

Notion on the frontal lobe-limbico-striatal system which plays an important role in the mechanisms of selection, comparison (memory) adequate information and their integration in the stage of afferent synthesis has been brought forward on the basis of experimental data.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Анохин П. К. Биология и нейрофизиология условного рефлекса. М., 1968.
2. Бакурадзе А. Н., Гугушвили Л. Н., Нанейшвили Т. Л., Бериташвили И. С. Отсроченное поведение и рассудочная деятельность низших обезьян. Тбилиси, 1981.
3. Беленков Н. Ю. В кн.: Физиология высшей нервной деятельности. 1, 268—293, М., 1970.
4. Гамбарян Л. С., Гарибян А. А. Биолог. ж. Армении, 25, 6, 146—152, 1972.
5. Гамбарян Л. С., Казарян Г. М., Гарибян А. А. Амигдала. Ереван, 1981.
6. Гамбарян Л. С., Саркисян Ж. С., Гарибян А. А. Журн. высш. нервн. деят., 22, 3, 435—441, 1972.
7. Карамян А. И. Эволюция конечного мозга позвоночных. Л., 1976.
8. Орбели Л. А. Избранные труды. 3, М.—Л., 1964.
9. Павлов И. П. Полное собрание сочинений. 3, кн. I и II, М.—Л., 1951.
10. Суворов Н. Ф. Стриарная система и поведение. Л., 1980.
11. Фултон Д. Ф., Джекобсен К. Ф. Физиолог. журн. СССР, 19, 1, 359—370, 1935.
12. Черкес В. А. Передний мозг и элементы поведения. Киев, 1978.
13. Шумилина А. И. В кн.: Проблемы высшей нервной деятельности. 561—688, М., 1949.
14. Rosvold H. E., Delgado J. M. R. J. Comp. Physiol. Psychol., 49, 365—372, 1956.

«Биолог. ж. Армении», т. XXXV, № 2, 1982

УДК 612.883.81

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ РОЛЬ ГИППОКАМПА И ПЕРЕГОРОДКИ В ОРГАНИЗАЦИИ УСЛОВНОРЕФЛЕКТОРНОГО ПОВЕДЕНИЯ

И. Н. КОВАЛЬ, Г. Т. САРКИСОВ, А. М. СТОЛЬБЕРГ

Анализируются нарушения в условнорефлекторном поведении крыс после разрушения гиппокампа и перегородки. Обсуждаются возможные механизмы этих нарушений.

*Ключевые слова:* гиппокамп, перегородка, условный рефлекс, афферентный синтез.

В наших предыдущих работах было показано, что гиппокамп является необходимым звеном в формировании центрального аппарата целенаправленного поведенческого акта в процессе обучения или проявления приобретенного до операции навыка. Так, выключение функций гиппокампа путем пересечения свода резко затрудняет выработку пищевых условных рефлексов на звуковые и зрительные сигналы у кошек и крыс [2—5], заметно влияет на процессы внутреннего торможения [4]. За-

трудняются также выработка побегов у кошек к двум шторкам при разновысотном подкреплении каждой побежки [3, 5], а также побегов крыс по лабиринту [5]. Наблюдается ряд других нарушений.

В настоящем исследовании предпринята попытка проследить и сравнить участие гиппокампа и перегородки в условнорефлекторном поведении у крыс, поскольку перегородка является ближайшим пунктом, связанным теснейшим образом с гиппокампом афферентными и эфферентными путями. В литературе приводится немало фактов об участии различных областей перегородки в адаптивном поведении животных [6, 8, 10—15]. Эти данные неоднозначны, очевидно лишь то, что включение функций перегородки так или иначе сказывается на выработке и осуществлении различных форм поведения животных. Сравнительный анализ функций гиппокампа и перегородки в одинаковых методических условиях позволит судить об удельной роли каждой из этих структур в организации условнорефлекторного поведенческого акта.

*Материал и методика.* Опыты проводились на белых крысах массой 150—200 г. Обучение осуществлялось в два этапа. На первом этапе крыса после суточной пищевой депривации помещалась в стартовую камеру, которая отделялась от коридора шторкой с изображением зачерненного треугольника, в конце коридора помещался кусочек творога. Крыса могла добраться до пищи, толкнув шторку и пройдя под ней (шторка при этом, вращаясь, поднимается вверх). Пройдя в коридор, крыса не имела возможности вернуться в стартовую камеру, так как шторка открывается в одну сторону (рис. 1А). После выработки и закрепления навыка прохождения через шторку

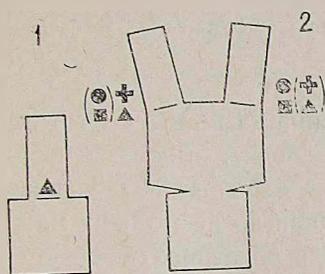


Рис. 1. Схема методики обучения крыс. 1—Предварительный этап обучения; 2—последующий этап обучения (подробности в тексте).

(за критерий обучения принимались 15—20 четких побегов в коридор) приступали ко второму этапу тренировок. На этом этапе обучение проводилось в следующих методических условиях (рис. 1Б). Стартовая камера сообщалась с другой камерой—распределителем, к которому слева и справа приставлялись два коридора. Оба коридора отделялись от распределителя шторками, аналогичными вышеописанной. На одной шторке изображались зачерненные треугольник и крест, а на другой—прямоугольник и кружок. Крыса имела возможность пройти в оба коридора, но подкрепление могла получить только за шторкой с треугольником и крестом. Весь методический аппарат был изготовлен из прозрачного оргстекла (за исключением шторок—они были непрозрачными), так что имелась возможность наблюдать за поведением крысы в эксперименте.

Описанная методика позволяет проследить способность крыс использовать на втором этапе опыт, приобретенный на первом. Действительно, на первом этапе обучения животное постоянно имеет перед собой зрительный раздражитель (треугольник), последний в процессе обучения приобретает сигнальное значение пищевого подкрепления. На втором этапе обучения изображение треугольника на комбинированном рисунке на одной из шторок (треугольник и крест) несет для крысы информацию о пище, тогда как комбинированный рисунок на другой шторке ей совсем незнаком. Таким образом, выбор оптимального поведения в условиях второго этапа определяется умением

животного использовать как ключ положительный сигнал, предъявлявшийся ему при предыдущем обучении.

Сравнивались характеристики условнорефлекторного поведения интактных и оперированных животных. Разрушение гиппокампа производилось по координатам Fg 2,2, L 5, h—6, а перегородки по координатам Fg 8,2, L 1, h+1 стереотаксического атласа де'Грута [11]. Анализировались следующие характеристики навыка: время от момента помещения крысы в стартовую камеру до момента достижения пищевого подкрепления на первом и втором этапах (это время включает в себя лагентный период реакции и время побежки), а также правильный выбор положительного условного раздражителя в процентах (количество правильных побегов, отнесенное к общему числу проб и умноженное на 100). После опытов животные забивались и мозг подвергался морфологическому анализу (рис. 2).

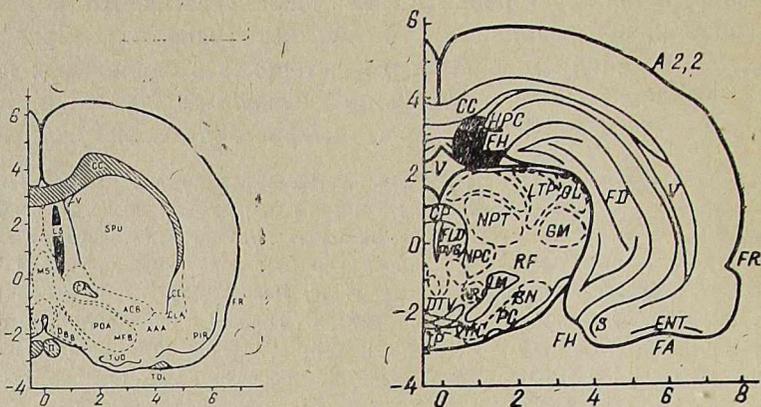


Рис. 2. Схематическое изображение повреждения перегородки (слева) и свода (справа).

*Результаты и обсуждение.* Интактные животные достаточно быстро осваиваются в экспериментальной обстановке. Впервые попав в стартовую камеру они, как правило, вначале застывают, забившись в угол. Затем, спустя какое-то время (от одной до нескольких минут), они начинают совершать туалет и тщательно обследовать стартовую камеру. Процесс обследования камеры неоднократно прерывается застыванием крысы и ее туалетом. Так же тщательно крысы обследуют и обнюхивают шторку, при этом шторка отклоняется вперед. Постепенно толчки в шторку становятся сильнее, а отклонения шторки—значительнее. В результате такого поведения в конце концов проход полностью открывается, и крыса проникает в коридор. Необходимо отметить, что у разных крыс время обучения прохождению через шторку различное. Некоторые крысы обучаются этому за 10—15 мин, а некоторым для этого требуется 2—3 опыта. Но в конечном счете все животные беспрепятственно проходят через шторку. В среднем через 7—10 опытных дней интактные крысы, помещенные в стартовую камеру, сразу же бегут в коридор за подкреплением, так что время от момента помещения в стартовую камеру до момента достижения цели составляет в среднем по группе 3—4 сек.

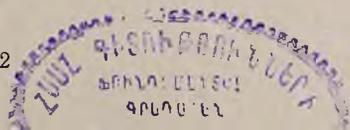
Поведение оперированных животных несколько отличается от вышеописанного. Реакция застывания у гиппокампальных крыс бывает

значительно реже, а вот обследование камеры и шторы длится очень долго и носит довольно активный характер. Такие крысы по многу раз возвращаются к одной и той же точке, толкают шторку и отбегают, встают на задние лапки и обследуют потолок. Очень часто они открывают шторку достаточно широко и просовывают головку или даже половину туловища в коридор, но вдруг шарахаются назад в стартовую камеру и опять продолжается обследование ее и длительный туалет. Гиппокампальным крысам необходимо примерно столько же времени для достижения необходимого критерия в обучении, что и интактным, но время побегки у них в несколько раз больше, чем у интактных (около 10—15 сек), так как побегка часто прерывается исследовательским поведением и туалетом (табл.).

Септальные крысы медленнее обучаются побегке в коридор. У некоторых из них выражена реакция застывания, которая длится иногда до минуты и дольше, у других—активное исследовательское поведение, а у некоторых—сочетание того и другого. Характерным в поведении септальных крыс является пугливость. Иногда, один раз толкнув шторку, они подолгу к ней не подходят. Очень часто, пройдя через шторку, такие крысы даже не съедают творог, а пытаются сокрушить шторку и вернуться обратно в стартовую камеру. А попав туда, в течение этого опытного дня они нередко больше через шторку не проходят. Даже на поздних стадиях обучения, уже имея навык, крысы несколько раз тычутся мордочкой в шторку и только потом проходят. Время побегки у них в среднем 8—10 сек.

На втором этапе обучения, помимо разницы во времени побегки между тремя группами животных (6—7 сек у интактных крыс, около 15 сек у гиппокампальных и септальных), выявляются различия в правильном выборе стороны побегки. Следует подчеркнуть, что 100%-ный выбор стороны побегки на положительный сигнал у интактных животных выработать не удалось: В наших опытах мы часто меняли местами шторы, так что положительный раздражитель в случайном порядке навешивался то в левый, то в правый коридор. Очевидно, эта задача является для них достаточно сложной, поэтому выбор подкрепляемого раздражителя был у них в 75—80% проб. У крыс с разрушенной перегородкой этот показатель составил 62%, а у крыс с поврежденным гиппокампом—50—53%. Мы обнаружили также изменения в проявлении имеющегося навыка после повреждения гиппокампа и перегородки. У таких животных мы могли анализировать только время побегки на втором этапе и правильный выбор стороны подкрепления. Оказалось, что разрушение гиппокампа увеличивало время достижения цели как у гиппокампальных, так и у септальных крыс до 10 сек, а правильный выбор положительного сигнала снижался до 60% и 72% соответственно (табл.).

Таким образом, разрушение гиппокампа и перегородки заметно влияет на уже имеющийся навык и значительно затрудняет выработку нового. При повреждении гиппокампа эти нарушения несколько более выражены, чем при повреждении перегородки. Полученные нами факты свидетельствуют о том, что у оперированных крыс нарушается спо-



Таблица

Основные поведенческие показатели у интактных крыс и животных с разрушениями гиппокампа и перегородки

Группа животных	До операции			После операции					
				гиппокампа			перегородки		
	латентный период на I этапе (M±m) с	латентный период на II этапе (M±m) с	процент правильного выбора сигнала (M±m)	латентный период на I этапе (M±m) с	латентный период на II этапе (M±m) с	процент правильного выбора сигнала (M±m)	латентный период на I этапе (M±m) с	латентный период на II этапе (M±m) с	процент правильного выбора сигнала (M±m)
Предварительно обученные крысы	3,6±0,1	6,8±0,2	77,5±0,9						
				11,3±0,5*	60,4±2,7*		9,4±0,3*	72,3±1,4**	
Предварительно оперированные крысы				11,4±0,3*	51,5±3,4*		9,2±0,4*	62,7±2,1*	

\* P &lt; 0,001

\*\* P &lt; 0,01 (достоверность различий при сравнении по критерию Стьюдента).

способность использовать имеющийся опыт для последующего обучения. Сходные результаты были получены нами ранее [2, 3, 5]. Мы объясняли этот факт у крыс с поврежденным гиппокампом нарушениями в аппарате памяти и обусловленным этими нарушениями неполноценным афферентным синтезом. Очевидно, данные, полученные в настоящем исследовании на гиппокампальной группе животных, можно объяснить так же. Но насколько удовлетворительно можно использовать этот же механизм для понимания септальных нарушений? В литературе немало указаний об участии перегородки в высших интегративных процессах [10, 13]. Конечно, учитывая выраженные взаимные связи перегородки и гиппокампа, можно допустить определенную общность в механизмах функционирования этих структур. Но необходимо учитывать и другие функциональные особенности перегородки, в частности, влияние ее на электрическую активность гиппокампа. Известно, что тета-ритм, регистрируемый в электрогиппокампограмме, характерен для очень многих состояний и поведенческих проявлений организма. Известно также значение перегородки для этого тета-ритма. Подавляющее большинство исследователей убедительно показали, что реасе-такег этого ритма расположен в перегородке [6, 9, 12, 16]. Поэтому, пытаясь понять участие последней в сложных поведенческих актах, следует учитывать ее роль генератора и модулятора электрической активности гиппокампа. Не следует забывать о роли перегородки в вегетативных и мотивационных процессах, о чем свидетельствуют многочисленные работы. В литературе описаны нарушения пищевой мотивации [1, 10, 12, 15], оборонительной и половой мотиваций [8, 10, 12, 14] при дисфункциях перегородки, а также приводятся данные об обширных связях этой структуры с ядрами гипоталамуса. Таким образом, можно допустить существование нескольких механизмов, при помощи которых перегородка участвует в высших интегративных процессах. Какой из них является доминирующим, покажут исследования.

Институт зоологии АН Армянской ССР

Поступило 24.IV 1981 г.

**ՀԻՊՈԿԱՄՊԻ ԵՎ ՄԻՋՆԱՊԱՏԻ ՀԱՄԵՄԱՏԱԿԱՆ ԴԵՐԸ ՊԱՅՄԱՆԱԿԱՆ ՌԵՖԼԵԿՏՈՐ ՎԱՐՔԻ ԿԱԶՄԱԿԵՐՊՄԱՆ ՄԵԶ**

Ի. Ն. ԿՈՎԱԼ, Գ. Տ. ՍԱՐԳԻՍՈՎ, Ա. Մ. ՍՏՈԼԲԵՐԳ

*Ուսումնասիրվել է հիպոկամպի և միջնապատի վնասման ազդեցությունը առնետների պայմանական ռեֆլեքսի վրա: Քննարկվում են հնարավոր մեխանիզմները, որոնք ընկած են ստացված խանգարումների հիմքում:*

**COMPARATIVE ROLE OF THE HIPPOCAMPUS AND SEPTUM IN THE ORGANIZATION OF THE CONDITIONAL BEHAVIOR**

I. N. KOVAL, G. T. SARKISOV, A. M. STOLBERG

The disturbances in the conditional behavior of rats after the damage of hippocampus and septum have been analysed. Mechanisms of these disturbances are discussed.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьева Т. М. XIII съезд Всесоюзн. физиол. об-ва, 1, 71—72, 1979, Алма-Ата.
2. Гамбарян Л. С., Коваль И. Н. Гиппокамп, Ереван, 1973.
3. Гамбарян Л. С., Гехт К., Саркисов Г. Т., Коваль И. Н., Казарян Г. Т., Гарибян А. А. Журн. высш. нервн. деят., 29, 1, 684—691, 1979.
4. Коваль И. Н., Саркисов Г. Т., Казарян Л. Г. Биолог. ж. Армении, 34, 5, 1980.
5. Саркисов Г. Т. Канд. дис., Ереван, 1979.
6. Cavalherio E. Behav. a. Neur. Biol., 26, 2, 209—220, 1979.
7. Dunlop C. The EEG Journ., 10, 2, 298—304, 1958.
8. Eclancher F., Karli P. Agress. Behav., 5, 4, 339—415, 1979.
9. Green J. Handb. of Physiol., 2, 1373—1389, Washington, 1960.
10. Grossman S. Adv. in Behav. Biol., 20, 1970.
11. de'Groot Rat Brain, Amsterdam, 1959.
12. Isaacson R. The limbic system, London, Nov York, 1976.
13. Numan R. Physiol. Psychol., 6, 4, 445—470, 1978.
14. Oliviero A. Brain Res., 175, 1, 131—134, 1979.
15. Sagvolden T. Behav. a. Neurol., 26, 4, 431—441, 1979.
16. Vinogradova O., Brazhnic E., Karanov A., Zhadina S. Brain Res., 187, 2, 353—368, 1980.

«Биолог. ж. Армении», т. XXXV, № 2, 1982

УДК 615.779.9

### КИНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ ПЕНИЦИЛЛИНОВ ЦИКЛОАЛИФАТИЧЕСКОГО РЯДА

Ю. З. ТЕР-ЗАХАРЯН, Ш. Г. ОГАНЯН, Д. А. АВАКИМЯН

Изучались кинетические свойства и особенности оригинальных полусинтетических пенициллинов в зависимости от модификаций в боковой цепи. Выявлено, что с утяжелением бокового радикала фенилциклопропилпенициллина уменьшается степень всасывания его в кровяное русло. Введение алкокси радикала в его бензольное кольцо способствует лучшему проникновению пенициллина в печеночную ткань.

*Ключевые слова:* пенициллины циклоалифатического ряда, кинетика распределения.

Применяемые в клинике бензилпенициллин и полусинтетические пенициллины не лишены кинетических недостатков, таких как быстрое выведение из организма, непрохождение через неповрежденный гематоэнцефалический гематофтальмический барьеры [6].

В настоящее время известны закономерности, установленные при изучении связи структуры полусинтетических пенициллинов с некоторыми свойствами, такими как устойчивость к  $\beta$ -лактамазе или к кислоте, что позволяет вести целенаправленный синтез их в отношении этих свойств [7—9].

В литературе мало исследований, посвященных изучению связи структуры пенициллина с их кинетическими особенностями в организме животных [2]. В связи с этим представляло интерес изучить осо-