

АКАДЕМИЯ НАУК СССР
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ
ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИИ

Н.В. ВОЛЬФ

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ХОЛИНЕРГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ
МИНДАЛЕВИДНОГО КОМПЛЕКСА

Диссертация

на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Научный руководитель —
доктор медицинских наук,
профессор Р.Ю. ИЛЬЮЧЕНКО

Новосибирск

1972

О Г Л А В Л Е Н И Е

Введение	4
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	
МОРФО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МИНДАЛЕ- ВИДНОГО КОМПЛЕКСА (МК).	
Строение и топографическая локализация функций	6
Афферентная организация	9
Эфферентная организация	13
ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МК.	
Суммарная биоэлектрическая активность	18
Участие в генезе судорожных разрядов	21
Фоновая и вызванная активность нейронов	24
ХОЛИНОРЕАКТИВНЫЕ СТРУКТУРЫ ГИППОКАМПО-АМИГДА- ЛОИДНОЙ СИСТЕМЫ.	
Распределение ацетилхолина, холинацетилазы и ацетилхолинэстеразы в МК и гиппокампе	27
Изменения биоэлектрической активности МК и гиппокампа при воздействии на центральные холи- норецепторы	
ПОСТАНОВКА ЗАДАЧ	34
ГЛАВА 2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	
Хирургическая подготовка экспериментальных животных	36
Методика регистрации ЭЭГ и вызванных потенциалов	37
Техника электрического раздражения.	39
Метод регистрации нейронной активности	39

Метод микроэлектрофоретического подведения веществ	42
Автоматический анализ экспериментальных данных	45
Способы введения и дозы нейротропных средств	47
РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.	
ГЛАВА II. ВЛИЯНИЕ ХОЛИНЕРГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ НА СПОНТАННУЮ АКТИВНОСТЬ НЕЙРОНОВ МК.	
Фоновая активность нейронов МК	49
Изменение фоновой активности нейронов МК при блокировании и возбуждении холинореактивных структур мозга	54
Изменения фоновой активности нейронов МК при микроэлектрофоретической аппликации холинергических веществ	62
Резюме	70
ГЛАВА III. ГИППОКАМПО-МИНДАЛЕВИДНЫЕ ВП И ВЫЗВАННАЯ АКТИВНОСТЬ НЕЙРОНОВ МК ПРИ БЛОКАДЕ ЦЕНТРАЛЬНЫХ ХОЛИНОРЕАКТИВНЫХ СТРУКТУР.	
Влияние блокады центральных холинореактивных структур на гиппокампо-миндалевидные ВП	71
Вызванная активность нейронов МК	77
Влияние блокирования центральных холинореактивных структур на вызванную активность нейронов МК.	84
Резюме	92
ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	93
ВЫВОДЫ	106
ЛИТЕРАТУРА	108

ВВЕДЕНИЕ

По современным представлениям из всех образований мозга наиболее тесное отношение к регуляции эмоционального поведения имеет лимбическая система. Одним из фактов, привлечших внимание ученых к изучению связи между палеокортексом и мотивацией поведения, было открытие синдрома Klüver и Bucy (1937, 1938), наблюдавшегося после разрушения МК и соседних областей височной доли. Характерными признаками синдрома были исчезновение реакции страха и гнева, психическая слепота, усиление голосовых реакций, гиперсексуальность. Последующие исследования с разрушением и раздражением МК показали, что это образование участвует в регуляции широкого спектра соматических, вегетативных и поведенческих реакций (Aaland, Dua, 1955; Zbrozyna, 1960; Аллишметс, Дитрих, 1965; Черкес, 1968; Звартау, 1969). Среди последних особенно выделяются реакции агрессивно-оборонительного типа.

Опытами Машковского и Ильюченка (1961) показано, что применение антихолинэстеразного препарата галантамина приводит к усилению эмоциональных пассивно-оборонительных реакций. Антихолинэргические вещества оказывают на эти реакции угнетающее действие (Ильюченко, Елисеева, 1967). Транквилизирующий эффект антихолинэргических агентов, возможно, связан с их действием на ядра миндалевидного комплекса (Буров, 1966). Получены данные об изменении суммарной биоэлектрической активности миндалевидного комплекса при применении холинэргических веществ (Боредкин, 1965, 1967; Yamamoto, Domino, 1967; Ильюченко, Баниников, 1968

и др.). Однако вопрос об изменениях нейронной активности МК при возбуждении и блокировании холинореактивных структур мозга, как и более специальный вопрос о холинорецепции клеточных элементов этого образования, до настоящего времени остаются во многом невыясненными. Изучение этих вопросов входило в задачу нашего исследования.

Учитывая наличие сложных взаимодействий структур лимбической системы, мы попытались также выяснить некоторые нейрофармакологические характеристики влияний центрального образования лимбической системы, гиппокампа, на макро- и микроструктуры миндалевидного комплекса.

Мы надеялись, что результаты предпринятых исследований дадут предпосылки для расшифровки механизмов центрального действия холинергических веществ и будут способствовать установлению соответствия между их влиянием на холинорецепторы структур лимбической системы и наблюдающимися изменениями эмоционального поведения.

Работа выполнена в лаборатории нейрофизиологии и фармакологии поведения Института физиологии Сибирского отделения АН СССР за период с 1968 по 1971 год.

Автор считает своим долгом выразить глубокую благодарность научному руководителю, заведующему лабораторией, доктору медицинских наук, профессору Ростиславу Юльяновичу Ильюченку за ценные советы, постоянную поддержку и внимание.

Автор благодарит старшего научного сотрудника, кандидата биологических наук Михаила Абрамовича Гилинского за участие в обсуждении полученных данных, а также всех сотрудников лаборатории за дружескую помощь при выполнении работы.

Г Л А В А I

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

МОРФОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МИНДАЛЕВИДНОГО КОМПЛЕКСА

Строение и топографическая
локализация функций

Миндалевидный комплекс
(МК) или амигдала является под-
корковым образованием лимбиче-

ской системы. У млекопитающих он представляет собой совокупность тесно связанных ядерных образований, лежащих в глубине височной доли ростральные *res hippocampi* и вентрально по отношению к чичевицеобразному ядру. Нижняя и медиальная части МК примыкают к корковой поверхности крючка у людей и передней пириформной доли у низших млекопитающих (Papez, 1958; Gloor, 1960).

На основании филогенетических исследований в МК различают более древнюю центромедиальную группу ядер и более молодую базолатеральную (Jonston, 1923; Koikegami et al., 1955; Doty, 1967).

В состав центромедиальной группы включают центральное, латеральное ядра и ядро латерального обонятельного тракта (Daitz, 1951; Goddard, 1964). Некоторые авторы (Kaada et al., 1954; Pribram, Kruger, 1954) относят к указанной группе и кортикальное ядро и на этом основании называют всю группу кортикомедиальной. Кортикальное ядро является наиболее крупным в кортикомедиальной группе. Как и остальные ядра этой группы, оно пред-

составлено клетками малых и средних размеров (Maksymowicz, 1963).

В состав базолатеральной группы входит латеральное, наиболее крупное из всех амигдалоидных ядер, базальное и добавочное базальное ядра. Объем базолатеральной группы больше, чем кортикомедиальной. За исключением медиальной мелкоклеточной части базального ядра и добавочного базального ядра, состоящего из клеток средних размеров, ядра базолатеральной группы образованы крупными клетками круглой или веретенообразной формы (Breathnach, Goldby, 1954; Maksymowicz, 1963). Клетки ядер этой группы обладают большим количеством дендритов, чем клетки кортикомедиальной группы. Развитая система аксоновых коллатералей указывает на широкое взаимодействие клеточных элементов внутри МК (Doty, 1967; Леонтович, 1968).

С развитием неокортекса происходит вращение амигдалы, так что у высших млекопитающих латеральное ядро занимает вентральное, а медиальное — дорзальное положение (Jonston, 1923; Crosby, Humphrey, 1941). Параллельно в процессе филогенетического развития идет редукция кортикомедиального и дальнейшее развитие и усложнение базолатерального комплекса (Gloor, 1960; Doty, 1967; Крачун, 1971).

В связи с гетерогенностью МК были предприняты попытки выяснения функций отдельных ядерных групп и ядер МК. По данным Kaada с соавторами (Kaada et al., 1954; Ursin, Kaada, 1960) при раздражении ядер кортикомедиальной группы и медиальной части базального ядра возникают вегетативные и соматомоторные реакции. Стимуляция латеральной области МК, включающей латеральную часть базального ядра и латеральное ядро вызывает реакции

внимания, страха и гнева. При раздражении базального ядра отмечаются разнообразные поведенческие, соматомоторные и вегетативные реакции. Koikegami с соавторами (Koikegami, Fuse, 1952; Koikegami et al., 1953a,b, 1955) считают, что медиальная часть базального ядра активирует преимущественно симпатические, а латеральная часть базального ядра — парасимпатические функции.

Однако, во многих исследованиях (Gastaut et al., 1952; Gloor, 1955; Anand, Dua, 1956a,b; Magnus, Lammers, 1956; Алликметс, 1966; Звартау, 1969) одинаковые результаты были отмечены при раздражении различных областей МК. Противоречивые данные получены и в опытах с разрушением (Wood, 1958; Elwers, Critchlow, 1960).

Неоднородность полученных результатов привела к формированию двух точек зрения на топографическую локализацию функций в МК.

Отражая одну из них, Gloor (1960) в своем обзоре ставит под сомнение мозаичное представительство определенных функций в амигдале, полагая, что в МК, как, возможно, и в других структурах лимбической системы функциональное представительство имеет диффузный, недифференцированный характер.

Другие исследователи (Ursin, Kaada, 1960; Орджоникидзе, Ониани, 1968), однако, считают, что подобное представление оправдано и дальнейшее усовершенствование методик будет способствовать установлению функционального значения отдельных амигдалоидных ядер.

Афферентная организация

Из афферентных связей МК

наиболее подробно изучены пу-

ти, осуществляющие проведение импульсов от обонятельной луковицы. Они достигают МК в составе латерального обонятельного тракта и оканчиваются в ядре этого тракта, медиальном и кортикальном ядрах (Young, 1936; Fox, 1940; Clark, Meyer, 1947; Meyer, Allison, 1949; Adey, 1953; Allison, 1953). По данным этих авторов некоторые волокна пересекают среднюю линию в составе передней комиссуры и достигают контралатеральной амигдалы. Однако, более поздние исследования, проведенные с использованием тонких гистологических методик, подвергают сомнению существование проекций обонятельного бугорка к контралатеральному МК (Cragg, 1961; Sanders-Woudstra, 1961; Lohman, 1963; Cowan et al., 1965; Mascitty, Ortega, 1966).

Существование прямых проекций пириформной коры к МК показано анатомическими и электрофизиологическими исследованиями (Pribram et al., 1950; Van, Omukai, 1959; Lammers, Lohman, 1965; Powell et al., 1965). Кроме этого, пириформная кора связана с преоптической областью и гипоталамусом, которые в свою очередь, как будет показано ниже, имеют двусторонние связи с МК. Таким образом существуют пути непрямого проведения обонятельных импульсов от обонятельной луковицы к пириформной коре и далее к МК. Характерно, что два указанных пути проецируются в разные области МК. Прямой — в медиальное, кортикальное ядра и ядро латерального обонятельного тракта, не прямой — в ядра базолатеральной группы. В результате все ядра МК, кроме центрального, находятся под влиянием обонятельной импульсации.

Приведенные выше данные согласуются с результатами, полученными методом вызванных потенциалов. При электрическом раздражении обонятельной луковицы короткодлительные вызванные потенциалы регистрируются только в кортикальном и медиальном ядрах МК (Gloor, 1955, 1960). С увеличением силы раздражения вызванные потенциалы могут быть зарегистрированы по всей амигдале (Berry et al., 1952; Hugelin et al., 1952). Gloor (1960) отмечает, что в последнем случае МК является частью большого поля, включающего корковые и подкорковые образования, в котором возникают ответы на сенсорные раздражения различных модальностей. По его мнению эта область должна рассматриваться как неспецифическая, несвязанная с сенсорной функцией обоняния.

Хотя данные анатомических и электрофизиологических исследований указывают на важность обонятельной иннервации МК, его значение в выполнении сенсорной функции обоняния остается неясным. Анатомические исследования говорят о том, что обоняние не является основной функцией МК, так как лишенные обоняния водные млекопитающие обладают хорошо развитой амигдалой, где даже кортикомедиальный комплекс, исключая ядро латерального обонятельного тракта не имеет признаков регрессии (Addison, 1915; Breathnach, Goldby, 1954).

Относительно необонятельной сенсорной афферентации МК в настоящее время нет достаточно полных анатомических данных, однако физиологическими исследованиями показано, что вызванные потенциалы и реакции отдельных нейронов возникают в амигдале в ответ на сенсорные раздражения самых различных модальностей (Creutzfeldt et al., 1963; O'Keefe, Bouma, 1969). Для вызванных

потенциалов латентные периоды составляют 8-25 мсек, для нейронных реакций колеблются от 20 до 500 мсек, что свидетельствует о полисинаптической организации путей распространения сенсорной импульсации к МК (Gloor, 1960).

Изучая на кошках под хлоралозовым наркозом распространение импульсов от конечности к МК, Wendt и Albert-Fessard (1962) пришли к заключению, что путь проходит через вентральное задне-латеральное ядро таламуса и вторую соматосенсорную область коры мозга. Получены также данные, подтверждающие существование предполагавшихся ранее (Gloor, 1960) таламо-амигдалоидных проекций (Nauta, 1962; Sager, Butkhuzi, 1962). Характерно, что импульсы, возникающие при раздражении отдаленных один от другого участков поверхности тела животного, как и импульсы, вызванные раздражением различных сенсорных систем могут конвергировать на одних и тех же нейронах МК (Machne, Segundo, 1956; Sawa, Delgado, 1963; Goddard, 1964 и др.). При этом наиболее эффективными оказываются комплексные раздражители, имеющие определенное биологическое значение (Sawa, Delgado, 1963; O'Keefe, Bouma, 1969).

Smithies (1969) считает, что МК получает афферентные импульсы преимущественно от висцеральных рецепторов, а гиппокампы от соматических и экстерорецепторов. Таким образом весь поток информации о внешней и внутренней среде организма поступает в центральные структуры лимбической системы. На важное значение проекций от гиппокампа к МК указывают данные многих исследователей. Прерываясь рядом синапсов, афферентные волокна гиппокампального происхождения проходят через область перегородки и диагональный пучок в медиальную область МК (Valenstein, Nauta,

1959; Nauta, 1961). Менее изучен гиппокампо-темпоральный путь. Образованный длинными возвратными коллатеральными пирамидных клеток гиппокампа, он связывает последний с пириформной корой (Votaw, 1960; Green, 1964; Raisman et al., 1966), которая в свою очередь дает обширные проекции к МК. Рассмотренные связи могут служить для распространения судорожной активности из гиппокампа в МК (Green, Shimamoto, 1953; Rassouant et al., 1954). Вероятно, через связь с МК гиппокамп получает возможность оказывать влияние на большое число висцеральных, эндокринных и эмоциональных реакций, в регуляции которых принимает участие МК (Green, Adey, 1956).

На основании нейроэндокринных исследований Липак (1959) пришел к заключению, что гиппокамп как древняя область коры подобно неокортикальным структурам действует тормозящим образом на образования, афферентацию которых обеспечивает. МК по его мнению можно рассматривать как подкорковую систему архикортекса подобно тому, как указывают на подкорковую систему в случае неокортекса. Представление о реципрокном характере взаимодействия гиппокампа с МК находит подтверждение в работе Tuttle и Elliott (1969), которые показали, что введение в гиппокамп локального анестетика бутакaina блокирует тормозное влияние этой структуры на МК.

Связь медиальной области среднего мозга, а через нее и ретикулярной формации с МК осуществляется восходящими проекционными путями. Эти пути представлены дорзальным продольным пучком Шутца и ножкой мамиллярного тела. Начинаясь в центральном сером веществе и ядрах покрышки Гуддена, волокна первого пути оканчиваются в интраламинарных ядрах таламуса и медиальных отделах гипоталамуса, второго — в латеральных гипоталамических

и преоптических ядрах (Nauta, 1960; Баклаваджян, 1967).

Исследования последних лет показали, что в составе *stria terminalis* и вентрального подкоркового пути, которые раньше рассматривали как исключительно эфферентные системы, проходят важные афферентные проекции к МК (Nauta, 1958; 1962; Bürgi, Bucher, 1963; Hilton, Zbrozyna, 1963; Valverde, 1963; Cowan et al., 1965). Эти афферентные волокна берут начало в преоптической, передней и латеральной гипоталамической областях (Cowan et al., 1965; Крачун, 1971), которые таким образом представляют собой основные релейные станции в цепи, осуществляющей связь МК со средним мозгом. Рассмотренная цепь соединяется с диффузными восходящими системами волокон, классические сенсорные пути проходят мимо нее.

Вопрос о наличии прямых связей неокортекса с МК окончательно не выяснен. Электрофизиологическими исследованиями установлены афферентные связи МК с височным полюсом, нижней височной извилиной, корой островка, задней орбитальной и моторной корой (Pribram et al., 1950; Segundo et al., 1955; Klingler, Gloor, 1960; Niemer, Goodfellow, 1966; Reitz, Pribram, 1969).

Эфферентная организация

Из подкорковых связей

МК хорошо известны прямые проекционные волокна, идущие в составе *stria terminalis* от кортикомедиальной области МК к перегородке, медиальным отделам преоптической и гипоталамической областей (Fox, 1940; Nauta, 1956, 1961; Brady, 1958; Valverde, 1963, 1965; Cowan et al., 1965).

Кроме этого, от амигдалы отходит вентральный проекционный

путь, который возникает в основном в ядрах базолатеральной группы. Эта система волокон впервые была описана Jonston (1923), который определил ее как амигдалофугальный компонент продольного ассоциативного пучка. Позже на основании анатомических наблюдений было показано, что волокна вентрального пути идут к перегородке, преоптической области, гипоталамусу (Lammers, Lohman, 1957; Nauta, 1960, 1961; Hall, 1963), обонятельному бугорку, ядру диагональной связки (Nauta, Valenstein, 1958; Nauta, 1961), подмозолистой и поясной извилине (Lammers, Lohman, 1957), ядру *stria terminalis* (Fox, 1943), к крупноклеточной области дорзомедиального ядра таламуса (Fox, 1949; Nauta, 1961; Valverde, 1963). Все перечисленные области являются первичными проекционными полями МК.

Из приведенных данных видно, что проекции *stria terminalis* и вентрального подкоркового пути имеют общую зону окончаний в перегородке, латеральной преоптической области и гипоталамусе.

Такое сходство проекций характерно не только для двух эфферентных путей МК, но и для таких цитоархитектонически различных структур лимбической системы, как МК и гиппокамп.

По мнению Nauta (1960) широкое перекрытие проекционных территорий МК и гиппокампа позволяет предполагать, что эти структуры оказывают влияние на висцеральные и эндокринные функции с помощью идентичных нервных механизмов. При этом вполне вероятно, что они влияют на указанные функции противоположным образом.

От первичных проекционных полей МК импульсы распространяются по двум основным путям: 1) от области перегородки и латеральной преоптической области берут начало волокна, которые в

составе *stria medullaris* достигают уздечки, 2) в медиальном пучке переднего мозга идут толстые проекционные волокна того же происхождения. Эти волокна направляются назад через ядра преоптической и гипоталамической областей в покрывку среднего мозга.

Таким образом область перегородки и преоптическая область соединены с уздечкой посредством *stria medullaris*, а через медиальный пучок переднего мозга — с латеральной областью гипоталамуса и покрывкой среднего мозга. Большое количество волокон тянется из преоптической области к мамиллярному телу.

От этих структур, которые являются вторичными проекционными полями амигдалы берут начало еще три пучка волокон: от уздечки отходит хабенуло-педункулярный тракт, от мамиллярного тела — мамилло-тергентальный, от латерального гипоталамуса волокна идут к среднему мозгу в составе медиального переднемозгового пучка. Все три пучка оканчиваются в основном в парамедиальной области среднего мозга.

Цепь лимбическая система — средний мозг связана дополнительными путями с расположенной более латерально среднемозговой и субталамической ретикулярной формацией (Weisschedell, 1937).

Известно, что ретикулярная формация среднего мозга является источником важных восходящих путей к неокортексу (Maruzzi, Magoun, 1949) и таким образом может представлять возможное подкорковое звено между лимбическими структурами и неокортексом. Кроме того, посылая проекционные пути к нижним отделам ствола мозга и спинному мозгу (Ranson, Magoun, 1939), ретикулярная формация обеспечивает возможность влияния МК на обширные источники висцеральной иннервации.

Данные о связи МК с промежуточным и средним мозгом, полученные Nauta (1956, 1960, 1961) при помощи метода дегенерации находят подтверждение в других анатомических (Papez, 1958; Johnson, 1965) и электрофизиологических исследованиях (Garcia, 1954; Gloor, 1955; Sawa et al., 1959; Wendt, Adey, 1960; Hall, 1963; Stuart et al., 1964; Egger, 1967; Dreifuss et al., 1968; Gloor et al., 1969). Так, обнаружено, что раздражение МК может привести к появлению конвульсивных разрядов в стволе мозга (Arana-Iniguez et al., 1955). На основании электрофизиологических данных Gloor (1955) первичное проекционное поле МК, характеризующееся моносинаптическими связями, состоит из базальной области перегородки, хвостатого ядра, преоптической области, переднего гипоталамуса, контралатерального МК. Вторичное поле включает остальные отделы гипоталамуса, субталамус, интерпендукулярное ядро, покрышку среднего мозга. Однако, в последнем образовании Gloor (1955) наблюдал и коротколатентные реакции. Латентные периоды этих реакций были короче, чем ответов в заднем гипоталамусе. По мнению автора полученные результаты указывают на существование наряду с полисинаптическими прямыми или олигосинаптическими связями МК со средним мозгом.

Прямых связей МК с гиппокампом, по-видимому, не существует (Nauta, 1960, 1961). Однако, морфологическими исследованиями показаны проекции от МК к ядру диагонального пучка, которое в свою очередь является источником волокон, идущих в гиппокамп прямо (Daitz, Pawell, 1954) или через пресубикулум (Cragg Hamlyn, 1957). В ответ на раздражение амигдалы в гиппокампе

регистрируются вызванные потенциалы с большим латентным периодом (Gloor, 1955; Green, Adey, 1956; Steriade, 1964). Характерно, что при повторных раздражениях сильно возрастает амплитуда указанных вызванных потенциалов. По-видимому, несмотря на наличие ряда переключений связь МК с гиппокампом имеет важное функциональное значение. Gloor (1955) предположил, что релейной станцией амигдало-гиппокампального пути является пириформная кора. Это предположение хорошо согласуется с данными Pribram и MacLean (1952), которые, применив метод стрихнинной нейронографии, наблюдали распространение стрихниновых пиков из переемигдалоидной коры в каудальные области гиппокампальной извилины.

Хотя кортикальные проекции МК изучены недостаточно полно, в настоящее время есть основания говорить о прямых связях МК с пириформной, передней височной, инсулярной корой и корой сигмовидной извилины (Jonston, 1923; Gloor, 1955; Papez, 1958; Nauta, 1961; Goddard, 1964; Чебаевская, 1965; Сторожук с соавт., 1968). Кроме этого, электрофизиологическими исследованиями показано, что ядра МК имеют обширные диффузные связи с неокортексом, благодаря которым могут оказывать неспецифическое генерализованное действие на кору мозга (Богомолова, 1966, 1971; Сторожук с соавт., 1968).

ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МК

Суммарная биоэлектрическая активность

При анализе электрической активности МК обращает на себя внимание от-

носительно высокая амплитуда электрических колебаний, которая в полном покое может достигать 200 мкв. Гурвич (1966) считает, что МК обладает некоторыми пока не изученными особенностями строения, которые отражаются в характере его электрической активности. Частота электрических колебаний МК 2-6 кол/сек, на этом фоне можно наблюдать вспышки высокоамплитудной активности с частотой 35-55 кол/сек.

Электрическая активность подобного типа характерна также для обонятельной луковицы и пириформной коры. Высокая степень корреляции амигдалоидных и пириформных вспышек активности впервые была отмечена Freeman (1960), который предположил, что указанные колебания генерируются единой дипольной системой, активный конец которой расположен в пириформной коре. По мнению других исследователей (Eidelberg, Neer, 1964) не исключена также возможность существования внешнего синхронизирующего механизма, расположенного за пределами рассматриваемых структур.

Согласно экспериментальным данным Domino и Ueki (1960) вспышки синхронизированных колебаний в МК следуют в ритме дыхания. Гурвич с соавторами (1968) наблюдали стимулирующее действие дыхательного центра на МК лишь в условиях усиленного возбуждения дыхательного центра. В ряде работ обнаружена независимость ритма от дыхания животного (Eidelberg, Neer, 1964; Нуцубидзе,

1969). Freeman (1960) описал вспышки синусоидальных колебаний 34-38 кол/сек и амплитудой 300-500 мкв в препириформной коре и прилежащих отделах височной доли. Эти вспышки были связаны с поведением кошек: в покое они были выражены слабо и усиливались при возбуждении.

Lesse (1960) описывает три типа электрической активности в базолатеральном отделе МК кошек в зависимости от поведения. Во время сна регистрировалась медленная активность, при насторожении - десинхронизация, веретена высокоамплитудной быстрой активности 40-45 в секунду были отмечены в ответ на биологически значимые раздражения различной модальности. По данным Дыкман (1963, 1964) вспышки активности с нарастающей, а затем убывающей амплитудой и частотой от 11 до 26 кол/сек можно наблюдать в МК кроликов при афферентных раздражениях, во время оборонительной реакции и в голодном состоянии. Такого рода активность возникала и при стимуляции ретикулярной формации среднего мозга. Усиление веретен, состоящих из острых волн 16-20 в сек. наблюдали при высокочастотном раздражении ретикулярной формации наркотизированных кошек также Feindel и Gloor (1954). В противоположность этому на кураризированных кошках отмечена реакция десинхронизации (Imamura, Kawamura, 1962; цит. по Крачун, 1971). Pagano и Gault (1964) регистрировали электрическую активность МК и разных областей коры мозга во время сна и в процессе пробуждения. По мере пробуждения медленные ритмы, регистрировавшиеся в коре, заменялись более быстрыми, в МК появлялись синхронизованные колебания.

По мнению Gloor (1960) МК обладает способностью реагиро-

вать на активирующие импульсы генерацией высокоамплитудной синхронизированной активности, что отличает это образование от коры и многих других ядерных структур головного мозга.

Однако, не во всех случаях взрывная активность в МК возникает параллельно десинхронизации электрических колебаний в коре мозга. Такая активность отсутствует в МК при раздражениях, вызывающих пробуждение или временную активацию внимания без эмоциональной окраски, хотя в этих условиях наблюдается отчетливая десинхронизация корковых ритмов. Если же пробуждение животного наступает под влиянием факторов, сопровождающихся возникновением реакции страха или агрессии, то взрывная активность в амигдале отчетливо регистрируется (Lezse, 1960; McLennan, Grastone, 1965; Нанейшвили, 1967; Ониани, Орджоникидзе, 1968). На основании экспериментальных данных Ониани и Орджоникидзе (1968) пришли к заключению, что, во-первых, степень развития высокоамплитудной частой активности в МК пропорциональна степени эмоционального возбуждения животного. Причем эта активность может быть спровоцирована не только внешними раздражителями, но и электрической стимуляцией образований мозга, активация которых вызывает реакции страха или беспокойства. Во-вторых, они подчеркивают, что взрывная активность характерна только для латеральной части базолатерального отдела МК, в других областях МК в аналогичных условиях наблюдается десинхронизация электрических колебаний.

По-видимому, существует два типа ответов МК на возбуждающие стимулы: генерация быстрых синхронизированных колебаний и десинхронизация. Первый тип активности регистрируется в ограниченной области МК и является электрографическим выражением эмоционального возбуждения животного.

Участие в генерации судорожных
разрядов

Возможно, в свя-
зи со способностью МК
генерировать высоко-

амплитудные колебания находится его нередкое участие в генезе судорожных разрядов (Гурвич, 1966). Feindel, Penfield (1954) обнаружили, что автоматическое поведение у больных с височной эпилепсией чаще всего зависит от фокальных судорожных разрядов в области МК. Раздражение этой области во время операции вызывало явления психического автоматизма и амнезии. Картину эпилепсии можно получить, создав очаг хронического раздражения в области МК кошек (Gastaut et al., 1953). Известно, что судорожный порог структур лимбической системы, особенно гиппокампа и МК, в 2-3 раза ниже, чем в остальных частях мозга (Kaada, 1951; Angelieri et al., 1964; Алликметс, 1964). При этом судорожный порог в вентральной области МК ниже, чем в дорзальной. При раздражении дорзальной части амигдалы судорожные разряды регистрируются только после окончания стимуляции, при раздражении вентрального отдела они возникают в первые же секунды стимуляции (Kreindler, Steriade, 1963, 1964). По мнению авторов в первом случае происходит подавление эпилептических разрядов в результате одновременного возбуждения десинхронизирующих структур дорзальной части МК, а во втором судорожные колебания облегчаются одновременным возбуждением синхронизирующих структур вентрального отдела амигдалы.

При пороговом раздражении судороги возникают лишь в МК и коре височной области, при усилении раздражения МК разряды последствия регистрируются в более удаленных от МК областях

(Nakao, Yoshida, 1963; Мествиришвили, 1971). По данным Мествиришвили фокус, образованный группой синхронно разряжающихся клеток МК начинает генерализоваться на основе процесса рекрутирования. При этом иногда вовлекается сразу множество структур, с которыми он находится в функционально-морфологической связи, в других случаях первичный фокус мигрирует от структуры к структуре пока не удастся синхронизовать активность более обширных зон и тем самым спровоцировать возникновение генерализованного припадка. Интересны взаимоотношения, складывающиеся при развитии судорожной активности между МК и гиппокампом.

Рассмотренные ранее обширные двусторонние связи между этими образованиями могут служить для распространения судорожной активности как из МК в гиппокамп (Gloor, 1954; Arana-Inguez et al., 1955), так и в обратном направлении (Green, Shimamoto, 1953; Rassouant et al., 1954). Первично-амигдалоидные судорожные разряды (4-10 в секунду) могут охватить гиппокамп или простым распространением, при котором активность обеих структур идентична и гиппокамп является пассивным проецированным очагом, или реактивным распространением судорожной активности. В последнем случае гиппокамп начинает постепенно развивать свой высокочастотный ритм судорожных разрядов и становится независимым вторичным очагом, который продолжает существовать после прекращения судорожных разрядов в первичном очаге и берет на себя роль нового ритмоводителя. Таким же образом может измениться картина первично-гиппокампадных судорог (Мествиришвили, 1971).

В отличие от результатов, полученных Мествиришвили на кошках, Ragni и Marossero (1965) отмечают, что у людей МК, аммо-

нов рога и гиппокампа одновременно вовлекаются в судорожную активность и с электрофизиологической точки зрения могут рассматриваться как функциональная единица.

В связи с высокой эпилептогенной способностью гиппокампа и МК находятся характерные особенности гиппокампадно-миндалевидных вызванных потенциалов. При раздражении гиппокампа с частотой до 2 имп/сек. в базальном ядре МК возникают двухфазные положительно-отрицательные вызванные потенциалы, при ритмической стимуляции более 3 имп/сек. появляется дополнительный ранний компонент в виде спайка, который предшествует начальному потенциалу.

Постепенно ранний компонент приобретает более сложную двухфазную форму и может полностью замещать начальный потенциал. Рассмотренные изменения вызванных потенциалов являются предвестниками развития судорожной активности (Steriade, 1964).

Интересно, что при стимуляции восходящей ретикулярной формации судорожный порог лимбической системы, в частности МК и гиппокампа, повышается (Алликетс, 1964; Бородин, 1967, 1971; Бородин, Крауз, 1968).

Аналогичным образом влияет на эти структуры кора головного мозга. Влияние гипоталамуса на МК и гиппокамп более сложно и зависит от локализации разрушения. Так, разрушение заднего гипоталамуса приводит к снижению порога судорожных разрядов в амигдало-гиппокампадной системе, в то время как электролитическая коагуляция передней гипоталамической области снижает способность рассматриваемых структур генерировать эпилептические колебания (Freindler, Steriade, 1966).

Фоновая и вызванная
активность нейронов

Спонтанная активность нейронов МК представлена двухфазными спайками, которые редко быва-

ют преимущественно негативными или позитивными. Частота разрядов варьирует в широких пределах: импульсы могут следовать как с интервалами 1-3 секунды, так и с частотой около 50 в секунду (Machne, Segundo, 1956; Sawa, Delgado, 1963).

По данным Creutzfeldt с соавторами (1963), полученным на кураризированных кошках, спонтанно разряжающиеся нейроны встречаются в МК значительно реже, чем в соседних структурах, частота их низка и нерегулярна. К аналогичному заключению пришли O'Keefe и Bouma (1969), наблюдая спонтанную активность нейронов у животных в условиях хронического опыта. Авторы считают, что низкий уровень спонтанной активности способствует отчетливому выявлению ответов на раздражение, что улучшает восприятие внешних сигналов.

Лучшему проявлению нейронных реакций на сенсорные раздражения способствует также повышение тонуса восходящей ретикулярной активирующей системы, которое приводит к усилению как тормозных, так и возбуждающих эффектов сенсорной стимуляции (Sawa, Delgado, 1963). В отличие от этого при засыпании животного, сопровождающемся, как известно, снижением тонизирующего влияния ретикулярной формации, отмечено ослабление возбуждающих и усиление тормозных эффектов сенсорной стимуляции. Наряду с изменениями вызванной активности при переходе от состояния бодрствования ко сну происходят характерные изменения фоновой активности МК. В основном частота нейронных разрядов у бодрствующих животных выше, чем у спящих. В тех случаях, когда удавалось зарегистри-

стрировать активность одного и того же нейрона у животного в состоянии бодрствования и сна, Sawa и Delgado (1963) наблюдали значительное уменьшение частоты разрядов во время сна, параллельно обнаружено усиление групповой активности.

МК является полисенсорной системой, в которой возникают вызванные ответы при самых различных раздражениях как экстеро-, так и интерорецепторов. Так, Sawa, Delgado (1963) представили данные, по которым из 32 нейронов МК, зарегистрированных у бодрствующих животных и отвечавших на предъявляемые раздражения 27 были полисенсорными, в состоянии сна были получены соответственно цифры 20 и 16 нейронов. Высокий процент полисенсорных клеток обнаружили также O'Keefe, Bouma (1969). Особенно высокий уровень конвергенции обонятельных и сенсорных сигналов на нейронах МК (Machne, Segundo, 1956).

Отсутствие прямых связей с сенсорными системами, большие латентные периоды и крайне широкий диапазон конвергенции дают основания полагать, что интеграция сенсорных сигналов происходит в каких-то других структурах, а МК осуществляет модуляцию этих проинтегрированных сигналов (Gloor, 1960). Однако, в настоящее время имеются данные о наличии в МК наряду с полисенсорными нейронами клеток, отвечающих лишь на тот или иной комплексный раздражитель, представляющий "объект" окружающей среды (O'Keefe, Bouma, 1969).

Нейроны МК отвечают на стимуляцию различным образом: наблюдаются ответы в виде возбуждения, торможения и сложные ответы, которые включают фазы возбуждения и торможения (Sawa, Delgado, 1963). При этом характер нейронной реакции зависит в большей степени от свойств нейрона, чем от типа стимуляции, так как при

одинаковых раздражениях можно наблюдать возбуждение активности одного и торможение другого нейрона.

В немногочисленных работах, посвященных изучению нейронной активности МК, внимание было сконцентрировано в основном на исследование нейронных реакций на периферические раздражения, очень мало изучены центральные механизмы, контролирующие деятельность МК. Так Sawa с соавторами (1960) изучали нейронные реакции в МК при раздражении височного полюса, ретикулярной формации среднего мозга, таламических ядер, Creutzfeldt с соавторами (1963) — при раздражении контралатерального МК, ипсил- и контралатерального дорзального гиппокампа, свода, перегородки, ретикулярной формации среднего мозга. Описаны реакции нейронов базального отдела МК на раздражение VPL таламуса (Пак, Голохвостикова, 1970). Обнаружено как облегчение, так и торможение активности нейронов МК при раздражении указанных структур. Creutzfeldt с соавторами (1963) отмечают, что реакции нейронов были преимущественно "диффузными". Под "диффузными" реакциями авторы подразумевают непостоянные ответы с длительными и изменчивыми скрытыми периодами. В то же время они отмечают, что относительно небольшое количество исследованных нейронов позволяет сделать лишь весьма приблизительные выводы.

Особый интерес представляют данные Santini и Purpura (1969), полученные при внутриклеточной регистрации активности нейронов МК. Опыты проведены на кошках под нембуталовым наркозом. В ответ на низкочастотную стимуляцию хвостатого ядра авторы регистрировали коротколатентные ВПСН, за которыми следовали продолжительные ТПСН. Аналогичная последовательность постсинап-

тических потенциалов обнаружена при регистрации ответов на раздражение медиального и вентрального отделов переднего таламуса. Потенциалы действия клеток МК значительными деполяризованными следовыми потенциалами напоминают пирамидные нейроны гиппокампа. Двойные и тройные разряды этих клеток возникают за счет повторных генераций при суммации ВПСИ и следовых потенциалов. Однако, в отличие от гиппокампальных нейронов клетки МК образуют пачки разрядов, в которых последующие разряды достигают большей амплитуды, чем первый разряд в пачке. По данным Santini и Purpura (1969) высокая чувствительность нейронов МК к возбуждающим синаптическим влияниям по крайней мере частично связана со специфическими свойствами клеточной мембраны.

ХОЛИНОРЕАКТИВНЫЕ СТРУКТУРЫ ГИППОКАМПО-АМИГДАЛОИДНОЙ СИСТЕМЫ

Распределение ацетилхолина,
холинацетилазы и ацетилхолинэстеразы
в МК и гиппокампе

Биохимическими исследованиями выявлено
высокое содержание
ацетилхолина в МК и

гиппокампе (Dren, Domino, 1968). Введение гомохолиния-3 в этих опытах значительно снижало концентрацию ацетилхолина, но не приводило к полному истощению его запасов. Это позволило заключить, что определенный процент от общего количества обнаруженного ацетилхолина участвует в выполнении медиаторной функции, а остальная часть представляет собой "стационарный" ацетилхолин.

Наряду с высокой концентрацией ацетилхолина в гиппокампе обнаружена холинацетилаза и ацетилхолинэстераза (Foldberg, Vogt, 1948; Kling et al., 1969; Storm-Mathisen, 1970), ферменты, обеспечивающие обмен ацетилхолина.

Представляют интерес данные Торьской и Бурчиньской (1969), согласно которым носителями холинэстеразы в гиппокампе являются полиморфные клетки, в состав последних входят "корзинчатые" клетки, выполняющие тормозную функцию. Опыты с разрушением фимбрии и последующим определением холинэстеразы и холинацетилазы выше и ниже места разрушения показали, что гиппокамп получает холинэргическую иннервацию через фибрию (Lewis et al., 1967).

В миндалевидном комплексе ацетилхолинэстераза содержится в основном в ядрах базолатеральной группы (Shute, Lewis, 1963; Cirgis, 1968). Именно эта часть МК получает наиболее мощную холинэргическую иннервацию (Shute, Lewis, 1967). В исследованиях с гистохимическим окрашиванием по холинэстеразе в латеральном и базальном ядре наблюдалось очень интенсивное окрашивание, что затрудняло определение области локализации фермента. Электронномикроскопические исследования Хайроша с соавторами (1969) выявили локализацию ацетилхолинэстеразы в аксодендритных синапсах МК. В амигдале обнаружена также холинацетилаза (Nebb, Silver, 1956; Денисенко, 1965).

Изменения биоэлектрической активности
МК и гиппокампа при воздействии
на центральные холинорецепторы

Появление ЭЭГ-акти-
вации в МК и гиппокам-
пе при внутрикаротид-
ном и внутривенном введе-

нием ацетилхолина отмечено рядом авторов (Monnier, Romanovski, 1962; Кассиль с соавт., 1963; Алликетс, 1964; Безруков, 1968). При этом в МК возникает низкоамплитудная высокочастотная активность, на которую накладываются быстрые синхронизированные колебания, в гиппокампе - тета-ритм. Подобные ЭЭГ изменения в рассматриваемых структурах наблюдаются и при внутривенном введении ацетилхолина (Yamamoto, Domino, 1967; Domino et al., 1967). Однако ацетилхолин плохо проходит через гематоэнцефалический барьер и в последнем случае вызванные им ЭЭГ изменения легко угнетаются метилатропином, антихолинэргическим веществом периферического действия, т.е. в механизме активирующего эффекта ацетилхолина при внутривенном введении играет роль его периферическое, а не центральное действие.

Значительные центральные эффекты наблюдаются при применении агонистов ацетилхолина, легко проникающих через гематоэнцефалический барьер. В экспериментах на интактном мозге системное введение антихолинэстеразных (Steiner, Himwich, 1962; Stumpf, 1965; Bokums, Elliott, 1968; Kostovski, Gumulka, 1968; Ильиченок, Банников, 1968 и др.) и М и Н-холиномиметических (Everett, 1964; Votawa, 1966a,b; Yamamoto, Domino, 1967; Банников, 1968) веществ вызывает ЭЭГ активацию в МК и гиппокампе. Параллельно с ЭЭГ активацией наблюдается увеличение частоты разрядов нейронов гиппокампа (Stumpf, 1964; Ильиченок, Пастухов, 1968a,б).

Напротив, внутривенное введение мускариновых и никотиновых антихолинэргических веществ приводит к нарушению гиппокампального тета-ритма и появлению в МК медленной высокоамплитудной активности (Bradley, Nicolson, 1962a,b; Longo, 1966; Domino et al., 1967). По данным Бородкина (1965a,b, 1967) амизил обладает прямым угнетающим влиянием на структуры лимбической системы, однако у интактного животного он может вызывать возбуждение этих структур, которое является реакцией реципрокного характера и развивается в ответ на блокаду М-холинорецепторов ретикулярной формации среднего мозга.

Представляют интерес данные, касающиеся изучения взаимодействия холинэргических агонистов и антагонистов. Показано, что мускариновые антихолинэргические вещества блокируют электрографическую активацию структур лимбической системы, вызванную как М-, так и Н-холиномиметиками (Domino et al., 1967; Банников, 1970). В отличие от этого никотиновые антихолинэргические вещества обладают выраженным блокирующим эффектом лишь в отношении ЭЭГ активации никотинового происхождения (Domino et al., 1967; Yamamoto, Domino, 1967). Приведенные выше данные свидетельствуют о важном значении М- и в меньшей степени Н-холинорецепторов в ЭЭГ активации структур лимбической системы. По данным Torii, Wikler (1966) введение физостигмина в кровь вызывало появление тета-ритма в гиппокампе и ЭЭГ десинхронизации в новой коре. Двустороннее разрушение заднего отдела гипоталамуса предотвращало появление гиппокампального тета-ритма при введении физостигмина, но не препятствовало развитию ЭЭГ десинхронизации. В связи с этим было выдвинуто предположение об определяющей роли холинэрги-

ческого компонента заднего гипоталамуса в механизме возникновения тета-ритма.

О важной роли холинергических структур в деятельности гипоталамуса можно судить по высокому содержанию в этой области мозга ацетилхолина и ферментов, обеспечивающих его синтез и разрушение (Martinez, Rodriguez, 1967; Розанова, 1968а,б; Kling et al., 1969).

Прямое введение ацетилхолина и холиномиметических веществ в гипоталамус вызывает активацию поведения (Hernandes-Peon et al., 1963; Алликметс с соавт., 1968; Вахинг, Алликметс, 1970), изменение потребления воды (Stein, Seifter, 1962; Lewitt, Fisher, 1967 и др.) и пищи (Богач, Тышкевич, 1969). Электрофизиологическими исследованиями о микроэлектрофоретическим подведением ацетилхолина к отдельным клеткам показало наличие холинорецепции гипоталамических нейронов (Bloom et al., 1963; Salmoiraghi, Stefanis, 1965; Oomura et al., 1969).

Последующие исследования показали участие холинергических компонентов гипоталамуса в механизме активации не только гиппокампа, но и других структур лимбической системы. У кроликов с премезенцефалическим сечением эзерин, галантамин, ареколин и оксотреморин вызывали появление низковольтной высокочастотной активности в электрограмме МК и тета-ритма в гиппокампе. Активация в новой коре при этом отсутствовала. Отсечение заднего отдела гипоталамуса предотвращало возникновение ЭЭГ-изменений в структурах лимбической системы при введении антихолинэстеразных и холиномиметических веществ (Банников, 1968; Ильюченко, Банников, 1968; Банников, 1970).

Аналогичные результаты получены на кошках (Камашига, Domino, 1969). Следует отметить, что в этой работе после введения ареколина параллельно с изменениями ЭЭГ гиппокампа было отмечено падение кровяного давления. Однако, блокирование периферических эффектов ареколина предварительным введением животным метилатропина убедительно продемонстрировало независимость биоэлектрических и сосудистых реакций.

Гистохимические исследования (Shute, Lewis, 1961, 1963, 1967), выявили систему восходящих холинергических волокон, окрашиваемых по холинэстеразе. Холинергическая иннервация структур лимбической системы осуществляется за счет волокон "вентрального пути покрышки", который идет от ретикулярной формации среднего мозга, через гипоталамус в передний мозг. Связь волокон, содержащих ацетилхолинэстеразу, с филогенетическими старыми отделами мозга отмечает и Krnjević (1969). Таким образом, есть основания считать, что изменения активности структур лимбической системы при введении холинергических веществ сопровождается включением холиночувствительных компонентов ее структур.

Данные о прямом действии холинергических веществ на гиппокамп были получены MacLean (1957), Baker, Benedict (1968). Они обнаружили, что ацетилхолин, карбохолин и метахолин могут вызывать увеличение частоты и амплитуды электрических колебаний и судорожные разряды при введении непосредственно в гиппокамп. В экспериментах с микроэлектрофоретическим подведением холинергических веществ отчетливо продемонстрирована холиночувствительность гиппокампальных нейронов. Аппликация ацетилхолина, холиномиметических и антихолинэстеразных веществ в большинстве

случаев вызвала реакции в виде возбуждения нейронной активности, хотя описаны и случаи торможения гиппокампальных нейронов (Salmoiraghi, Stefanis, 1965, 1967; Herz, Nacimiento, 1965; Biscoe, Straughan, 1966; Steiner, 1968).

Существуют многочисленные примеры, свидетельствующие о прямом влиянии холинергических веществ на МК (Grossman, 1963; Votava, 1967; Russel et al., 1968; Delgado, De Feudis, 1969). При этом показано, что холинергические элементы амигдалы включены в сложные цепи внутрилимбического взаимодействия (Singer, Montgomery, 1968, 1970).

Введение ацетилхолина в МК приводит к активации поведения, что выражается в настороженности и появлении ориентировочной реакции (Алликетс с соавт., 1968), усиливает возбуждающие поведение эффекты положительных подкреплений (Margules, 1968). Электрофорез ацетилхолина к нейронам МК наркотизированных кошек выявил довольно низкое количество (8 из 48) холиночувствительных нейронов в амигдале (Straughan, Legge, 1965). Однако, необходимо учитывать, что наркоз изменяет способность нейронов центральной нервной системы реагировать на ацетилхолин.

ПОСТАНОВКА ЗАДАЧ

Как следует из приведенного обзора литературы, МК, получает полную информацию о состоянии внутренней и внешней среды организма. Многочисленные связи со структурами переднего, промежуточного и среднего мозга позволяют МК оказывать модулирующее влияние на центральные образования и самым непосредственным образом участвовать в перестройке высшей нервной деятельности на выражение конкретного эмоционального состояния. В связи с этим изучение действия на МК психотропных, в частности холинергических веществ, самой существенной стороной действия которых является их регулирующее влияние на эмоциональное поведение, представляет несомненный теоретический и практический интерес. Однако вопрос о нейрохимической конструкции МК изучен мало.

Известно, что системное применение холинергических веществ наряду с ЭЭГ активацией в коре вызывает выраженное изменение электрограммы МК. Получены также данные об изменении поведения при введении в МК холинергических веществ, что указывает на наличие в этом образовании холиночувствительных элементов. Однако, велик ли в МК процент холиночувствительных нейронов, каков характер изменения их активности при различных способах введения холинергических веществ до конца не выяснено.

Значительный интерес представляют также данные о влиянии на МК центральной структуры лимбической системы гиппокампа. Отмечено высокое содержание в гиппокампе ацетилхолина и ферментной системы его синтеза. Нейрохимическая конструкция путей про-

ведения гиппокампо-миндалевидных влияний, однако, практически не изучена.

Перед нашим исследованием были поставлены следующие задачи:

1. Определить характер изменений ритмики амигдалоидных нейронов при возбуждении и блокировании центральных холиноре-активных структур.

2. Выяснить изменения активности нейронов МК при непосредственном воздействии на них микроэлектрофоретически подводимых холинергических веществ.

3. Исследовать реакции амигдалоидных нейронов на электрическое раздражение гиппокампа.

4. Охарактеризовать участие холинергических структур в формировании ответов одиночных нейронов и генезе гиппокампо-миндалевидных ВП.

Г Л А В А П

М Е Т О Д Ы И С С Л Е Д О В А Н И Я

Хирургическая подготовка
экспериментальных животных

Эксперименты проведены на
232 ненаркотизированных обез-
движенных ремиолоном кошках

весом 1,5-3,5 кг. Под масочным эфирным наркозом производили трахеотомию. После укрепления в трахее стеклянного тройника животное подключали к аппарату для дачи управляемого эфирного наркоза.

Под эфирным наркозом голову кошки фиксировали в стереотаксическом приборе и скальпировали. Для уменьшения пульсаций мозга выпускали спинномозговую жидкость через отверстие в твердой мозговой оболочке на уровне *foramen magnum*. В бедренную вену вводили иглу, соединенную с гибкой полиэтиленовой канюлей, которую в ходе опыта использовали для введения миорелаксанта ремиолана, глюкозы и нейротропных средств. При помощи бормашины трепанировали кости черепа в местах введения макро-, микро- и раздражающих электродов. После снятия твердой мозговой оболочки в опытах с использованием многоствольных микроэлектродов производили отсасывание мозга на 5-10 мм над местом регистрации.

После введения в мозг раздражающего и отводящих макроэлектродов наркоз прекращали, животное обездвигивали ремиолоном и подключали к аппарату искусственного дыхания ДАМ-4. Опыт начинали через 1,5-2 часа после снятия эфирного наркоза.

В ходе опыта животному периодически добавляли ремиолан и

вводили глюкозу. Раневые поверхности и места фиксации препарата в стереотаксическом приборе каждый час анестезировали 0,25% раствором новокаина. Для поддержания нормальной температуры тела во время опыта обездвиженное животное обогревали электрическим рефлектором. Открытые участки коры мозга орошали теплым (38°C) физиологическим раствором.

Методика регистрации
ЭЭГ и вызванных потенциалов

Регистрацию ЭЭГ производили монополярно с черепа стальными игольчатыми электродами.

В части опытов никромовыми электродами диаметром 200 мк отводили также электрограмму из МК. Глубинные электроды были изолированы лаком по всей длине, кроме поперечного сечения кончика. Индифферентный игольчатый электрод крепился в костях черепа над лобной пазухой. ЭЭГ регистрировали на два канала электроэнцефалографа фирмы "Kaiser".

ВП из МК отводили монополярно, используя те же электроды, что и для подкорковых отведений электрограммы. Сигнал с активного электрода поступал на вход усилителя УБП I-02 при полосе пропускания 1-500 гц. Усиленные ВП регистрировали с экрана осциллографа ЭНО-I методом фотографической суперпозиции или фотографировали усредненные вызванные потенциалы с экрана анализатора АРТ -1000/ SAIP Франция/.

Четыре отдельных входа АРТ -1000 позволяли либо одновременно усреднять до 4 ВП, либо регистрировать один и тот же ВП в четыре различных отрезка времени. Усредненные ВП можно было одновременно или последовательно воспроизводить на экране анализатора.

Положение кончика отводящего электрода контролировали на серии гистологических срезов (рис. 1).

Техника электрического
раздражения

Электрическое раздражение
производили прямоугольными им-
пульсами (0,5 мсек, 1-6 в,

200 имп/сек или 0,5 мсек, 1-15 в, 1-8 имп/сек) от электростимуляторов ЭСЛ-1 и Neurochronoflux. Импульсы стимулятора подавали на раздражающий электрод через радиочастотную изолирующую головку с выносным блоком, разработанным в нашей лаборатории (Ильющенко, Гишинский, 1971).

Раздражение конечности производили через подкожные игольчатые электроды. Подкорковый раздражающий электрод представлял собой две изолированные лаком нихромовые проволоочки диаметром 200 мк, заключенные в инъекционную иглу диаметром 0,8 мм. Выступающие из иглы на 3-5 мм концы проволоочек склеивали и закрепляли в отверстии иглы стиракрилом. Свободным от изоляции было лишь поперечное сечение проволоочек. Расстояние между полюсами электрода составляло 0,5 мм.

Раздражающий электрод вводили в гиппокамп по координатам атласа Jasper, Ajmone-Marsan (1952) ипсилатерально отводящему макро- или микроэлектроду. Координаты области раздражения: A=1-3; H=5, L=10. После опыта производили морфологический контроль положения кончика раздражающего электрода.

Метод регистрации
нейронной активности

Внеклеточную регистрацию электрической активности отдельных нейронов базолатерального отдела МК про-

изводили пирексовыми микропипетками с диаметром кончика 1,3 мк,

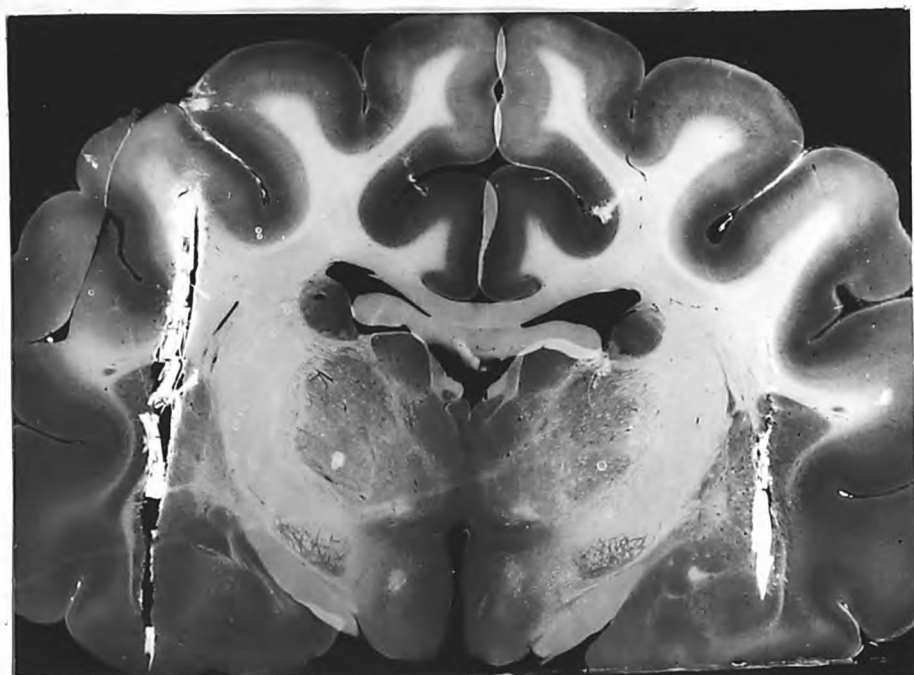


Рис. 1. Фотография среза мозга кошки, показывающая ход отводящих электродов в МК.

заполненными 2,5-3 М раствором NaCl. (Li, Jaszper, 1953). Сопротивление микроэлектродов постоянному току было в пределах 5-10 мом.

Перед погружением микроэлектрода в мозг в месте отведения вводили тонкостенную металлическую трубку диаметром 1,5 мм, и длиной 15 мм со штырьком внутри. Ориентацию трубки производили с помощью стереотаксического прибора. Затем штырек осторожно вынимали, а незакрепленная трубка оставалась в ткани мозга. Введение микроэлектрода производили внутри трубки, которая служила для уменьшения пульсаций нижележащих тканей и предохранения микроэлектрода при погружении.

Для уменьшения электродных потенциалов присоединение микроэлектрода к входному устройству усилителя УБП-02 осуществлялось посредством агар-агарового мостика, содержащего физиологический раствор (Костюк, 1960). Полоса пропускания усилителя устанавливалась снизу равной 100 гц, сверху 10 кгц. На рис. 2 приведена полная блок-схема регистрирующей установки.

Устройство отсечки усилителя ДМ позволяло выделять нейронные спайки из шумов по принципу амплитудной дискриминации. Выделенные сигналы поступали на пересчетное устройство прибора ВСП и параллельно на внешний генератор, формирующий синхронные разрядам клетки стандартные импульсы длительностью 5 мсек. для записи на магнитную ленту. При исследовании вызванной активности нейронов МК стандартные импульсы регистрировались на одном канале стереофонического магнитофона "Яуза-10", второй канал использовали для записи отметки электрического раздражения. В отсутствии раздражения сигналы регистрировали с помощью маг-

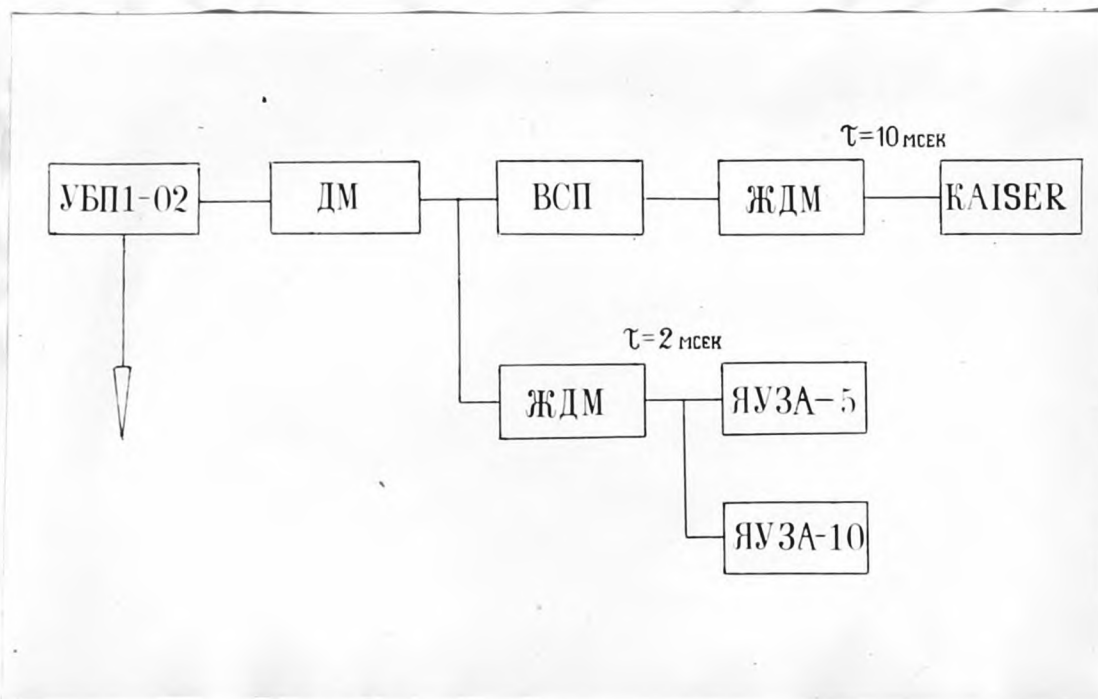


Рис. 2. Блок-схема установки для внеклеточной регистрации электрической активности одиночных нейронов. Обозначения: УБП1-02 - усилитель биопотенциалов; ДМ - линейный усилитель и дискриминатор; ВСП - пересчетное устройство; ЖДМ - ждущий мультивибратор; "Kaiser" - электроэнцефалограф; "Яуза"-5 - одноканальный магнитофон; "Яуза"-10 - двухканальный магнитофон.

нитофона "Яуза-5". Раздельное представление фоновой и вызванной активности ускоряло дальнейшую статистическую обработку записей на универсальной электронной цифровой вычислительной машине (УЦВМ) "Днепр".

С выхода ВСП сигналы подавали на второй внешний генератор для формирования длительных импульсов (8-10 мсек), которые затем можно было регистрировать пером чернилопишущего электроэнцефалографа. Пересчетное устройство прибора ВСП позволяло при большой частоте нейронных разрядов, превышающей возможности регистрирующего устройства электроэнцефалографа, записывать не все импульсы, а каждый четвертый или шестнадцатый. Регистрация на ленту электроэнцефалографа позволяла в ходе опыта составлять представление о характере изменений нейронной и суммарной биоэлектрической активности в ответ на электрическое раздражение гиппокампа и применение фармакологических веществ.

После опыта мозг животного извлекали, фиксировали в 10% растворе формалина. Направление движения микроэлектрода устанавливали на серии гистологических срезов по треку, оставленному металлической трубкой, внутри которой производилось погружение микроэлектрода. Положение кончика электрода определяли по показаниям индикатора глубины погружения.

Метод микроэлектрофоретического
подведения веществ

Для исследования химической чувствительности отдельных нейронов МК был применен

метод микроэлектрофоретической аппликации фармакологических веществ, введенный Настук (1953). Внеклеточную регистрацию электрической активности нейронов и подведение фармакологических

веществ производили с помощью пятиканальных микроэлектродов (Curtis, Eccles, 1958; Curtis, 1964; Krnjevic, 1964; Salmoiraghi, Weight, 1967 и др.).

Заполнение микроэлектродов осуществлялось кипячением в спирте под пониженным давлением. За сутки до употребления штатив с электродами переносили в дистиллированную воду, предварительно отсосав спирт из широкой части электрода тонкой полиэтиленовой канюлей, соединенной со шприцем, и заменив его дистиллированной водой. Перед опытом таким же способом производили замещение воды в каждом из каналов микроэлектрода необходимым раствором.

Центральный, используемый для регистрации и один из внешних каналов заполняли 3М раствором NaCl, оставшиеся каналы - водными растворами ацетилхолинхлорида (АХ), атропинсульфата (АТ) и L - глутамата натрия (ГН). Применялись следующие концентрации фармакологических веществ: АХ-2М, АТ-3М, ГН-2М при РН 8. РН раствора ГН доводили концентрированным NaOH.

Микроэлектроды помещали в специальные штативы и центрифугировали 30 мин. при 5000-6000 г для увеличения скорости проникновения веществ в кончики. После центрифугирования под микроскопом контролировали качество заполнения и целостность электродов. Сопротивление каналов измерялось прибором ВМ -388 и составляло для центрального, заполненного 3М раствором NaCl 6-15 мом, для внешнего, заполненного также 3М NaCl 10-300 мом, для остальных каналов варьировало в пределах 20-100 мом.

Ориентацию и погружение микроэлектрода производили по координатам атласа A=11-13; P=(-3)-(-6) L= 10-11 (Jazayer, Ajmone-Marsan, 1952). Начальное погружение на глубину 15-17 мм от по-

верхности осуществляли при помощи механической подачи, дальнейшее погружение - при помощи гидравлической микроподачи. Глубину погружения контролировали по показаниям индикатора часового типа.

В каждый из каналов микроэлектрода погружалась платиновая проволочка, которая обеспечивала электрический контакт центрального канала с катодным повторителем, а внешних - с источниками токов. Стабилизированные источники постоянных токов позволяли пропускать через каналы электродов постоянный ток в пределах от 1 до 350×10^{-9} ампер. Для инъекции активных ионов применялись токи $20-100 \times 10^{-9}$ ампер. Дозу вещества выражали через силу тока и время его прохождения (Salmoiraghi, Stefani, 1967). Для предотвращения самопроизвольной диффузии активных ионов через каналы, содержащие фармакологические вещества, постоянно пропускали сдерживающие токи соответствующего направления. Для компенсации этих токов ток, равный по величине и противоположный по направлению алгебраической сумме сдерживающих токов, подавали на внешний канал, содержащий NaCl. На него же подавали ток, обратный алгебраической сумме токов электрофореза (Salmoiraghi, Weight, 1967). Таким образом удается значительно уменьшить электротонические эффекты электрофоретических токов. Кроме того, компенсирующий канал может быть использован для пропускания анодного или катодного токов с целью изучения реакций нейронов на электрический ток.

Усиленные потенциалы действия нейронов МК поступали на вход контрольного осциллографа С1-19Б и один из входов двухлучевого осциллографа, на второй вход подавалась отметка электрофоретической аппликации. Фоновую и вызванную активность с экрана

двухлучевого осциллографа D581-Krizik регистрировали на фотопленку кинокамерой ФОР.

Достоверность изменения нейронной активности под влиянием фармакологических веществ устанавливали по методу Колмогорова - Смирнова.

Направление движения микроэлектрода определяли на серийных гистологических срезах по треку, оставленному его широкой частью, глубину погружения - по показаниям индикатора.

Автоматический анализ
экспериментальных данных

Автоматический анализ экс-
периментальных данных заключал-
ся в статистической обработке

величин межимпульсных интервалов с помощью вычислительного комплекса (Алексеев с соавт., 1969) на базе ЭЦВМ "Днепр" Института математики СО АН СССР по программам, разработанным Н.Н. Глушковым.

При анализе вызванной активности нейронов ввод в машину осуществлялся автоматически по первому импульсу раздражения, поступавшему со второго канала магнитофона "Нуза-Ю". Время анализа устанавливалось перед началом обработки и составляло в зависимости от длительности раздражения 3 или 4 секунды.

Для выявления изменений нейронной активности во время стимуляции распределения, полученные для реальных раздражений сравнивались со статистическими характеристиками, полученными при "ложных" запусках машины в моменты времени, не совпадающие с раздражением. Оценку существенности различий распределений производили по критерию Колмогорова-Смирнова.

При анализе фоновой активности ввод в машину производили автоматически до заполнения памяти. Анализировались массивы по 1024 числа. Вывод результатов обработки импульсной активности производился в графической форме на экран осциллографа ОРД-250 и на печать. Изображение с экрана осциллографа фотографировалось киноаппаратом "Конвас". Одновременно с выводом графика на экран программно наносилась координатная сетка и необходимые надписи. Графическое представление данных статистической обработки осуществлялось в виде дифференциальных и интегральных (функция распределения) гистограмм, графиков интенсивности импульсных потоков и корреляционных полей.

Порядок построения дифференциальных и интегральных гистограмм обычный. Интенсивность импульсных потоков определялась как $F = \frac{n}{\Delta t}$, где n - число импульсов за промежуток времени $\Delta t = 12,5$ сек. Большая длительность анализируемой записи позволяла наблюдать изменение интенсивности во времени. Корреляционные поля строились следующим образом: по оси x - откладывалась длительность i -го, по оси y - $i+1$ -го интервала, по двум координатам на плоскости ставилась точка, затем по оси x откладывался $i+1$ -ый интервал, по оси y - $i+2$ -ой и так далее. Корреляционные поля дают качественную зависимость последовательности смежных межимпульсных интервалов. Кроме этого были подсчитаны и представлены в виде таблиц следующие числовые характеристики:

I. Первый начальный момент (математическое ожидание) :

$$m = \sum_{i=1}^n x_i p_i$$

где x_i - длительность i -го интервала, p_i - вероятность появления i -го интервала.

2. Второй центральный момент (дисперсия)

$$\mu_2 = \sum_{i=1}^n (x_i - m)^2 p_i$$

3. Стандартное отклонение $\sigma = \sqrt{\mu_2}$.

4. Коэффициент вариации $\theta = \frac{\sigma}{m}$.

Поправки на смещенность оценок не вносились вследствие большого объема анализируемого массива (1024 интервала). Погрешность определения величины межимпульсного интервала складывалась из ошибки дискретного датчика времени и нестабильности работы лентопротяжного механизма магнитофона. Максимальная погрешность датчика составляла не более 160 мксек (Алексеев и соавт., 1969). Погрешность, вносимая за счет неравномерности протяжки магнитофонной ленты не превышала 2-3%.

Способы введения и дозы
нейротропных средств

В наших экспериментах были
использованы вещества, возбуждающие и блокирующие центральные

холинореактивные структуры. Внутривенное введение мускариновых антихолинэргических веществ амизила (диэтиламиноэтиловый эфир бензиловой кислоты, гидрохлорид) и бензацина (диметиламиноэтиловый эфир, бензиловой кислоты) производилось в количестве 2-3 мг/кг; метацина (йодметилат-бензацина) - в количестве 3-5 мг/кг, атропина (сложный эфир тропина и троповой кислоты, сульфат) - в количестве 3-5 мг/кг.

Для блокирования центральных Н-холинореактивных структур применялся ганглерон в количестве 5 мг/кг. Скорость введения ганглерона в бедренную вену не превышала 3 мг/кг мин.

Возбуждение центральных холинореактивных структур достигалось внутривенным введением антихолинэстеразного вещества галантамина (алкалоид, выделенный из *Galanthus Woronovi*, *Galanthus nivalis* и других, родственных им растений) в количестве 5-10 мг/кг. С целью изучения собственных холинергических механизмов МК в ряде опытов с применением метода ВП амизил и атропин вводили непосредственно в МК.

Для введения использовали инъекционную иглу диаметром 0,5 мм, длиной 22 мм, соединенную с микроинъектором при помощи полиэтиленовой канюли с внутренним диаметром 1 мм, длиной 1-2 см. Вводили 0,008-0,01 мл 1% раствора вещества, то есть 80-100 мкг препарата.

Для контроля осмотического фактора и раздражающего механического влияния исследуемых веществ вводили соответствующий объем физиологического раствора с РН от 5 до 9 (полученный добавлением соляной кислоты или натриевой щелочи) как в исследуемых растворах препаратов.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ГЛАВА III

ВЛИЯНИЕ КОЛИНЕРГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ НА СПОНТАННУЮ АКТИВНОСТЬ НЕЙРОНОВ МИНДАЛЕВИДНОГО КОМПЛЕКСА

Фоновая активность
нейронов МК

В наших экспериментах исследование фоновой активности отдельных нейронов МК проводилось в направлении анализа гистограмм распределения межимпульсных интервалов, полей корреляции и ряда числовых статистических характеристик.

Данные о фоновой активности 35 нейронов МК были обработаны статистически. Рассмотрение временного хода интенсивности импульсных потоков, а также сопоставление распределений межимпульсных промежутков для ряда последовательно взятых неперекрывающихся временных интервалов записей активности нейронов МК с помощью критерия Колмогорова-Смирнова показали, что в 68% случаев характер импульсации является стационарным ($P > 0,05$). Среди нейронов с нестационарной активностью клетки, для которых нестабильность интенсивности имела место в течение всего времени регистрации встречались редко, преобладали нейроны, нестационарность в работе которых была следствием неустановившегося характера импульсации после нанесения раздражения или наблюдалась в начале или конце периода регистрации и, возможно, была связана с раздражающим действием микроэлектрода.

Однако, даже в случаях нестационарных процессов такие характеристики как мода распределения межимпульсных промежутков и характер зависимости последовательных интервалов сохранялись практически неизменными.

Как следует из приведенного на рис. 3 распределения нейронов МК в зависимости от значений средних межимпульсных интервалов, у 33% нейронов обнаружена высокая частота спонтанных разрядов со средними значениями межимпульсных интервалов от 14 до 100 мсек и модой в области 14-50 мсек. Интервалы от 100 до 400 мсек с модой в области 100-150 мсек зарегистрированы у 51% нейронов. 16% нейронов имели более продолжительные интервалы между разрядами.

Дифференциальные гистограммы межимпульсных интервалов, полученные для исследованных нейронов, в большинстве случаев представляли собой асимметричные распределения с одним четко выраженным максимумом. Однако, встречались бимодальные и полимодальные гистограммы. По статистическим характеристикам фоновой активности нейроны МК могут быть условно разделены на четыре типа.

Фоновая активность 32% нейронов представляла собой хаотический поток импульсов (рис. 4А). Коэффициенты вариации в этом случае были близки к единице, и распределение межимпульсных интервалов имело форму, близкую к экспоненциальной.

Для 13% нейронов было характерно регулярное следование импульсов с примерно одинаковыми межимпульсными интервалами (рис. 4Б). Коэффициенты вариации у этих нейронов были значительно меньше единицы.

У остальных нейронов обнаружена тенденция к группированию

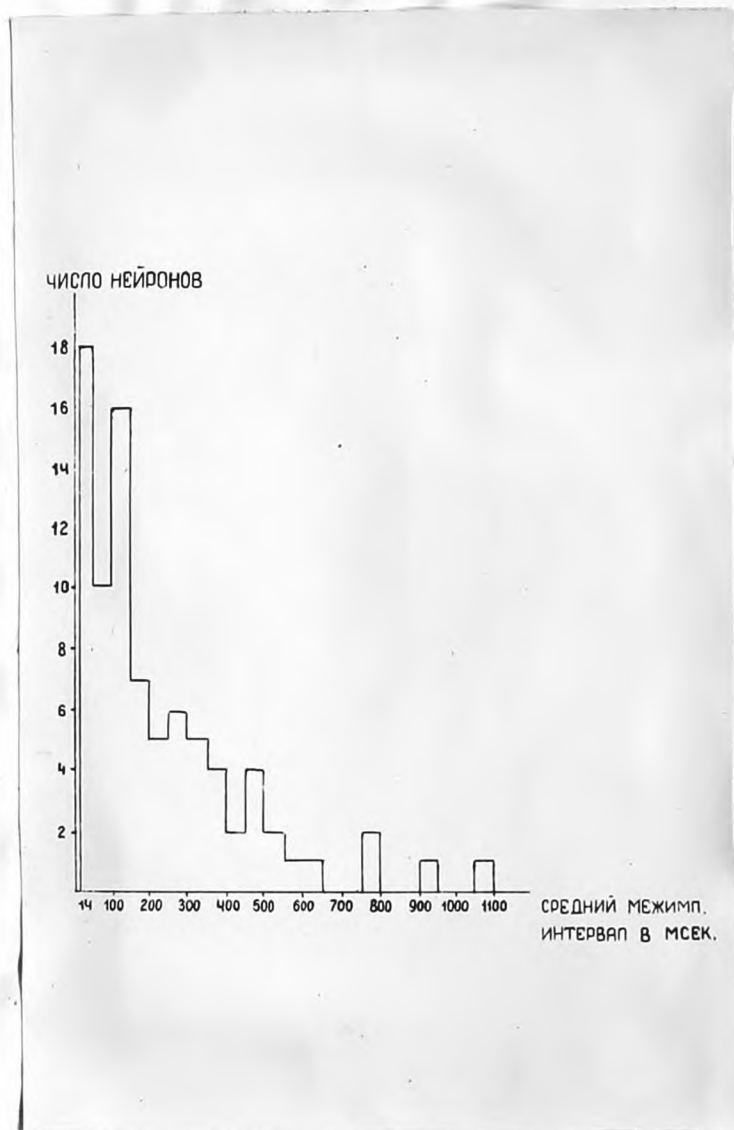


Рис. 3. Количественное распределение нейронов МК в зависимости от значений средних межимпульсных интервалов.

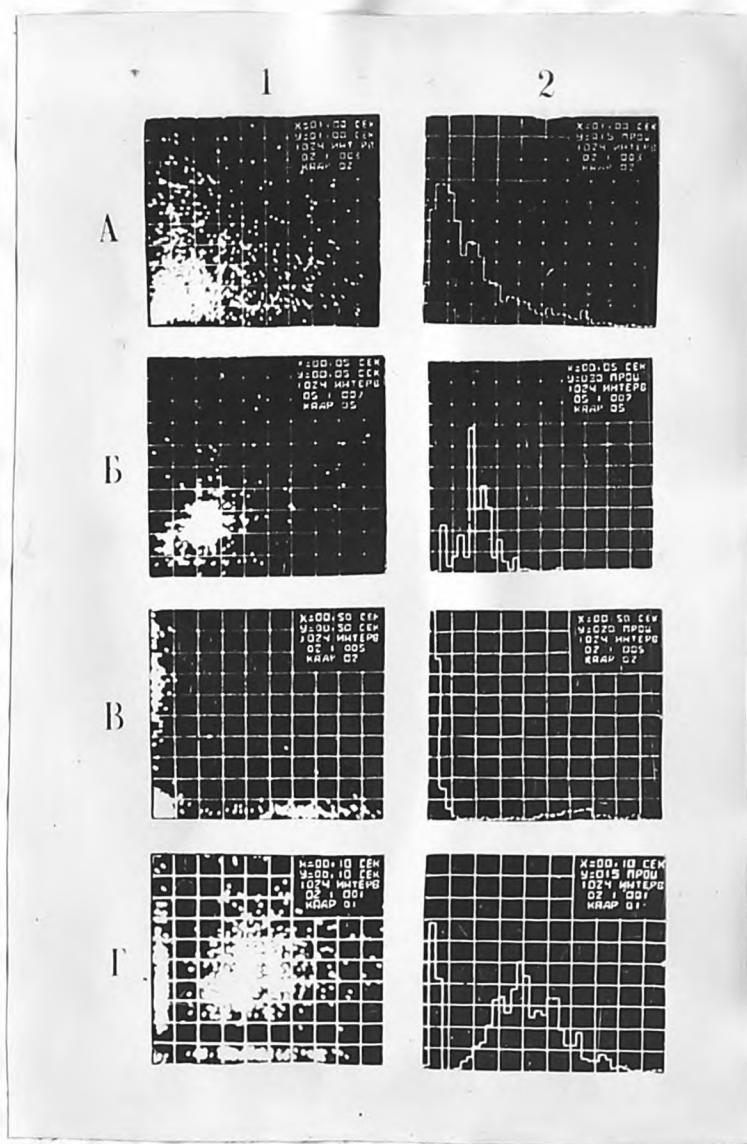


Рис. 4. Поля корреляции и дифференциальные гистограммы для различных типов фоновой активности нейронов МК. А - некоррелированный, Б - регулярный, В - пачечный, Г - смешанный тип активности. — максимальное значение по оси абсцисс, — максимальное значение по оси ординат, 1024 интервала — объем анализируемого массива.

разрядов. Расположение точек вдоль осей и в центре поля на гистограмме последовательных интервалов характеризует суперпозицию групповых и правильных ритмических разрядов клетки (рис. 4Г). Такой смешанный тип активности, при котором группы возникали на фоне регулярных или, чаще, некоррелированных разрядов, наблюдался в большинстве случаев.

Однако, зарегистрированы нейроны с исключительно пачечной активностью. Для них существует различие между интервалами внутри группы и между группами, что отражает бимодальность дифференциальной гистограммы (рис. 4В). Мода в области коротких интервалов представляет межимпульсные интервалы внутри пачки, в области длинных интервалов — между пачками.

Интересная зависимость обнаружена при сопоставлении средней продолжительности межимпульсных интервалов и коэффициентов вариации исследованных нейронов. При малых значениях средних межимпульсных интервалов (< 100 мсек) 56% нейронов имели коэффициенты вариации меньше 1 или близкие к 1, то есть разряжались равномерно или хаотически. Для диапазона средних интервалов (100–400 мсек) нейроны с такими типами активности составляли 33%, в области длинных интервалов их количество увеличивалось до 64%.

Следует отметить, что нейроны с одинаковыми характеристиками фоновой активности не были сосредоточены в ограниченной области, а диффузно распределялись по всему объему базолатерального отдела миндалины.

Фоновая активность нейронов МК
при блокировании и возбуждении
холинореактивных структур
мозга

В этом разделе нашего
исследования изложены резуль-
таты анализа изменений ак-
тивности амигдалоидных ней-
ронов при внутривенном вве-

дении мускариновых антихолинэргических веществ амизила и бенза-
цина, никотинового антихолинэргического вещества ганглерона и
антихолинэстеразного препарата галантамина.

Применение амизила или бензацина вызывало характерные из-
менения ЭЭГ коры и электрограммы МК, которые выражались в увели-
чении амплитуды и снижении частоты колебаний суммарной биоэлек-
трической активности. Параллельно изменениям ЭЭГ происходила
перестройка спонтанной ритмики части нейронов МК. Из 52 иссле-
дованных нейронов частота разрядов 16 не изменялась при блоки-
ровании центральных мускариновых холинореактивных структур,
30 — уменьшалась (рис. 5) и 6 — увеличивалась (рис. 6). Описан-
ные эффекты наблюдались через 2-4 минуты после введения веществ
в вену, длительность изменений превышала доступное время реги-
страции (30-40 мин).

Как показали результаты статистической обработки, средняя
частота нейронных разрядов изменялась обычно в 1,5 — 3 раза.
Наиболее отчетливые изменения фоновой ритмики отмечены у нейро-
нов с исходными средними значениями межимпульсных интервалов не
ниже 300-400 мсек. Изменение частоты нейронных разрядов сопро-
воджалось соответствующими сдвигами в соотношении длинных и
коротких межимпульсных интервалов, однако положение максимума
дифференциальной гистограммы оставалось при этом почти неизмен-
ным (рис. 4, 5).

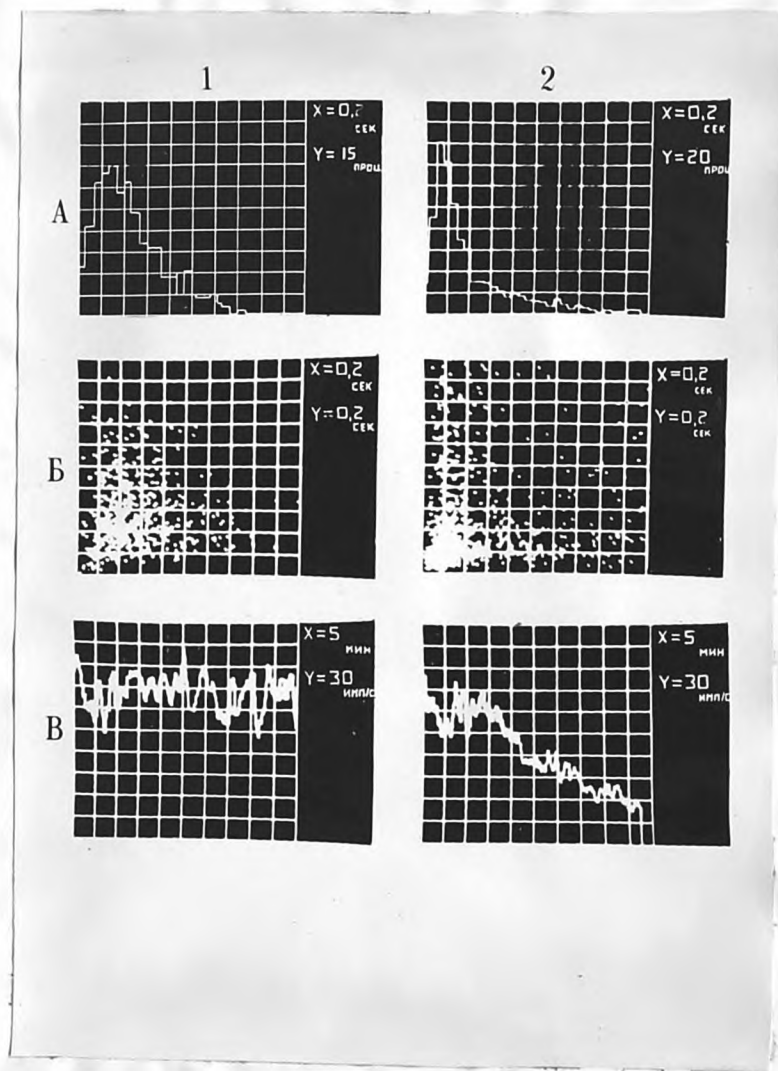


Рис. 5. Снижение частоты и группирование разрядов нейрона МК на фоне действия амизила.

А - дифференциальные гистограммы,

Б - поля корреляции,

В - графики интенсивности импульсного потока.

1 - исходный фон; 2 - 3-8 мин после внутривенного введения амизила в дозе 2 мг/кг.

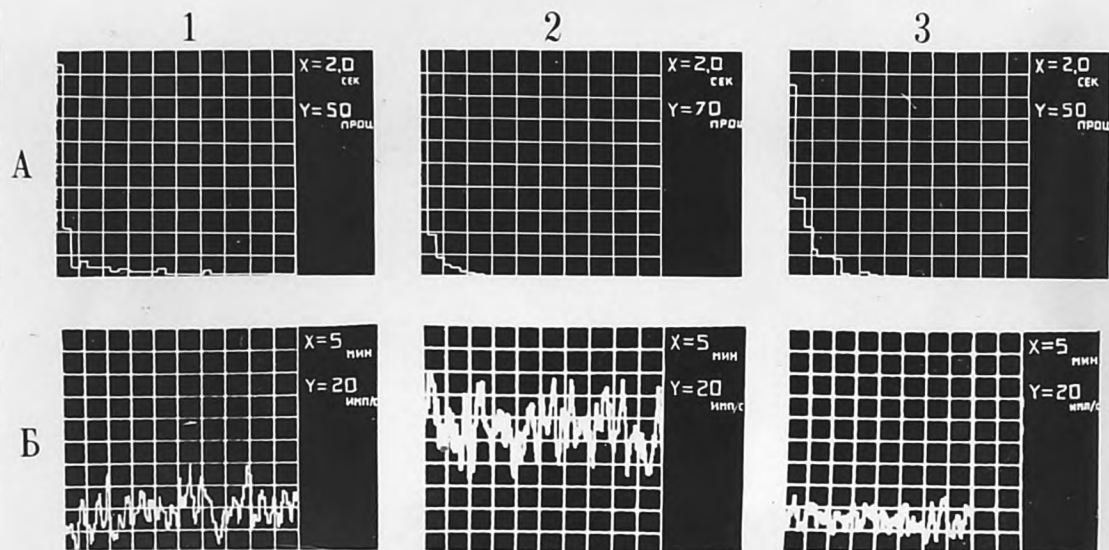


Рис. 6. Влияние последовательного применения амизила и галантамина на активность нейрона МК. А - дифференциальные гистограммы; Б - графики интенсивности импульсного потока. 1 - исходный фон; 2 - 5-10 мин после введения в вену амизила 2 мг/кг; 3 - 4-8 мин после последующей инъекции галантамина 5 мг/кг.

В ряде опытов на фоне действия антихолинергических веществ мы наблюдали тенденцию к группированию нейронных разрядов. Группирование разрядов хорошо иллюстрируется перераспределением точек на поле корреляции. Как видно из рис. 5,7, после введения амизила точки концентрируются вдоль осей, полного разграничения между интервалами в групповом разряде и между группами^В этих случаях не существует, имеются и все промежуточные значения. Несмотря на перестройку зависимости между последовательными интервалами, положение моды на дифференциальной гистограмме существенно не изменяется. Интересен также тот факт, что группирование разрядов после применения антихолинергических веществ в некоторых опытах имело место без изменения средней частоты нейронной импульсации (рис. 7).

Введение в вену кураризированного животного антихолинэстеразного препарата галантамина (5-10 мг/кг) на фоне изменений вызванных амизилом или бензацином (13 опытов) выявило антагонизм эффектов этих веществ как в отношении суммарной биоэлектрической активности МК и коры мозга, так и в отношении активности нейронов МК (рис. 6). Характерно, что антагонизм отмечается как в случаях торможения, так и возбуждения клеток предварительным введением антихолинергических соединений.

Помимо использования для блокады эффектов антихолинергических веществ антихолинэстеразное соединение галантамин применялось в наших экспериментах для возбуждения центральных холинореактивных структур. Для предупреждения возможных нейронных реакций, связанных с возбуждением периферических холинорецепторов, за 5-7 мин. до введения галантамина внутривенно вводили антихолинергическое вещество периферического действия метацин.

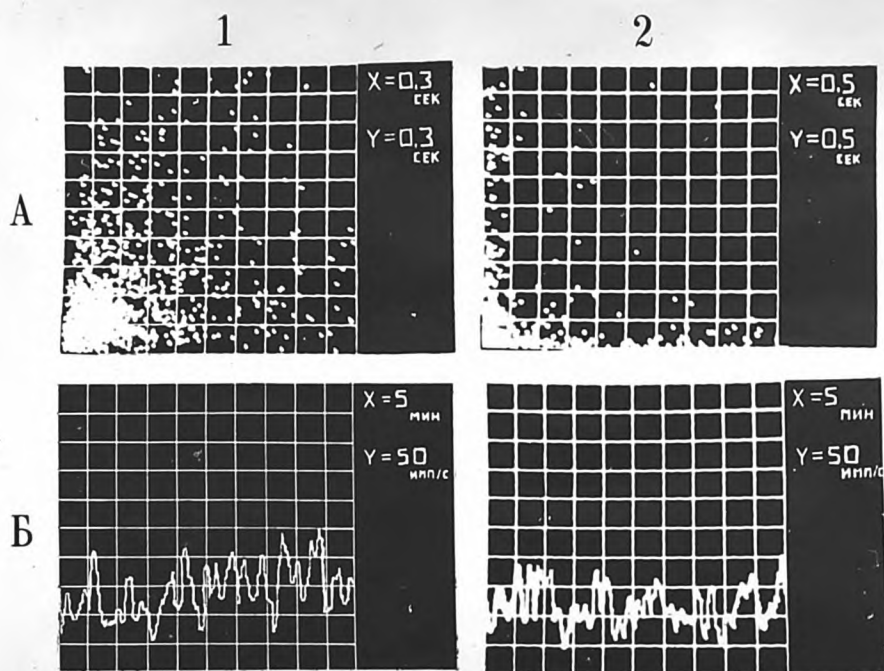


Рис. 7. Группирование разрядов нейрона МК на фоне действия амизила. А - поля корреляции; Б - графики интенсивности импульсного потока.
1 - исходный фон; 2 - после введения в вену амизила 2 мг/кг.

В дозе 1 мг/кг метацин полностью блокировал периферические эффекты галантамина. Незначительные изменения, наблюдавшиеся в некоторых случаях после введения метацина, были непродолжительны и к 5-6 минутам от введения препарата активность нейронов соответствовала исходному уровню (рис. 8). Возбуждение холинореактивных структур мозга при внутривенном введении галантамина (3-5 мг/кг), (24 эксперимента) вызывало в 14 случаях увеличение частоты нейронных разрядов (рис. 9), в 2 - торможение, в 8 опытах эффект отсутствовал. Во всех экспериментах применение галантамина приводило к уменьшению амплитуды и увеличению частоты ритмов ЭЭГ. Описанные изменения начинались со 2-4 мин. от введения препарата.

Антагонизм отмеченных ранее для эффектов антихолинэргических соединений и галантамина имел место также и при первичном введении галантамина. Применение амизила или бензацина снимало как возбуждающее, так и тормозящее действие галантамина на нейронную активность и приводило к замене низковольтных быстрых колебаний на ЭЭГ более высокоамплитудной и медленной активностью (рис. 9).

Учитывая неоднородность холинореактивных структур мозга (наличие холинорецепторов мускаринового и никотинового типов) мы попытались исследовать активность нейронов МН также при блокировании центральных никотиновых холинорецепторов. Для этой цели было использовано никотиновое антихолинэргическое вещество ганглерон.

Внутривенное введение ганглерона в количестве 5 мг/кг со скоростью не более 3 мг/кг в мин. производилось в 6 опытах.

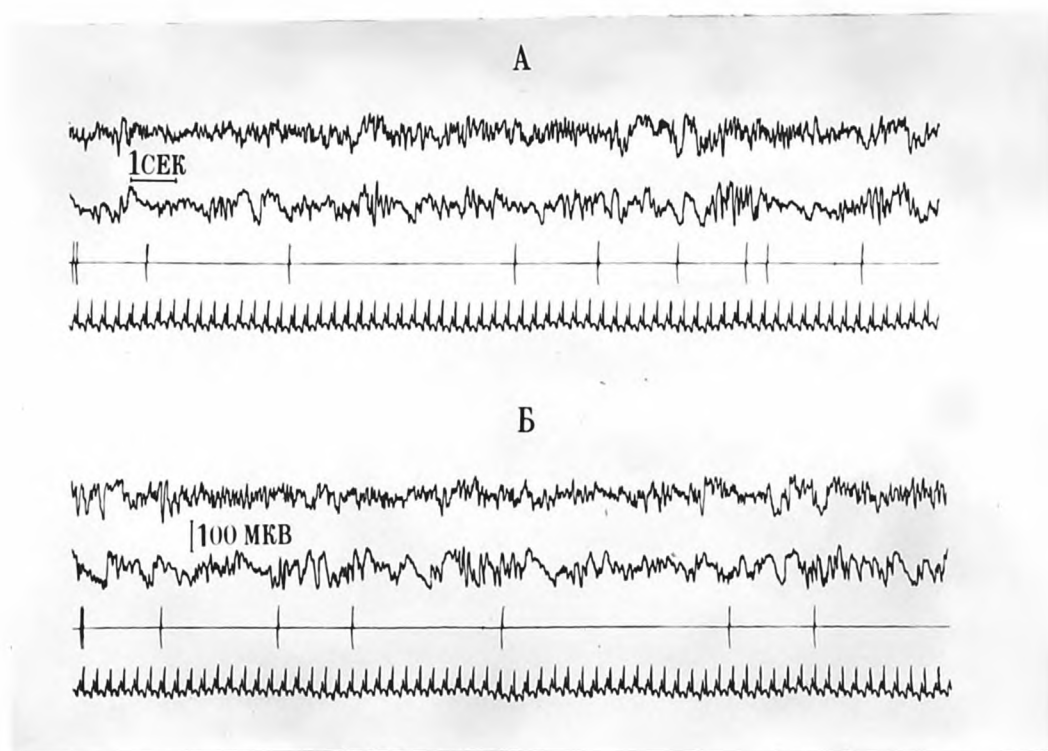


Рис. 8. Отсутствие изменений активности нейрона МК на фоне действия метацина.

Сверху вниз: ЭЭГ лобной, затылочной областей коры, импульсы генератора, синхронные разрядам нейрона, электрокардиограмма.

А - исходный фон,

Б - 7 мин. от введения в вену 5 мг/кг метацина.

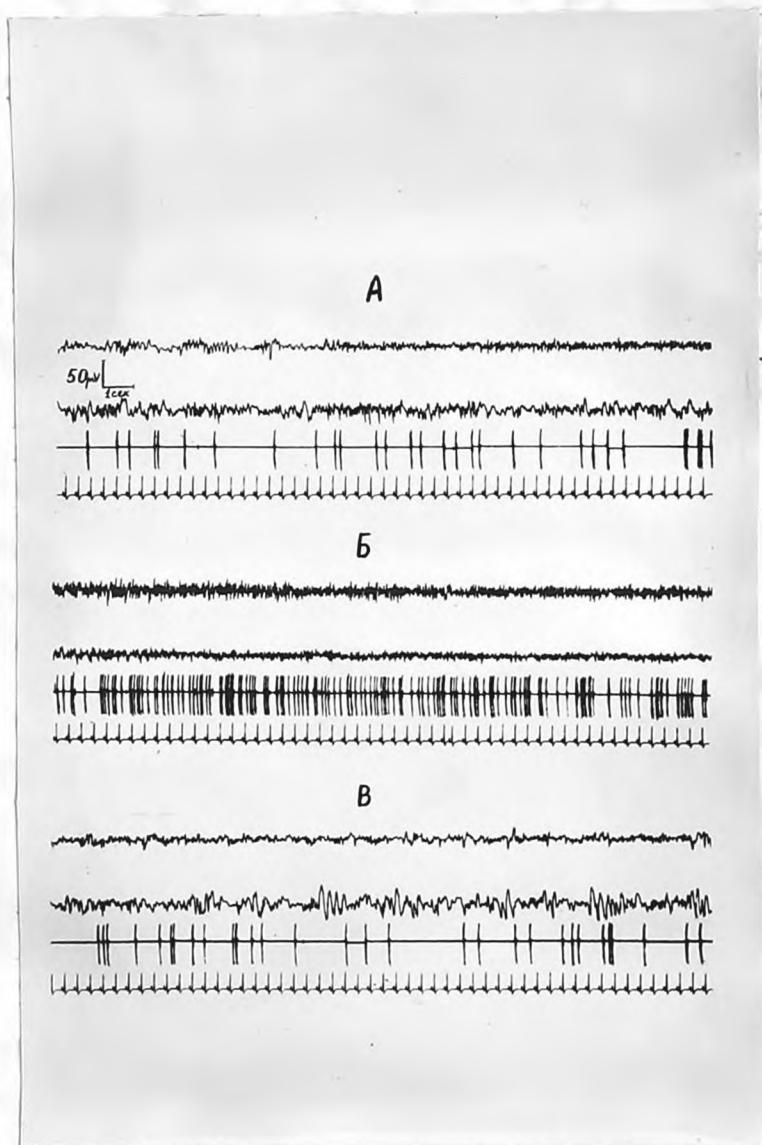


Рис. 9. Влияние последовательного применения галантамина и бензацина на ЭЭГ коры и активность нейрона МК. Сверху вниз: ЭЭГ лобной, затылочной областей коры, импульсы генератора, синхронные разрядам нейрона. А - до введения; Б - 8 мин. от введения галантамина 5 мг/кг, В - 9 мин. от введения 3 мг/кг бензацина.

В 4 экспериментах частота нейронных разрядов осталась неизменной, в двух случаях наблюдалось незначительное (менее, чем в 1,5 раза) увеличение частоты импульсации.

Изменение фоновой активности
нейронов МК
при микроэлектрофоретической
аппликации холинергических
веществ

Анализ изменений электро-
генеза МК при внутривенном
введении холинергических ве-
ществ не позволяет дифференци-
ровать реакции, связанные с

воздействием на собственные холинергические механизмы МК от эффектов, отражающих перестройку внутрицентральных отношений в результате тотального возбуждения (в случаях применения галантамина) или угнетения (при введении амизила и бензацина) холинорецепторов на разных уровнях мозга. В целях изучения холинергических структур МК нами был применен метод микроэлектрофоретического подведения ацетилхолина и атропина к отдельным нейронам. Для контроля возбудимости нейронов производили также микроэлектрофоретическую аппликацию L - глутамата Na.

В 19 опытах на кураризированных кошках методом микроэлектрофоретической аппликации фармакологических веществ была исследована химическая чувствительность 60 спонтанных активных нейронов базолатерального отдела МК и передней амигдалоидной области.

Полученные результаты сведены в таблицу:

		AX			AT			PM			
		↑	↓	0	↑	↓	0	↑	↓	0	
↑	22				(12)	-	6	6	(11)10	-	1
AX ↓	5				(1) 1	-	-	-	(1)1	-	-
0	28				(13) 2	1	10		(9)6	-	3
					(26)				(21)		
↑	3	(3) 0	1	2					(1)1	-	-
AT ↓	7	(7) 6	-	1					(5)5	-	-
0	16	(16) 6	-	10					(6)4	-	2
		(26)							(12)		
↑	22	(17) 10	1	6	(10) 1	5	4				
PM ↓	-	-	-	-	-	-	-				
0	4	(4)	1	-	3	(2)	-	-	2		
		(21)			(12)						

↑ - увеличение частоты,

↓ - уменьшение частоты,

0 - отсутствие реакции.

55 нейронов МК были исследованы при применении АХ. Частота разрядов 28 (51%) нейронов не изменилась при микроэлектрофоретической аппликации АХ, 22 (40%) - достоверно возросла и 5 (9%) - достоверно уменьшилась.

Чувствительность нейронов к АХ варьировала в довольно широких пределах. Так, при применявшейся обычно для аппликации АХ си-

ле тока 80-100 на часть нейронов реагировала слабо, тогда как другие демонстрировали четко выраженное увеличение или уменьшение частоты разрядов.

При микроаппликации АХ увеличение частоты разрядов нейронов в ряде опытов сопровождалось некоторым уменьшением амплитуды потенциалов действия (рис. 10), в случаях торможения нейронной активности изменение амплитуды спайков не наблюдалось (рис. 11). Латентные периоды начала ацетилхолиновой активации составляли от 3 до 10 секунд. Нарастание частоты происходило постепенно, максимум действия АХ наблюдался иногда даже после окончания его аппликации. Восстановление исходной частоты нейронных разрядов происходило через 3-40 сек. после выключения электрофоретического тока (рис. 10, 12). Аналогичные величины латентных периодов и последствий получены и в случаях торможения активности нейронов АХ-ом (рис. 11). При повторных аппликациях АХ через промежутки времени 30-60 сек. латентные периоды и степень выраженности реакций изменялись незначительно, причем отклонения были не однонаправленные, а как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения.

26 нейронов МК были исследованы при микроэлектрофоретической аппликации М-антихолинергического вещества АТР. Частота разрядов 16 (61,5%) нейронов не изменилась под влиянием АТР, 7 (27%) достоверно ($P < 0,05$) уменьшилась (рис. 12) и трех (11,5%) достоверно увеличилась (рис. 11). Изменение активности нейронов при применении АТР начиналось через 3-10 сек после начала аппликации, период последствий длился до 6 секунд. В одном случае восстановление частоты разрядов началось еще до выключения электрофоретического тока, к моменту выключения уровень активности достиг исходной величины.

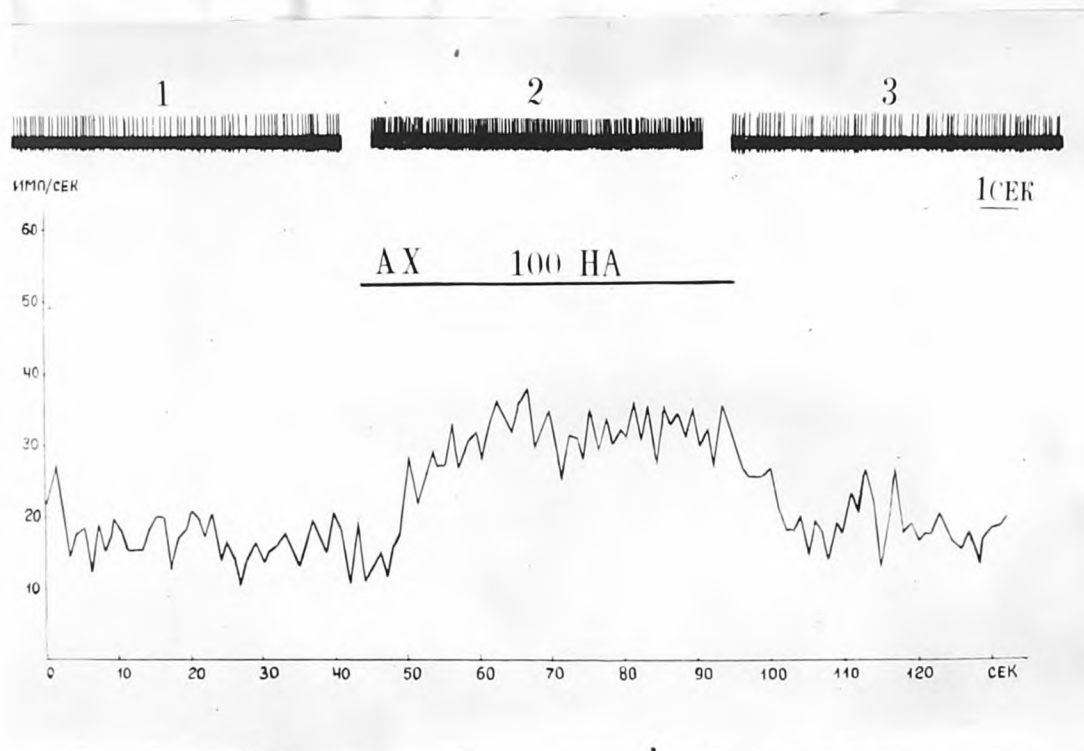


Рис. 10. Изменение активности нейрона МК при микроэлектрофоретической аппликации АХ.
1 - исходный фон; 2 - 27 сек. от начала аппликации АХ;
3 - 20 сек. после выключения электрофоретического тока.
На графике время аппликации АХ обозначено горизонтальной чертой.

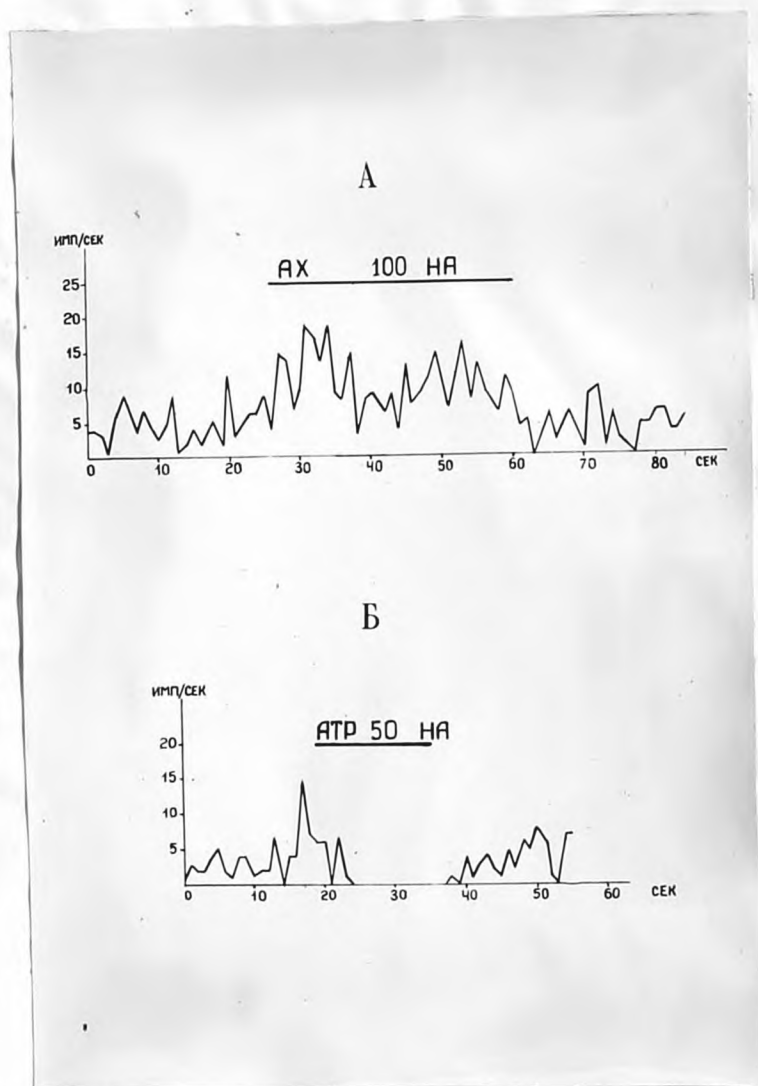


Рис. 12. Влияние на активность нейрона МК последовательного подведения через микроэлектрод АХ и АТР.

А — увеличение частоты разрядов нейрона при микроапликации АХ; Б — уменьшение частоты разрядов под влиянием АТР. Время аппликации АХ и АТР обозначено горизонтальными линиями.

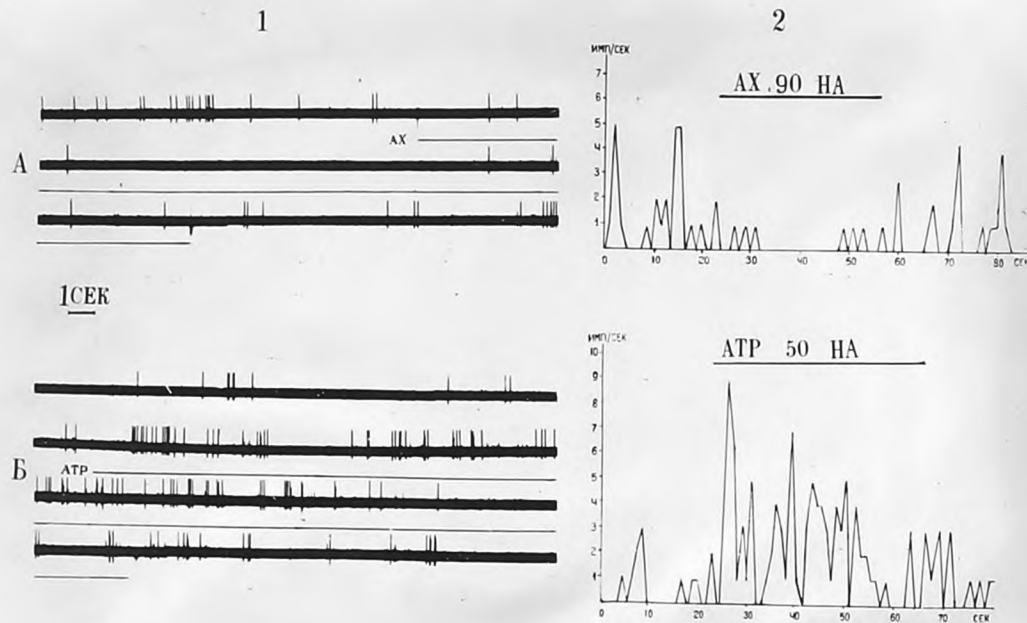


Рис. 11. Влияние на активность нейрона МК последовательных микроаппликаций АХ и АТР. А - уменьшение частоты разрядов нейрона под влиянием АХ, Б - увеличение частоты разрядов под влиянием АТР. Время аппликации веществ на осциллограммах и графиках обозначено горизонтальной чертой.

При последовательной аппликации на один и тот же нейрон АХ и АТР были получены следующие результаты. Из 12 нейронов, частота разрядов которых возрастала при применении АХ, у 6 она достоверно уменьшалась под влиянием АТР, у 6 — не изменилась.

Подведение АТР к клетке, частота разрядов которой понижалась под влиянием АХ, вызвало облегчение ее активности.

Из 13 клеток, на которые АХ не действовал, активность 10 не изменялась и при микроэлектрофоретической аппликации АТР, 1 — тормозилась и 2 — облегчалась. Применение АХ через 20–40 сек. после АТР показало, что последний несколько снижает способность холиночувствительных нейронов реагировать на АХ.

Для контроля возбудимости нейронов МК в наших экспериментах применялась микроэлектрофоретическая аппликация ГН. Из 26 исследованных нейронов 22 возбуждались ГН (рис. 13), 4 — не реагировали. Реакции клеток на ГН характеризовались быстрым развитием и малой продолжительностью периодов последствия. Латентные периоды нейронных ответов не превышали 1–3,5 сек, реакции прекращались не позднее 2 секунд после выключения электрофоретического тока. Увеличение частоты нейронных разрядов, наблюдаемое при применении ГН часто превышало увеличение частоты, вызываемое у тех же нейронов АХ, в 1,5–2 раза.

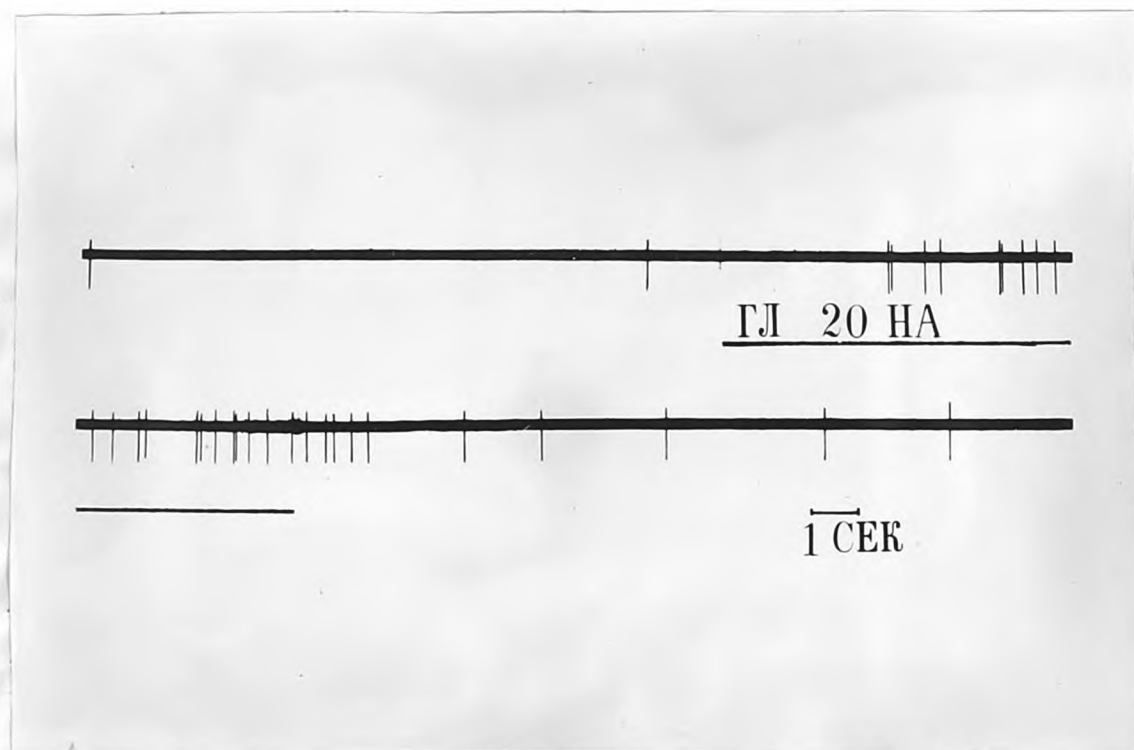


Рис. 13. Действие L-глутамата на активность нейрона МК. Время микроэлектрофоретической аппликации обозначено горизонтальной чертой.

Р Е З Ю М Е

Были проанализированы статистические характеристики фоновой активности 85 нейронов МК. У 32% нейронов зарегистрирована нерегулярная импульсация, у 13% — регулярное следование разрядов, у остальных нейронов обнаружена тенденция к группированию импульсов. Группы спайков обычно возникали на фоне некоррелированных и реже — регулярных разрядов.

Введение в вену мускариновых антихолинэргических веществ амизила и бензацина в 30 случаях из 52 привело к уменьшению частоты разрядов амигдалоидных нейронов, в 6 — к увеличению, в 16 случаях эффект отсутствовал. Системное введение антихолинэстеразного препарата галантамина у 14 из 24 исследованных нейронов вызвало увеличение частоты импульсации, у 2 — снижение, и в 8 опытах изменения не обнаружены. Изменения частоты нейронных разрядов, вызванные антихолинэргическими веществами устранялись при введении в вену галантамина. Антагонизм обнаружен и при обратной последовательности введения этих препаратов.

Внутривенное введение никотинового антихолинэргического препарата ганглерона в 2 случаях из 6 вызвало незначительное увеличение частоты разрядов нейронов. В 4 случаях изменения отсутствовали.

Микроэлектрофоретическое подведение АХ к нейронам МК (55 нейронов) вызвало увеличение частоты разрядов 22, уменьшение — 5 у 28 клеток частота импульсации не изменилась.

26 нейронов были исследованы при последовательном подведении через микроэлектрод АХ и АТ. Из них 6 обнаружило реакции только на АХ, 3 — только на АТ и 7 — на оба препарата. 10 нейронов не реагировали ни на АХ, ни на АТ. Реакции одного и того же нейрона на АХ и АТ во всех случаях имели противоположный знак.

ГЛАВА 4

ГИППОКАМПО-МИНДАЛЕВИДНЫЕ ВП И ВЫЗВАННАЯ АКТИВНОСТЬ НЕЙРОНОВ МК ПРИ БЛОКАДЕ ЦЕНТРАЛЬНЫХ ХОЛИНОРЕАКТИВНЫХ СТРУКТУР

Задачей данной части нашего исследования являлось изучение участия холинергических структур в генезе ответных реакций МК на раздражение гиппокампа. Для изучения этого вопроса были применены метод вызванных потенциалов и метод регистрации ответов одиночных нейронов на предъявляемое раздражение.

Влияние блокады
центральных холиноэргических
структур на гиппокампо-
миндалевидные ВП

При раздражении фимбрии и прилежащих отделов промежуточного гиппокампа (I2-I6 в, 0,5 мсек, 1 имп/сек) в базолатеральной области МК регистрировались ВП с латентным периодом 7-10 мсек и амплитудой 100-250 мкВ. Ответы на раздражение гиппокампа могли состоять как только из положительно-отрицательного колебания, так и осложняться более поздними дополнительными волнами.

Введение в вену антихолинергического вещества амизила 2 мг/кг в 20 экспериментах вызывало изменения гиппокампо-миндалевидных ВП, которые выражались в увеличении амплитуды и длительности электроотрицательного колебания (рис. 14). Во многих случаях введение амизила также несколько улучшало выраженность поздних компонентов ВП. Параллелизм в изменении отрицательного

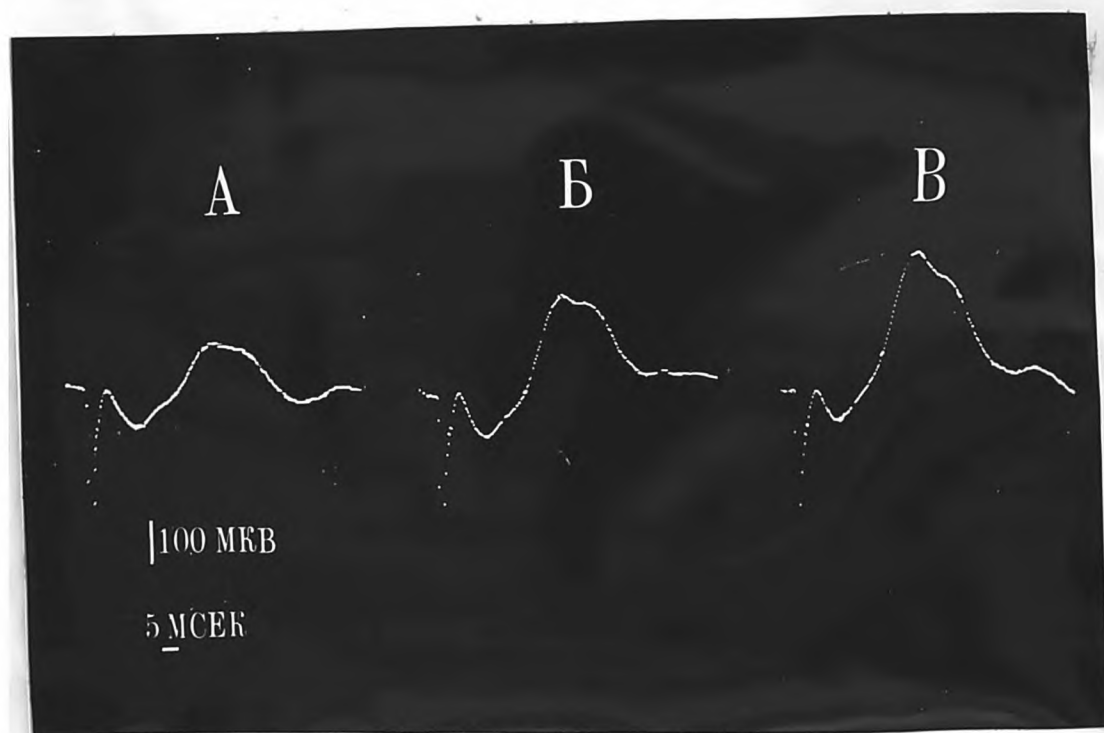


Рис. 14. Изменения гиппокампо-миндалевидного ВН при внутри-структурном и внутривенном введении амизила.

1 - до введения; 2 - 15 мин от введения 80 мкг амизила в МК; 3 - 20 мин после последующего введения амизила 2 мг/кг в вену.

и положительного колебаний ВП отсутствовал. Наряду с увеличением амплитуды отрицательной фазы в одних опытах можно было видеть некоторое уменьшение, в других — увеличение или неизменность начального положительного отклонения. Длительность электроположительной фазы и латентный период ВП не претерпевали значительных изменений при блокировании центральных холинореактивных структур амизилом. Максимальное увеличение отрицательной фазы ВП наблюдалось на 6–12 мин после введения амизила и составляло 30–100% от исходной величины. Длительность изменений превышала время регистрации (от 30 до 60 мин).

В 17 опытах были исследованы гиппокампо-миндалевидные ВП при системном применении антихолинэргического соединения атропина (рис. 15). В II опытах наблюдались изменения, подобные отмечавшимся при введении амизила, в I — уменьшение амплитуды ВП и в I случае эффект отсутствовал. В отличие от амизила максимальное изменение отрицательной фазы ВП наблюдалось лишь к 30 мин после внутривенного введения атропина. Более медленное развитие эффекта атропина, вероятно, объясняется замедленным взаимодействием его с холинорецептором (Михельсон, Зеймаль, 1970).

В четырех экспериментах введение атропина приводило к значительным изменениям морфологии ВП, который приобретал вид сложного многофазного колебания (рис. 16). Подобная перестройка гиппокампо-миндалевидных ВП описана Steriade (1964) при увеличении частоты раздражения гиппокампа до 3–10 имп/сек в отсутствии фармакологического воздействия и отражает раннюю стадию развития электрографической судорожной активности.

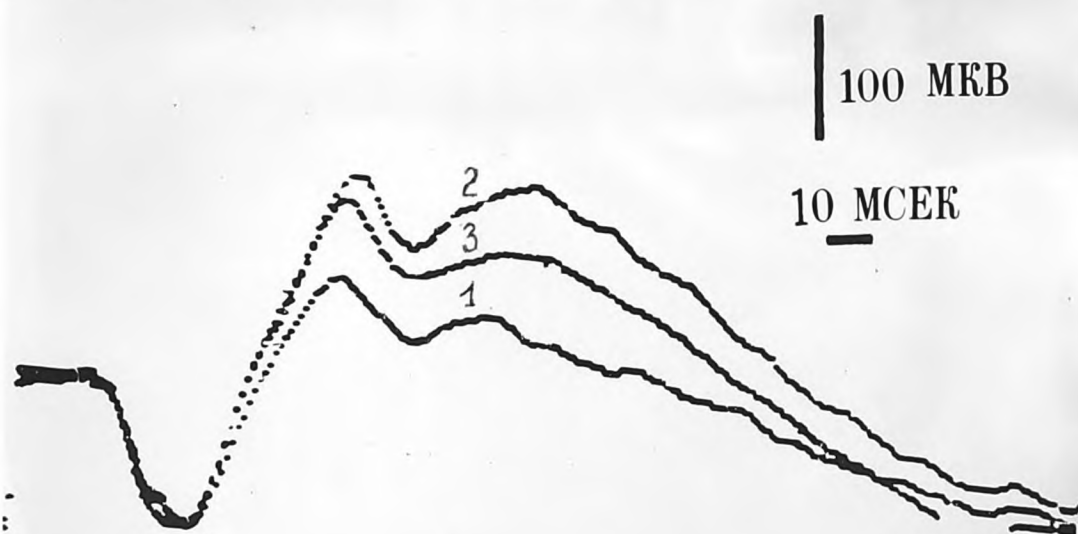


Рис. 15. Влияние последовательного введения в вену атропина и галантамина на ответы МК, вызванные раздражением гиппокампа. 1 — до введения; 2 — через 29 мин после введения 3 мг/кг атропина в вену; 3 — через 10 мин после внутривенного введения 5 мг/кг галантамина.

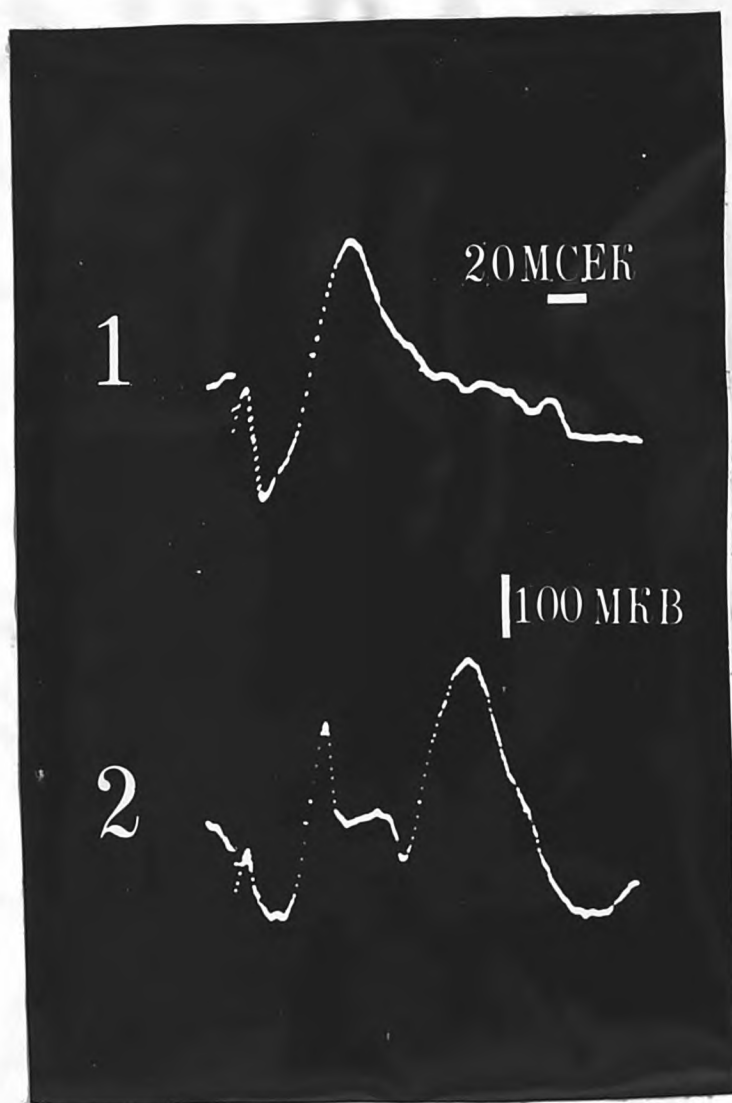


Рис. 16. Изменение конфигурации гиппокампо-миндалевидного ВП после внутривенного введения атропина.
1 - до введения; 2 - через 14 мин после введения 3 мг/кг атропина в вену.

Для исследования роли холинчувствительных структур МК в генезе гиппокампо-миндалевидных ВП в 17 опытах мы вводили амизил или атропин через канюлю непосредственно в изучаемое образование. Локальное введение антихолинэргических соединений (80-100 мкг) в базолатеральный комплекс ядер миндалины в 14 случаях из 17 вызывало увеличение зарегистрированных в этой области ВП на 20-60% от исходной величины, в 3 случаях изменений не обнаружено. Максимум действия препаратов при таком способе применения наблюдался на 5-15 мин. Амплитуда, близкая к максимальной, сохранялась при последующей регистрации, которая продолжалась 30-40 мин. Как и в случае внутривенного введения, возрастание амплитуды электроотрицательной фазы ВП сопровождалось увеличением ее длительности (рис. 14). Эффекты внутривенного введения антихолинэргических соединений не были следствием механического раздражения области инъекции, так как при контрольных введениях в МК соответствующего объема физиологического раствора ВП не менялись. О специфическом действии амизила и атропина в случаях локального применения говорит также факт однонаправленности изменений ВП при различных способах применения этих веществ. Если внутривенное введение амизила или атропина предшествовало внутривенному, то последнее усиливало эффект локального введения, приводя к еще большему возрастанию амплитуды отрицательной фазы ВП.

Применение антихолинэстеразного соединения галантамина на фоне выраженных изменений ВП, вызванных амизилом или атропином, частично или полностью снимало эффект антихолинэргических веществ, что выражалось в уменьшении амплитуды и длительности

отрицательной фазы ВП (рис. 15). Максимум действия галантами-
на наблюдался уже со 2-3 мин после введения препарата в вену.

Вызванная активность
нейронов МК

Были исследованы реакции
227 нейронов МК на прямое элек-
трическое раздражение гиппокампа

двух или трехсекундным залпом импульсов (0,5-6 вольт, 0,5 мсек,
200 имп/сек). Из них на стимуляцию отвечало 136 (60%) нейронов.
При этом 83 нейрона (37%) тормозилось, а 53 (23%) - увеличива-
ли частоту.

Тормозное влияние гиппокампа выражалось в урежении или
полном подавлении активности исследуемых нейронов (рис. 17, А, Б).
В некоторых случаях торможение было кратковременным, и восста-
новление фоновой активности происходило еще до окончания сти-
муляции, в других - прекращение реакции наблюдалось сразу по-
сле окончания раздражения или после непродолжительной фазы по-
следействия, в течение которой частота разрядов оставалась по-
ниженной или повышалась.

Облегчающее влияние высокочастотной стимуляции выражалось
в увеличении частоты разрядов нейронов. Облегчение наблюдалось
в течение всего периода стимуляции (рис. 17В) или было кратко-
временным (рис. 17Г). Восстановление активности, как правило,
происходило после окончания стимуляции.

Длительность латентных периодов ответов колебалась в боль-
ших пределах от 20 до 300 мсек. Однако, как видно из постсти-
мульных гистограм (рис. 18, 19), в большинстве случаев реакция
начиналась в первые 200 мсек после начала высокочастотного
раздражения.

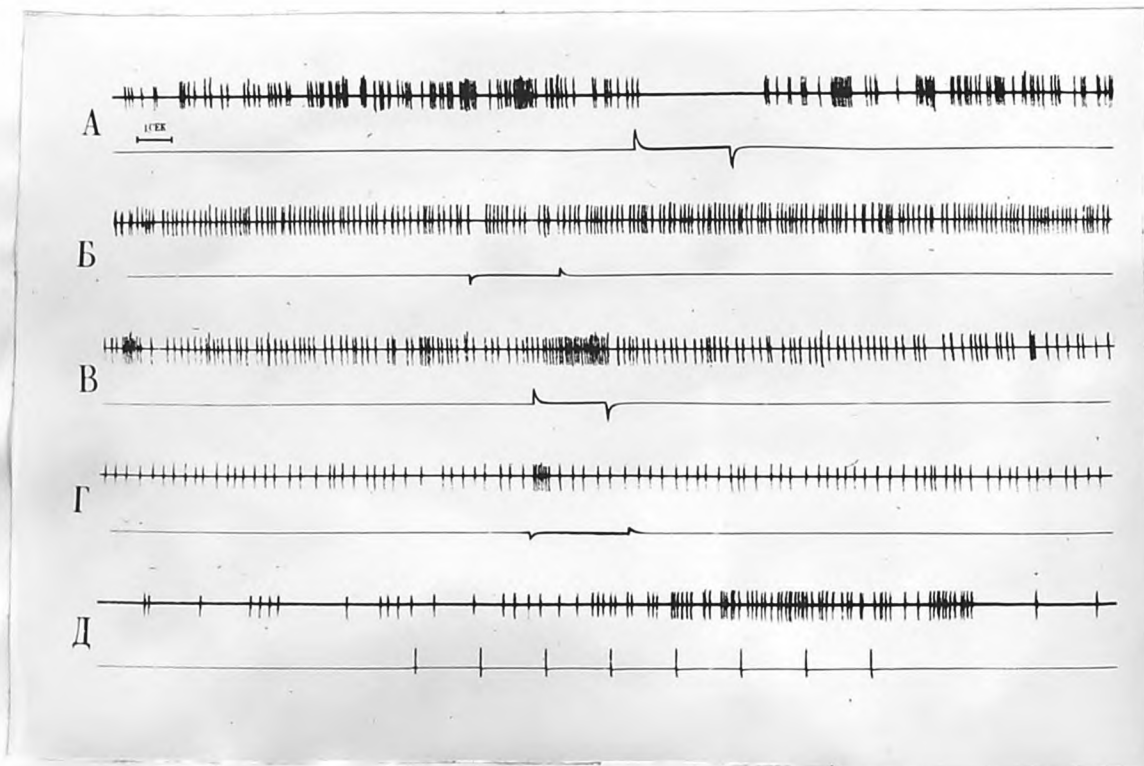


Рис. 17. Ответы амигдалоидных нейронов на электрическое раздражение гиппокампа. Сверху вниз: импульсы генератора, синхронные разрядам нейрона; отметка раздражения. А, Б, В, Г - ответы на высокочастотное, Д - на низкочастотное раздражение.

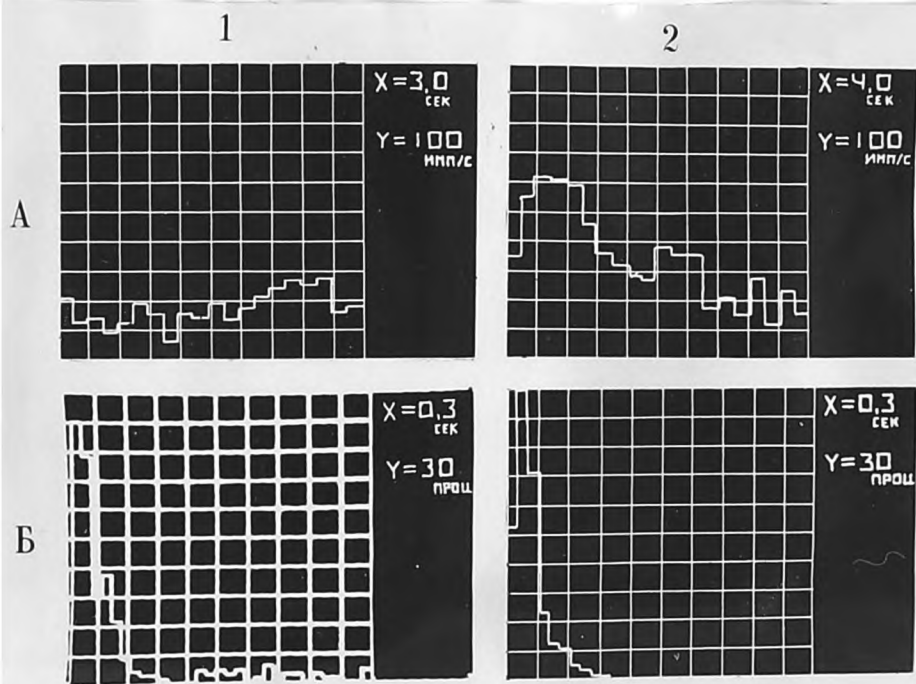


Рис. 18. Постстимульные (А) и дифференциальные (Б) гистограммы ответов нейронов МК на высокочастотную стимуляцию гиппокампа. 1 — до стимуляции; 2 — во время и после стимуляции. Длительность стимуляции 3 сек.

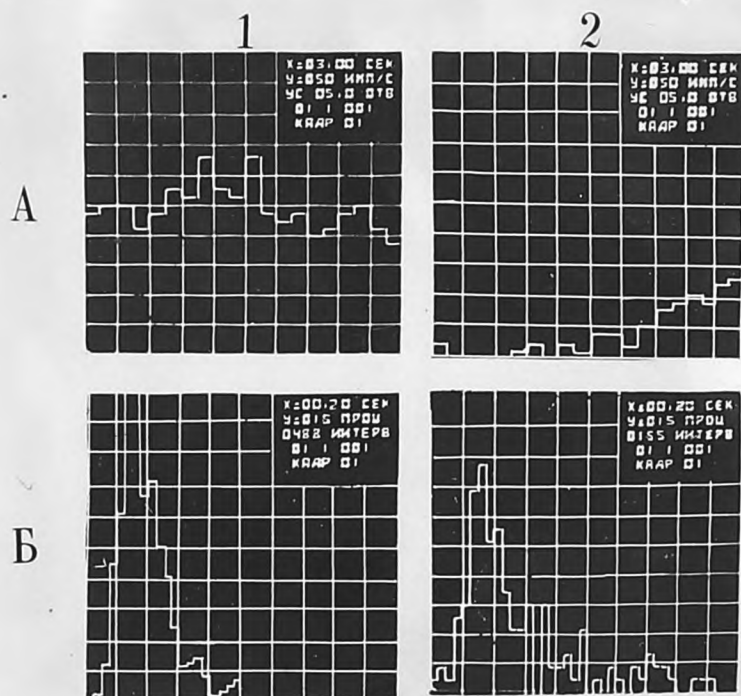


Рис. 19. Постстимульные (А) и дифференциальные (Б) гистограммы ответов нейрона МК на высокочастотное раздражение гиппокампа. 1 — до раздражения; 2 — во время и после раздражения. Длительность раздражения 2 сек.

Для исследованных нейронов было характерно сохранение моды распределения межимпульсных интервалов во время действия раздражения. Как видно из рис. 18, 19, положение максимума дифференциальной гистограммы остается почти неизменным даже в тех случаях, когда реакция нейрона на раздражение, выявляемая на постстимульной гистограмме, охватывает большую часть времени стимуляции. Однако, в единичных случаях ответы нейронов на высокочастотное раздражение сопровождались сдвигом моды.

При сопоставлении реакций нейронов на раздражение с характером их фоновой активности было выявлено, что нейроны с различными характеристиками фоновой активности могут одинаковым образом реагировать на стимуляцию. Наряду с этим в одном опыте при неизменном положении раздражающего электрода стимуляция оказывала тормозное действие на одни и возбуждающее на другие нейроны МК.

Выраженность ответных реакций амигдалоидных нейронов в некоторой степени зависела от интенсивности и частоты повторения стимуляций. Следует отметить, что во избежание длительных сдвигов нейронной активности и развития электрографических судорог раздражение гиппокампа проводилось не чаще одного раза за 1-2 минуты и амплитуда стимуляции не превышала 6 вольт. Увеличение силы электрического раздражения улучшало ответы нейронов, делая их более четкими. Реакция части нейронов не менялась от стимуляции к стимуляции, тогда как у других мы наблюдали ослабление или исчезновение ответов при применении повторных раздражений.

При высокочастотном раздражении гиппокампа в ряде опытов наблюдалась ЭЭГ активация, которая прекращалась с выключением

раздражения. В связи с возникшим предположением о вовлечении в реакцию мезенцефалической ретикулярной формации было интересно сравнить ответы нейронов МК на высокочастотную стимуляцию гиппокампа и конечности, так как в последнем случае происходит сенсорное включение ретикулярной формации.

Высокочастотное раздражение конечности, как и раздражение гиппокампа, приводило к появлению ЭЭГ-десинхронизации, которая однако не ограничивалась рамками раздражения. Нейронные реакции на раздражение лапы имели в большинстве случаев более длительное последствие, чем при стимуляции гиппокампа (рис. 20). Результаты исследования ответов нейронов на высокочастотное раздражение лапы и гиппокампа представлены в таблице 2.

Вид применявшегося раздражения	Высокочастотное раздражение гиппокампа			
	Тип ответа нейрона	0	↑	↓
Высокочастотное раздражение конечности	0	13	1	0
	↑	7	7	1
	↓	2	3	5

Обозначения: 0 — отсутствие реакции; ↓ — снижение частоты;
↑ — увеличение частоты.

Влияние низкочастотной (1-6 вольт, 0,5 мсек, 0,5-8 имп/сек) стимуляции гиппокампа изучено для 75 нейронов МК. В отличие от высокочастотного раздражения, эффектом которого в большинстве случаев являлось торможение фоновой активности, при низкочастотной стимуляции наблюдалось только облегчение активности исследу-

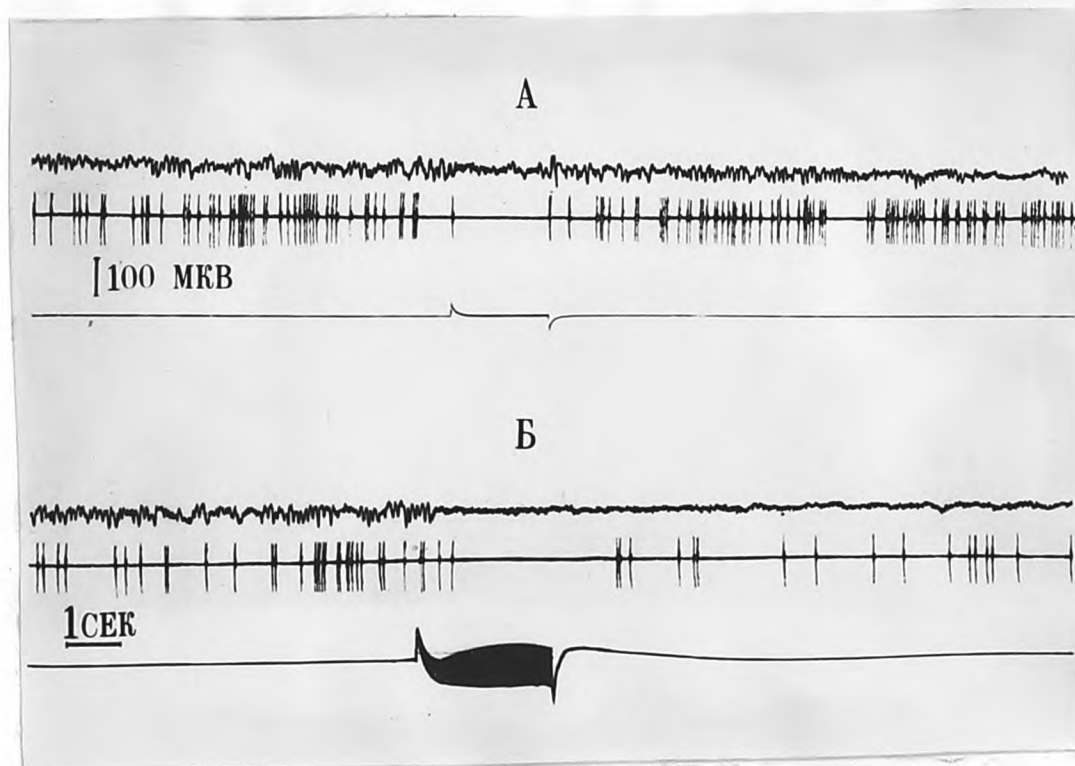


Рис. 20. Ответы нейрона МК на высокочастотное раздражение гиппокампа (А) и конечности (Б). Сверху вниз: ЭЭГ лобной области коры; импульсы генератора; синхронные разрядам нейрона; отметка раздражения.

дующих нейронов. Ответы обнаружены у 32 (42,6%) нейронов из 75. Реакция наступала после подачи нескольких импульсов раздражения и выражалась в общем сдвиге частоты разрядов в сторону увеличения (рис. 17). Только в 2-х случаях были зарегистрированы разряды нейронов на каждый импульс раздражения. После прекращения стимуляции в части опытов этой серии наблюдался период последствия, в течение которого сохранялось облегчение активности.

Влияние блокирования
центральных холинореактивных
структур на вызванную активность
нейронов МК

Как было отмечено,
угнетение холинергических
структур мозга модифицирует
гиппокампо-миндалевидные ВП.

Представлялось интересным изучить изменения ответов отдельных нейронов на раздражение гиппокампа при блокировании центральных холинореактивных структур.

Введение в вену антихолинергического вещества амизила в дозе 2 мг/кг в 16 случаях из 17 устраняло торможение фоновой ритмики нейронов МК, вызванное высокочастотным раздражением гиппокампа. Необходимо отметить более медленное развитие эффектов амизила в отношении гиппокампального торможения по сравнению с изменениями нейронной ритмики и ЭЭГ. Изменения ЭЭГ и скорости следования нейронных потенциалов действия наблюдались уже со 2-4 минут после введения амизила, тогда как угнетение гиппокампального торможения часто было выраженным только начиная с 5-6 мин.

Постстимульные гистограммы, представленные на рис. 21 хорошо иллюстрируют случай угнетения амизилом тормозного ответа

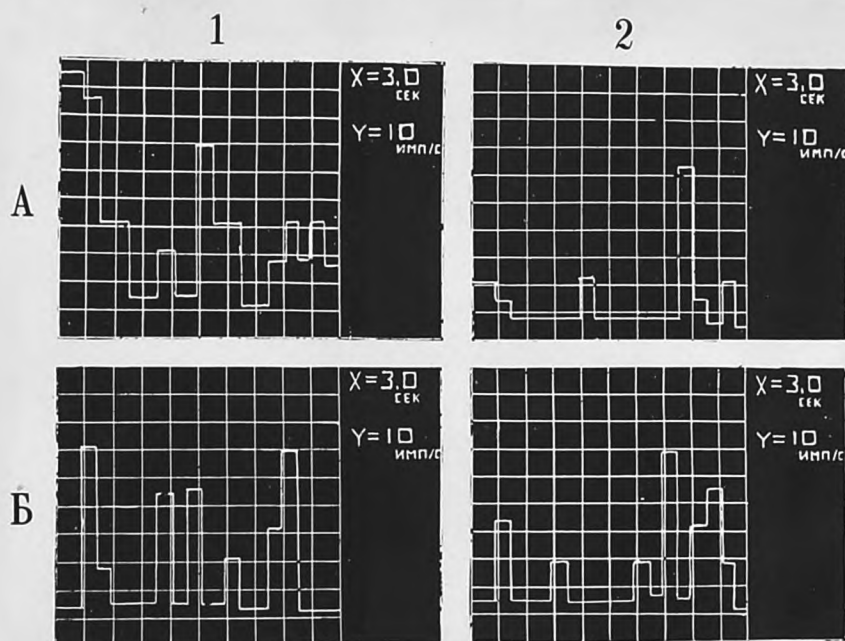


Рис. 21. Снятие амизилом тормозного эффекта высокочастотного раздражения гиппокампа.

1 - постстимульные гистограммы до стимуляции;

2 - во время стимуляции. А - исходный фон;

Б - после внутривенного введения амизила.

нейрона МК при раздражении гиппокампа. Гистограмма 1А представляет собой результат частотного усреднения по 5-ти отрезкам фоновой активности нейрона до нанесения стимулов. Постстимульная гистограмма 2А получена в результате усреднения 5-ти ответов на раздражение гиппокампа и демонстрирует торможение нейронных разрядов в период стимуляции ($P < 0,05$). Как видно из гистограммы 1Б, полученной тем же способом, что и гистограмма 1А, после введения амизила частота разрядов нейрона несколько снизилась. Торможение нейронной активности при высокочастотной стимуляции гиппокампа на этом фоне отсутствует ($P > 0,05$).

При последовательном применении амизила и антихолинэстеразного препарата галантамина обнаружена обратимость эффекта амизила на гиппокампальное торможение. После введения галантамина вновь регистрировались тормозные реакции на раздражение (рис.22). Восстановление торможения наблюдалось при дозах галантамина от 5 до 10 мг/кг.

Системное введение амизила производилось также в 12 экспериментах, в которых были зарегистрированы нейроны, увеличивающие частоту разрядов во время высокочастотной стимуляции гиппокампа. Ответы в виде облегчения фоновой активности оказались устойчивыми к действию антихолинэргического вещества. В II опытах на фоне выраженных изменений ЭЭГ при угнетении центральных холинореактивных структур амизилом сохранялось облегчение нейронной активности в периоды стимуляции. Наряду со снижением частоты спонтанных разрядов под влиянием амизила могла уменьшаться частота импульсов в ответе и его длительность, однако во всех случаях отличие от фона было достоверным ($P < 0,05$). Описанные нейронные реакции сохранялись после введения амизила в течение

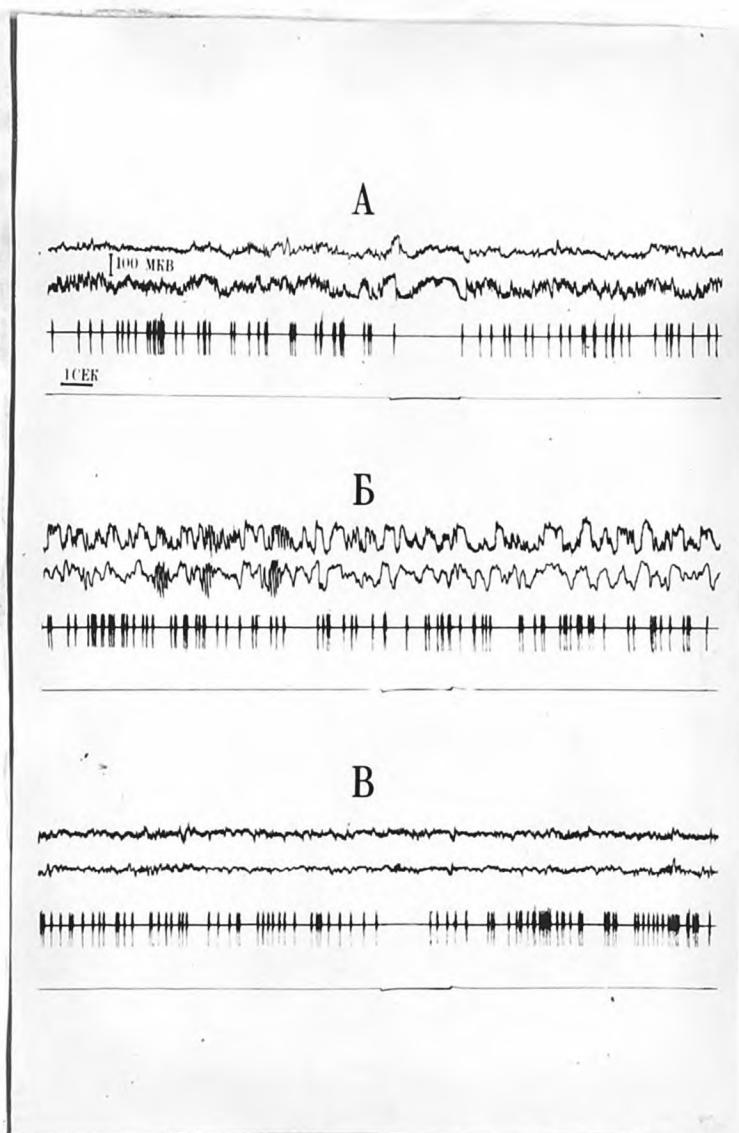


Рис. 22. Ответы нейрона МК на высокочастотное раздражение гиппокампа при последовательном введении амизила и галантамина.

Сверху вниз: ЭЭГ лобной и затылочной областей коры; импульсы внешнего генератора, синхронные разрядам нейрона; отклика высокочастотного раздражения. А - до введения; Б - через 6 мин после введения в вену 2 мг/кг амизила; В - 8 мин после введения в вену 6 мг/кг галантамина.

всего времени регистрации, которая обычно продолжалась до 30 мин. На рис. 23 представлены отдельные ответы нейрона, дающего залп разрядов на раздражение до и после введения амизила. Постстимульные гистограммы рис. 24 представляют результат усреднения нескольких подобных ответов также до (А) и после (Б) применения амизила.

Устранение изменений фоновой электрической активности МК, вызванных введением амизила, последующей инъекцией галантамина не влияло на гиппокампальное облегчение нейронных разрядов. Отмечен один случай, когда после применения амизила перестало регистрироваться облегчение разрядов клетки при нанесении раздражения. Блокада холинореактивных систем мозга привела в этом случае к значительному увеличению частоты фоновой импульсации нейрона.

В нескольких экспериментах нами было исследовано влияние блокирования холинореактивных структур мозга на ответы, вызванные низкочастотной стимуляцией гиппокампа. После инъекции амизила у этих нейронов наблюдалось сохранение характера предыдущего ответа (рис. 25).

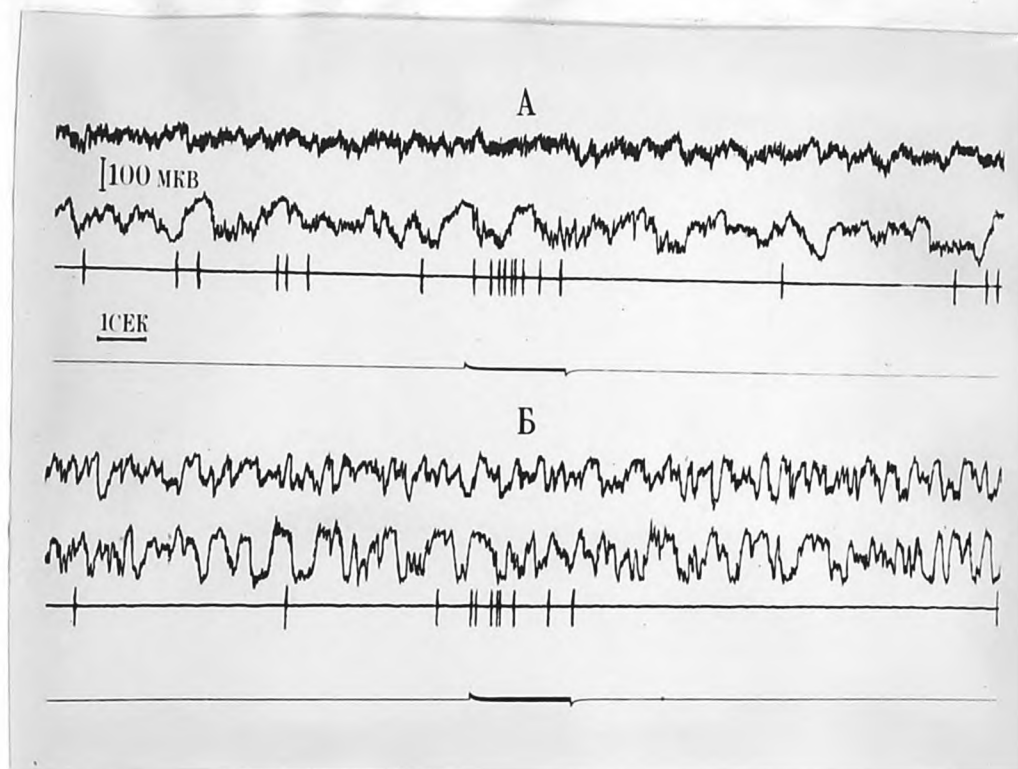


Рис. 23. Сохранение гиппокампального облегчения разрядов нейрона МК при действии анизила.

Сверху вниз: ЭЭГ; импульсы внешнего генератора, синхронные разрядам клетки; отметка высокочастотного раздражения. А - до введения; Б - 8 мин после введения в вену 2 мг/кг анизила.

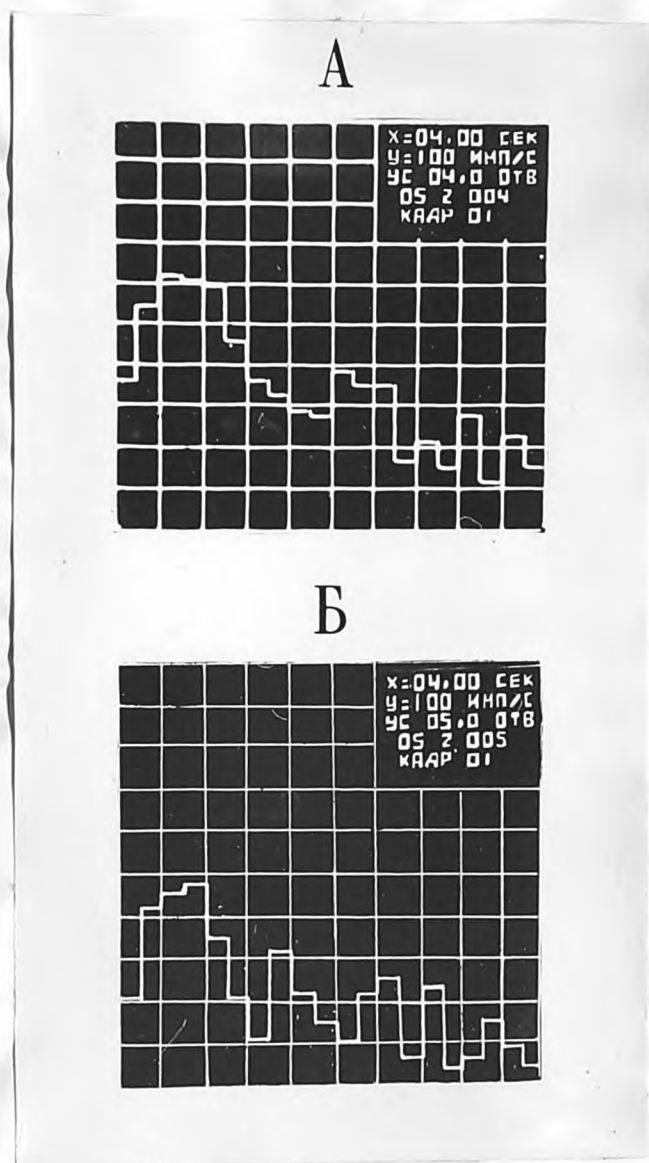


Рис. 24. Постстимульные распределения разрядов нейрона МК.
А - до введения; Б - после введения в вену
2 мг/кг амизила.

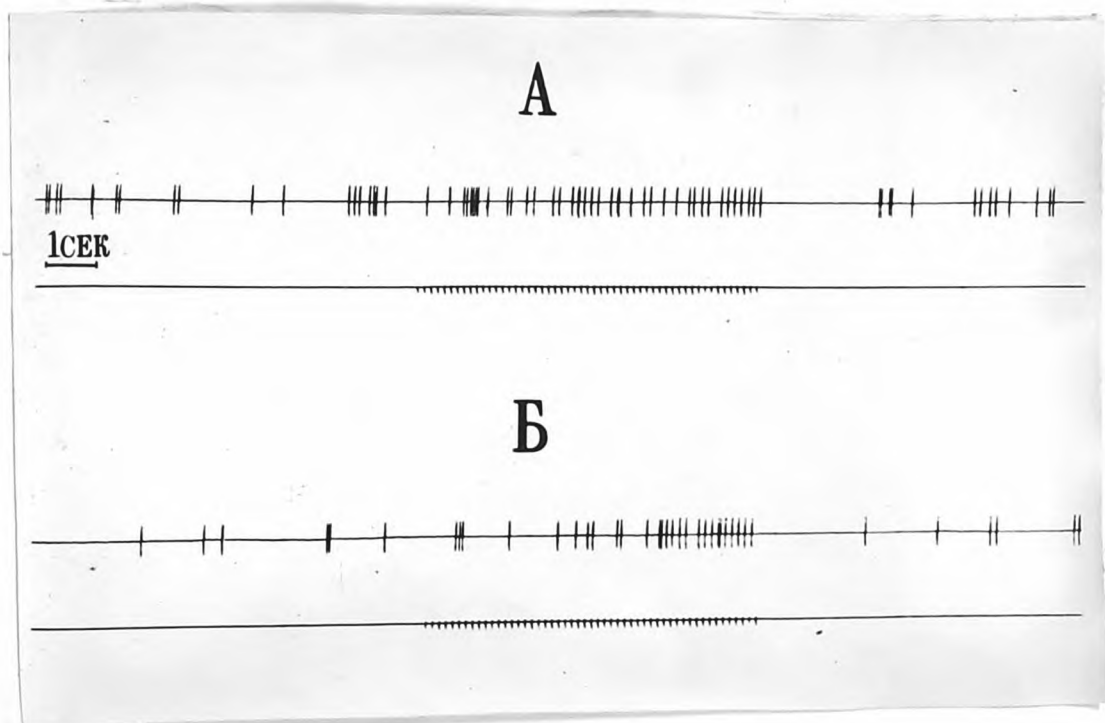


Рис. 25. Сохранение ответа нейрона МК на низкочастотное раздражение гиппокампа при действии амизила.
Сверху вниз: импульсы генератора, синхронные разрядам нейронов, отметка раздражения.
А - исходный фон,
Б - 7 мин. от внутривенного введения 2 мг/кг амизила.

Р Е З Ю М Е

Высокочастотное раздражение гиппокампа вызывало реакции 60% из 227 исследованных нейронов, при этом 37% нейронов тормозились, а 23% — увеличивали частоту разрядов. Ответы нейронов на высокочастотное раздражение гиппокампа и контралатеральной конечности в значительной степени совпадали. При низкочастотном раздражении гиппокампа у 42,6% нейронов МК обнаружены реакции в виде увеличения частоты.

Фармакологическое изучение гиппокампо-миндалевидных ВП и нейронных реакций на раздражение гиппокампа показало, что системное и локальное, в МК, введение антихолинэргических веществ амизила и атропина приводит к увеличению амплитуды и длительности отрицательной фазы гиппокампо-миндалевидного ВП. На фоне блокады центральных холинореактивных структур устраняется торможение нейронных разрядов в ответ на высокочастотное раздражение гиппокампа.

Торможение, заблокированное введением амизила, может быть восстановлено последующим введением в вену антихолинэстеразного препарата галантамина. Увеличение частоты нейронных разрядов, вызванное высокочастотным раздражением гиппокампа оказалось устойчивым к действию амизила.

Г Л А В А V

О Б С У Ж Д Е Н И Е Р Е З У Л Ь Т А Т О В

Часть нашей работы была направлена на изучение фоновой активности амигдалоидных нейронов и холинергических механизмов, участвующих в ее регуляции.

Согласно полученным результатам можно выделить 4 типа нейронов МК, отличающихся статистическими характеристиками фоновой активности. Это нейроны с хаотической импульсацией, регулярным следованием разрядов, активностью смешанного типа и пачечной активностью. По данным ряда авторов (Machne, Segundo, 1956; Sawa, Delgado, 1963) для большинства нейронов МК характерно нерегулярное следование разрядов. Наши результаты хорошо согласуются с этими данными, если объединить в одну группу нейроны с нерегулярной импульсацией и активностью смешанного типа. Последний тип активности обычно представляет собой суперпозицию групповых и некоррелированных разрядов и может быть выделен среди нейронов с нерегулярной активностью благодаря анализу статистической зависимости смежных интервалов, который в указанных выше работах не проводился. Смешанный тип активности был представлен в нашем исследовании наибольшим количеством нейронов. Таким образом, хотя пачечная активность отмечена в единичных случаях, тенденция к группированию разрядов выявлена более чем у половины зарегистрированных нейронов.

Микроэлектродными исследованиями показана широкая конвергенция афферентных импульсов различной модальности на отдельных

нейронах МК (Machne, Segundo, 1956; Creutzfeldt et al., 1963; Sawa, Delgado, 1963; O'Keefe, Bouma, 1969). Случайная суммация во времени сигналов, притекающих к полисенсорным нейронам, по-видимому, и отражается в хаотическом следовании их разрядов. Однако выходной импульсный поток нейрона определяется не только совокупностью входных сигналов, но и свойствами самой клетки. Так, группирование разрядов, зарегистрированное у части нейронов МК, развивается, как показано внутриклеточными исследованиями (Santini, Pappas, 1969), на основе следовой деполяризации, сопровождающей потенциалы действия.

Можно было ожидать, что нейроны с различными характеристиками фоновой активности покажут неодинаковую чувствительность к тестируемым холинергическим агентам, но такая связь не была обнаружена. Наши эксперименты показали, что при внутривенном введении холинергических веществ происходит четкое изменение частоты разрядов большинства амигдалоидных нейронов. Эффекты применявшихся веществ были обусловлены их действием на центральные холинорецепторы. Метацин, антихолинергическое соединение, не проникающее через гематоэнцефалический барьер (Машковский, Либерман, 1959) не оказывал влияния на частоту нейронных разрядов и, блокируя периферические эффекты галантамина, не влиял на вызываемые им изменения нейронной активности. В противоположность этому антихолинергические вещества амизил и бензацин приводили к стойким изменениям нейронной активности и проявляли отчетливый антагонизм в отношении центральных эффектов галантамина. Последний факт, а также более выраженные изменения нейронной активности при введении мускариновых антихолинергических веществ амизила и бензацина по сравнению с эффектами никотино-

вого антихолинергического препарата ганглерона, свидетельствуют о преобладающей роли мускариновых холинергических структур в регуляции фоновой ритмики амигдалоидных нейронов.

Исследование статистических характеристик фоновой активности до и после применения холинергических веществ выявило, что в большинстве случаев мода распределения межимпульсных интервалов существенно не сдвигается даже при значительном изменении частоты нейронной импульсации. Подобный факт был получен Толкуновым (1968) при исследовании активности нейронов ретикулярной формации и хвостатого ядра. По его мнению устойчивость распределения межимпульсных интервалов является характерным признаком нейронов неспецифических образований мозга. Наши результаты в определенной мере согласуются с этой точкой зрения.

Заслуживает внимания и тот факт, что при общей тенденции к увеличению частоты нейронной импульсации после введения галантамина и уменьшению после применения амирила или бензацина в МК обнаружены клетки, которые в первом случае реагировали уменьшением, а во втором — увеличением частоты разрядов. Таким образом конечный эффект холинергических веществ определяется балансом угнетения и облегчения частоты разрядов отдельных амигдалоидных нейронов.

При анализе результатов системного применения фармакологических веществ неизбежно возникает вопрос, отражает ли изменение частоты разрядов нейронов их собственную чувствительность к применяемым препаратам?

Данные литературы (Алликметс с соавт., 1968; Russel et al., 1968; Delgado, De Feudlis, 1969) и результаты наших эксперимен-

тов с введением антихолинергических веществ через канюлю в МК дают указание на возможность их действия непосредственно на амигдалоидные нейроны. Для того, чтобы получить прямое доказательство холиночувствительности амигдалоидных нейронов и выявить конкретные формы нейронных реакций на холинергические агенты, был применен метод микроэлектрофоретической аппликации. Обнаружено, что подведение ацетилхолина через микроэлектрод вызывает реакции 49% нейронов МК. Этот процент выше, чем полученный на наркотизированных кошках (Straughan, Legge, 1965). Исследования ряда авторов (Krnjević, Phillis¹, 1963a,b; McCance, Phillis, 1964; Bloom et al., 1965; Salmoiraghi, Stefanis, 1965), показавших, что анестезия приводит к снижению в различных образованиях мозга числа клеток, способных реагировать на подводимый через микроэлектрод ацетилхолин, позволяют рассматривать применение анестезии в опытах Straughan и Legge в качестве одного из факторов, обуславливающих описанные различия. Возможно, имеет значение и то, что в рассматриваемой работе популяция исследуемых нейронов включала не только спонтанно активные клетки, но и нейроны, активность которых была вызвана L-глютаматом. Последний может изменять характер ответов нейронов на тестируемые фармакологические агенты (Salmoiraghi, Stefanis, 1965).

Сопоставление результатов внутривенного введения холинергических веществ, при котором изменялась активность 66-69% нейронов МК (для разных веществ), и микроэлектрофоретической аппликации ацетилхолина позволяет заключить, что, хотя реакции части нейронов при системном введении веществ, по-видимому, обуслов-

лены исключительно изменением афферентных влияний, в большинстве случаев изменение частоты нейронной импульсации происходит при прямом действии холинергических веществ на исследуемые нейроны.

Характерно, что, как и внутривенное введение галантамина, аппликация ацетилхолина через микроэлектрод вызывала наряду с увеличением частоты торможение разрядов некоторых амигдалоидных нейронов. Проводившееся в опытах тестирование действия токов позволяет исключить электротонические эффекты. РН применявшихся растворов также была за пределами значений, которые влияют ($\text{pH} \leq 2$) на активность нейронов (Curtis et al., 1959). Угнетение нейронной активности происходило без начального облегчения и без уменьшения амплитуды спайков, что свидетельствует против предположения о депрессии клеточной активности вследствие сверхкритической деполяризации мембраны или инактивации механизмов генерации спайков (Weight, Salmoiraghi, 1966).

Таким образом, в соответствии с существующей в литературе точкой зрения (Salmoiraghi, 1964; Steiner, 1968 и др.) тормозный эффект АХ в наших экспериментах являлся результатом прямого (синаптического или несинаптического) действия на мембрану исследуемого нейрона или опосредованного действия за счет возбуждения близлежащих тормозных нейронов.

Представляет интерес вопрос о природе холинорецепции амигдалоидных нейронов. В связи с этим мы провели сравнение эффектов микроаппликации ацетилхолина и атропина к одному и тому же нейрону. Известно (Krnjević, 1964), что помимо антихолинергического действия, атропин обладает свойствами анестетика и может вызывать неспецифическое угнетение активности нейронов. Однако

в наших экспериментах аппликация атропина к нейронам, не дававшим ответов на ацетилхолин, выявила изменение частоты разрядов только у 3 клеток из 13, при этом в 2 случаях было отмечено не снижение, а увеличение частоты разрядов. Эти данные свидетельствуют против неспецифического действия применявшихся доз атропина на амигдалоидные нейроны. В то же время подведение атропина к холиночувствительным нейронам вызывало реакции 7 из 13 клеток. Эффекты атропина были обратны действию ацетилхолина как в случаях облегчения, так и в случае угнетения ацетилхолином импульсной активности нейронов.

Полученные результаты позволяют сделать заключение о наличии в МК нейронов, обладающих мускариновой рецепцией, что согласуется с данными Groszmann (1964), Straughan, Legge (1965). Первый системным применением атропина блокировал эффекты, вызванные введением ацетилхолина через канюлю в МК, вторые наблюдали увеличение частоты разрядов амигдалоидных нейронов как при электрофоретической аппликации ацетилхолина, так и ацетил- β -метилхолина, обладающего только мускариновым действием.

В наших опытах для ответов нейронов МК на ацетилхолин было характерно медленное развитие реакций и их устойчивость после выключения электрофоретического тока, то есть эти ответы были подобны реакциям клеток большинства других образований головного мозга (Krnjević, Phillis, 1963b; Salmoiraghi, Steiner, 1963; Bradley et al., 1966; McLennan, York, 1966 и др.) и резко отличались от быстрых эффектов, наблюдаемых при подведении ацетилхолина к спинальным клеткам Реншоу (Curtis, Eccles, 1958; Curtis, 1965).

Не исключено, что частота разрядов нейронов МК могла изменяться в результате действия ацетилхолина на несинаптические участки клеточной мембраны, как это показано для гигантских нейронов брюхоногих моллюсков (Tauc, Gerschenfeld, 1962; Frank, Tauc, 1963). Однако, существуют данные в пользу наличия в МК холинергических синапсов. Так, в МК обнаружена высокая концентрация ацетилхолина (Domino et al., 1967; Dren, Domino, 1968) и ферментов, обеспечивающих его обмен (Hebb, Silver, 1956; Shute, Lewis, 1963; Girgis, 1968). В недавних исследованиях Хайроша с соавторами (1969) продемонстрирована преимущественная локализация ацетилхолинэстеразы в областях аксодендритных синапсов МК. Гистохимическими исследованиями выявлены холинергические терминалы, иннервирующие МК. Содержащие ацетилхолинэстеразу волокна идут к МК от латеральной преоптической, передней амигдалоидной областей и межучного ядра *stria terminalis* (Shute, Lewis, 1967). Плотность иннервации, получаемой отдельными амигдалоидными ядрами различна. Наиболее мощную холинергическую иннервацию получают ядра базолатеральной группы, которые преимущественно исследовались в наших экспериментах. Приведенные факты свидетельствуют о достаточной обоснованности предположения о связи влияния холинергических веществ с синаптическими процессами в МК и необходимости дальнейших исследований в этом направлении.

По данным Shute и Lewis (1967) холинергические иннервирующие МК терминалы являются ростральным продолжением системы восходящих холинергических волокон, берущей начало в понтоме-зэнцефалической ретикулярной формации. Очевидно, в интактном мозге деятельность холиноцептивных амигдалоидных нейронов тесно связана с восходящей ретикулярной активирующей системой.

В этом случае изменения нейронной активности МК при системном введении холинергических веществ являются следствием их воздействия на всю систему взаимосвязанных холинергических нейронов, расположенных на мезо-, ди- и теленцефалическом уровнях.

Это заключение находит подтверждение в работе Sawa и Delgado (1963), которые в хронических экспериментах наблюдали увеличение частоты разрядов амигдалоидных нейронов при повышении тонуса ретикулярной активирующей системы в условиях перехода от сна к бодрствованию, а также уменьшение частоты нейронных разрядов и их группирование при засыпании животного.

Согласно результатам, полученным в наших опытах и приведенным выше литературным данным можно сделать заключение, что на уровне МК существует холиноцептивный субстрат, взаимодействуя с которым холинергические вещества могут вызывать преобразование фоновой ритмики амигдалоидных нейронов. Вместе с тем активность клеток МК зависит от влияния холинергических веществ на структуры, осуществляющие его афферентацию.

Отметив существенное значение холинореактивных структур в регуляции фоновой ритмики амигдалоидных нейронов, нам представлялось целесообразным определить степень участия этих структур в регуляции отношений между МК и центральным образованием лимбической системы гиппокампом.

Существует мнение, что гиппокамп оказывает тормозное действие на МК (Лишак, 1959; Tuttle, Elliott, 1969). Результаты наших экспериментов указывают на возможность как тормозного, так и возбуждающего влияния гиппокампа на МК. Характер реакций амигдалоидных нейронов зависит от частоты раздражения гиппокампа. Так, при низкочастотной стимуляции наблюдается облегчение ней-

ронной активности. Привлекает внимание тонический характер реакций части нейронов, растягивающийся иногда на несколько секунд после раздражения. Длительное последствие нейронных реакций МК было показано также O'Keefe и Bouma (1969) при применении сенсорных стимулов различной модальности. Свойство МК удерживать следы возбуждения обнаружено при исследовании реакций, вызванных его раздражением. Так, вызванная стимуляцией МК реакция гнева у кошек (Zbrozyna, 1963), поведенческие автоматизмы и амнезия у людей (Feindel, 1961), сохраняются в течение некоторого времени после прекращения раздражения. Наличие большого числа аксонных коллатералей, обеспечивающих взаимодействие клеточных элементов МК (Леонтович, 1968) представляет морфологическую основу для длительного поддержания циклических процессов. Возможно поддержание возбуждения также за счет многочисленных связей, выходящих за пределы МК (см. обзор литературы). Свойство удерживать возбуждение присуще также и гиппокампу.

В отличие от низкочастотного раздражения, стимуляция гиппокампа с частотой 200 имп/сек вызывала реакции как облегчения, так и подавления импульсной активности нейронов МК с преобладанием реакций, выражающихся в угнетении активности амигдалоидных нейронов. При анализе нейронных ответов на высокочастотное раздражение гиппокампа мы обратили внимание на их связь с реакцией ЭЭГ активации. После описания десинхронизации корковых ритмов при раздражении мезенцефалической ретикулярной формации (Moruzzi, Magoun, 1949) реакция активации была получена при раздражении многих других образований мозга (Bremer, Tezzuolo, 1953; Mollica et al., 1953). При этом имеются дан-

ные, что ЭЭГ активация не всегда свидетельствует о включении ретикулярной формации среднего мозга (Kreindler, Steriade, 1964). Однако, по мнению Ваграмми (1966) аналогичность действия холинолитиков на реакцию десинхронизации от раздражения гиппокампа и периферического раздражения свидетельствует, что в осуществлении этих реакций участвует один и тот же механизм — активирующая ретикулярная формация ствола мозга.

Наши наблюдения показали, что из нейронов МК, реагировавших на высокочастотное раздражение как гиппокампа, так и контралатеральной конечности, большая часть отвечала однонаправленно на оба типа раздражения. Высокая степень совпадения указывает на связь нейронных реакций при высокочастотном раздражении гиппокампа с возбуждением восходящей ретикулярной активирующей системы. С морфологической точки зрения проведение через ретикулярную формацию вполне реально в силу существования двусторонних связей гиппокампа с ретикулярной формацией и последней с МК (Nauta, 1960 и др.).

Таким образом, эффекты высокочастотной и низкочастотной стимуляции гиппокампа отличаются не только знаком преобладающих нейронных реакций, но, по-видимому, и путями, осуществляющими их реализацию.

При значительном сходстве нейронных и ЭЭГ реакций, возникающих при высокочастотном раздражении гиппокампа и конечности привлекает внимание различная продолжительность ЭЭГ активации в первом и втором случаях. При раздражении гиппокампа ЭЭГ активация в отличие от реакции десинхронизации на периферическое раздражение была непостоянной и длилась только в период стимуляции, что согласуется с данными Ваграмми (1966). Сопо-

ставление нейронных реакций на раздражение гиппокампа и конечности также выявило более длительные периоды последствия во втором случае.

По данным ряда авторов (Adey et al., 1957; Grastyan et al., 1958) гиппокамп оказывает тормозное влияние на ретикулярную формацию. В работе Зислиной с соавторами (1963) показано, что связь гиппокампа с тормозными процессами имеет динамический характер. Тормозная активность возникает при раздражении гиппокампа с частотой 50-70 имп/сек, в то время как применение высокочастотного раздражения (300 имп/сек) приводит к возникновению реакции десинхронизации. Продолжая эту мысль, можно полагать, что после прекращения высокочастотного раздражения гиппокампа вновь наступает активное подавление РФ, вследствие чего реакция активации и в определенной степени реакции амигдалоидных нейронов оказываются ограниченными рамками длительности раздражения.

Нейрохимический анализ гиппокампо-миндалевидных влияний показал, что нейронные ответы, вызванные низкочастотным раздражением гиппокампа сохраняются при угнетении центральных холинергических структур. В этих условиях не происходит также редукция гиппокампо-миндалевидного ВП, напротив, наблюдается его облегчение, которое выражается в увеличении амплитуды и длительности электроотрицательного компонента. Избирательное действие амизила на отрицательную фазу гиппокампо-миндалевидных ВП позволяет предположить различие процессов, проявлением которых являются негативное и позитивное колебания ВП. Теория диполей не может объяснить возникновение фаз рассматриваемого ВП в связи с отсутствием определенной пространственной ориента-

ции клеток МК. Более вероятно, что в генезе гиппокампо-минда-левидных ВП находят отражение начальные тормозные, гиперполя-ризационные и последующие деполяризационные влияния. Для окон-чательного заключения о генезе ВП в МК необходимы специальные микроэлектродные исследования.

Фармакологический анализ дает также дополнительные сведе-ния о нейрохимической организации проекций гиппокампа к МК. Гистохимическими исследованиями (Lewis, Shute, 1967) показано, что эфферентные волокна, выходящие из гиппокампа нехолинергичны. В соответствии с нашими результатами может быть сделан вывод о нехолинергичности всего пути, осуществляющего реализацию опи-санных эффектов гиппокампа.

Чем же вызвано облегчение гиппокампо-миндалевидных ВП?

Известно, что антихолинергические вещества блокируют струк-туры мезо-диенцефального и коркового уровней. Вместе с тем мезенцефалическая ретикулярная формация, задний гипоталамус и кора мозга являются источниками тормозных влияний на МК и гип-покамп (Kreindler, Steriade, 1966; Бородкин, 1967). Их раз-рушение или функциональное выключение приводит к повышению амплитуды ВП в гиппокампе на раздражение МК и снижению порогов судорожных реакций. Тормозная функция указанных структур осу-ществляется с участием холинергических элементов. Так, аппли-кация эзерина на кору эктосильвиевой извилины снижает возбуди-мость гиппокампа и МК (Kreindler, Steriade, 1966). Угнетение ретикулярной формации амизилом, подобно ее отсечению, приводит к повышению возбудимости амигдало-гиппокампальной системы (Бородкин, 1965б, 1967).

Изучение активности нейронов МК в условиях угнетения центральных холинореактивных структур в наших экспериментах показало, что при этом наряду со снижением уровня спонтанной активности части клеток блокируется торможение, вызванное высокочастотным раздражением гиппокампа. Используя приведенные данные, можно предположить, что облегчение гиппокампо-миндалевидных ВП под влиянием антихолинергических веществ происходит в результате блокады угнетающих влияний перечисленных выше структур.

Хотя более значительные изменения гиппокампо-миндалевидных ВП наблюдаются при внутривенном введении амизила и атропина, локальная аппликация этих веществ в МК также приводит к возрастанию отрицательного компонента ВП. Следовательно, тормозные влияния, модулирующие возбудимость гиппокампо-амигдалоидной системы, могут быть заблокированы холинолитиками и на уровне МК.

ВЫВОДЫ

1. Центральные холинореактивные структуры принимают участие в регуляции фоновой активности нейронов миндалевидного комплекса и глутаминно-амигдалоидных взаимоотношений.
2. На основании анализа статистических характеристик выявлены 4 типа фоновой активности нейронов амигдалы: нерегулярный, смешанный, регулярный и пачечный. Для большинства нейронов характерно нерегулярное следование импульсов и активность смешанного типа.
3. При высокочастотном раздражении глутаминна в миндалевидном комплексе наблюдаются ответы в виде торможения (37%) или облегчения (23%) активности отдельных нейронов. Низкочастотная стимуляция глутаминна вызывает увеличение частоты разрядов 42,6% амигдалоидных нейронов.
4. Микроэлектрофоретическое подведение ацетилхолина к отдельным нейронам выявило наличие в миндалевидном комплексе холинореактивных структур, взаимодействуя с которыми ацетилхолин может облегчать активность одних и угнетать - других клеток амигдалы. При системном применении холинэргических веществ изменения нейронной активности обусловлены как непосредственным действием этих веществ на уровне миндалевидного комплекса, так и изменением афферентной импульсации.
5. Угнетение центральных мускариновых холинореактивных структур блокирует торможение разрядов амигдалоидных нейронов, вызванное высокочастотной стимуляцией глутаминна.

6. Нейронные реакции на низкочастотное раздражение гиппокампа при блокировании мускариновых холинореактивных структур мозга сохраняются, а гиппокампо-миндалевидные вызванные потенциалы облегчаются, что свидетельствует об отсутствии мускариновых холинергических синапсов в цепях нейронов, реализующих эти ответы. Эффект облегчения вызванных потенциалов, по-видимому, связан с устранением тормозных влияний, в том числе и на уровне миндалевидного комплекса.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Алексеев В.А., Глушков Н.Н., Львов В.А. Оперативная обработка нейрофизиологических данных с помощью универсальных ЭЦВМ. Вычислит. системы, 1969, 35, 95-105.
2. Алликметс Л. Функциональное значение и фармакология лимбической системы. Ж. невропатол. психиатр., 1964, 64, 8, 1241-1248.
3. Алликметс Л.Х. Поведенческие реакции, вызванные электрической стимуляцией миндалевидного комплекса переднего мозга у кошек. Ж. высш. нервн. деят., 1966, 16, 1082-1091.
4. Алликметс Л.Х., Вахинг В.А., Лапин И.П. Эффекты непосредственного введения медиаторов и препаратов, влияющих на их обмен в миндалину, перегородку и гипоталамус кошки. Ж. высш. нервн. деят., 1968, 18, 6, 1044-1049.
5. Алликметс Л.Х., Дитрих М.Е. Влияние разрушений в лимбической системе на эмоциональные реакции и условные рефлексы у крыс. Ж. высш. нервн. деят., 1965, 15, 86-95.
6. Баклаваджян О.Г. Вегетативная регуляция электрической активности мозга. Л. "Наука", 1967.
7. Банников Г.Н. Действие холинергических веществ на электрическую активность лимбической системы. В сб. Физиология и патология лимбико-ретикулярного комплекса, М., "Наука", 1968, 6-7.
8. Банников Г.Н. Роль заднего гипоталамуса в изменении биоэлектрической активности лимбической системы при действии холинергических веществ. В сб.: Вопросы экологической физио-

логии, биохимии и морфологии. Новосибирск, "Наука", 1970, 97-102.

9. Безруков В.В. О влиянии ацетилхолина на электрическую активность головного мозга животных разного возраста. В сб.: "Вопросы экспериментальной и клинической геронтологии, Киев, 1968, 5-7.
10. Богач П.Г., Тышкевич Б.А. Влияние прямого введения адреналина и ацетилхолина в гипоталамическую область на прием пищи у собак. В сб.: Проблемы физиологии гипоталамуса, вып. 3. Киев, Киевский университет, 1969, 3-14.
11. Богомоллова Е.М. Особенности распространения вызванных потенциалов по коре мозга при раздражении различных структур лимбической системы. В сб.: Электрофизиология центральной нервной системы. Материалы V Всесоюзной конференции, 1966, 39-40.
12. Богомоллова Е. Амигдалоидная область. Ежегодник большой медицинской энциклопедии. М., 1971, 70-83.
13. Бородкин Ю.С. Электрофизиологический анализ влияний центральных холинергиков на структуры промежуточного и переднего мозга. В кн.: Вопросы клинической неврологии и психиатрии, Тарту, 1965а, 107-109.
14. Бородкин Ю.С. Электрофизиологический и фармакологический анализ внутрицентральных отношений между различными структурами лимбической системы и ретикулярной формацией среднего мозга. В сб.: Материалы научной конференции по проблеме физиологии и патологии кортико-висцеральных взаимоотношений и функциональных систем организма, т. I, Иваново, 1965б, 153-157.

15. Бородкин Ю.С. Электроэнцефалографический анализ влияния некоторых нейротропных средств на системы внутрицентральной регуляции и отношения между ними. Докт.дисс., Л. 1967.
16. Бородкин Ю.С. Анализ интрацентральных отношений при стимуляции различных структур головного мозга. В сб.: Структурная, функциональная и нейрохимическая организация эмоций. Л., "Наука", 1971, 67-71.
17. Бородкин Ю.С., Крауз В.А. О различных холинергических механизмах систем внутрицентральной регуляции. Физиол. ж. СССР, 1968, 54, 9, 1006-1009.
18. Буров Ю.В. Влияние транквилизаторов на эмоциональное состояние страха и сопутствующие изменения на ЭЭГ у крыс. Ж. невропатол. психиатр., 1966, 66, 129-134.
19. Ваграмян З.А. К вопросу о холинергических механизмах гиппокампа и его восходящих путях. Физиол.ж. СССР, 1966, 52, 6, 636-644.
20. Вахинг В.А., Алликметс Л.Х. Поведенческие и вегетативные реакции, вызванные химической стимуляцией гипоталамуса и сенгума. Физиол. ж. СССР, 1970, 56, 1, 38-47.
21. Гурвич А.М. Электрическая активность умирающего и оживающего мозга. Л., "Медицина", 1966.
22. Гурвич А.М., Романова А.В., Волков А.В. Изменения и возможное функциональное значение электрической активности миндалины при тяжелой гипоксии и в постгипоксических состояниях. В сб.: Структура и функция архипалеокортекса. Гагские беседы, 5, М. "Наука", 1968, 274-290.
23. Денисенко П.П. Центральные холинолитики. Л., "Медицина", 1965.

24. Дыкман Л.М. К электрофизиологической характеристике ряда образований лимбической системы. В кн.: Электрофизиология нервной системы. Изд. Ростовского университета, 1963, 139-140.
25. Дыкман Л.М. Электрофизиологическая характеристика реакций лимбической системы на афферентные раздражения. Физиол. ж. СССР, 1964, 50, 12, 1415-1423.
26. Звартау Э.Э. Центральная регуляция агрессивно-оборонительных реакций и психотропный эффект транквилизаторов. В сб.: Нейрофармакология процессов центрального регулирования, 1969, 199-245.
27. Зислина Н.Н., Новикова Л.А., Ткаченко Н.М. Электрофизиологическое исследование тормозных и возбуждающих влияний гиппокампа. Физиол. ж. СССР, 1963, 49, 1, 5-15.
28. Ильяченко Р.Ю., Банников Г.Н. Влияние холинергических веществ на биоэлектрическую активность лимбической системы. Бюлл. эксперим. биол. мед. 1968, 66, 12, 55-60.
29. Ильяченко Р.Ю., Гилинский М.А. Конструкция и медиаторы ретикуло-корковых связей. Л. "Наука", 1971.
30. Ильяченко Р.Ю., Елисеева А.Г. Холинергический механизм эмоциональной реакции страха. Ж. высш. нерв. деят., 1967, 17, 2, 330-337.
31. Ильяченко Р.Ю., Пастухов Ю.Ф. О наличии мускариночувствительных нейронов в гиппокампе. Физиол. ж. СССР, 1968а, 54, 2, 133-137.
32. Ильяченко Р.Ю., Пастухов Ю.Ф. Влияние некоторых холинолитических веществ и галентанина на активность одиночных нейронов гиппокампа. Фармакол. токсикол., 1968б, 31, 2, 137-141.

33. Кассиль Г.Н., Латаш Л.П., Рутман Э.М. Изменения электрической активности головного мозга кролика при внутривенном введении холинергических веществ. В кн.: Электрофизиология нервной системы, Изд. Ростовского университета, 1963, 183-185.
34. Костюк П.Г. Микроэлектродная техника. Изд. Академии наук Украинской ССР, Киев, 1960.
35. Крачун Г.П. Межцентральный организация функций миндалевидных ядер. В сб.: Физиология и биохимия ядер мозга, Кишинев, 1971, 30-41.
36. Леонтович Т.А. К проблеме эмоций. Успехи соврем. биологии, 1968, 65, 1, 34-65.
37. Лишак К. Некоторые вопросы нейроэндокринной регуляции поведения. Ж. общ. биол. 1959, 20, 4, 276-282.
38. Машковский М.Д., Ильиченко Р.Ю. К вопросу о влиянии галланина на центральную нервную систему. Ж. невропатол. психиатр., 1961, 61, 2, 166-175.
39. Машковский М.Д., Либерман С.С. К фармакологии нового холинотического препарата - метацина. Фармакол. и токсикол., 1959, 22, 216-224.
40. Мествиришвили Л.П. Судорожная активность в некоторых лимбических структурах головного мозга и их значение в развитии генерализованных судорог. В сб.: Физиология и патология лимбико-ретикулярной системы, М., "Наука", 1971, 80-84.
41. Михельсон М.Я., Зеймаль Э.В. Ацетилхолин. Л. "Наука", 1970.
42. Нанейшвили Т.Л. Изменения электрической активности в лимбических структурах кошки при эмоциональных реакциях. Сообщ. АН Груз. ССР, 1967, 46, 1, 227-234.

43. Нуцубидзе М.А. Эмоциональная и замыкательная функция лимбической системы. Тбил., "Мецниереба", 1969.
44. Ониани Т.Н., Орджоникидзе Ц.А. Изменение электрической активности некоторых структур головного мозга кошки при обонятельных поведенческих реакциях. В сб.: Современные проблемы деятельности и строения центральной нервной системы. Тбил., "Мецниереба", 1968, 5-13.
45. Орджоникидзе Ц.А., Ониани Т.Н. О функциональной локализации в миндалевидном ядре и гипоталамусе. В сб.: Современные проблемы деятельности и строения центральной нервной системы, Тбил., "Мецниереба", 1968, 68-85.
46. Пак Г.Л., Голохвостикова Н. Изменение активности нейронов базального ядра амигдалы. Вестник Московского университета, биология, почвоведение, 1970, 6, 113-115.
47. Розанова В.Д. Значение холинергического и адренергического субстратов ретикулярной формации ствола мозга, таламуса и гипоталамуса для развития состояний бодрствования и реакции активации в онтогенезе у собак. В сб.: Интегративная деятельность нервной системы в норме и патологии, М., Изд. "Медицина", 1968а, 246-259.
48. Розанова В.Д. О роли холинореактивной и адренореактивной субстанции ствола мозга и таламуса в становлении функции ретикулярной формации в онтогенезе у собак. В кн.: Физиология и патология лимбико-ретикулярного комплекса. М. "Наука", 1968б, 90.
49. Сторожук В.М., Владимирова И.А., Козырева Т.В., Неделькина С.В. Функциональные связи заднего гипоталамуса и миндалевидного комплекса с соматосенсорной корой. К. высш. нервн. деят., 1968, 18, 6, 1017-1026.

50. Толкунов Б.Ф. Статистические характеристики фоновой активности нейронов. В сб.: Статистическая электрофизиология, Выпуск, 1968, 538-551.
51. Торьска И.В., Бурчинская Л.Ф. Локализация ацетилхолинэстеразы в нервных клетках гиппокампа кролика. Физиол. ж. СССР, 1969, 15, 3, 358-362.
52. Хайрош Ф., Приймак Э.Х., Керпель-Фронцус Ш. Электронномикроскопическая демонстрация активности ацетилхолинэстеразы в некоторых холинергических и нехолинергических синапсах. Цитология, 1969, II, 12, 1485-1488.
53. Чебаевская И.П. О связях миндалевидного тела головного мозга человека. Тр. Калининского мед. института, 1965, II, 128-131.
54. Чернес В.А. К физиологии миндалевидных ядер. В сб.: Структура и функция архиналеокортекса. Гагские беседы, т. V, М., "Наука", 1968, 258-266.
55. Addison W.H.F. On the rhinencephalon of the Delphinus delphis. J. comp. Neurol., 1915, 25, 497-522.
56. Adey W.R. An experimental study of the central olfactory connexions in a Marsupial. Brain, 1953, 76, 311-330.
57. Adey W.R., Segundo J.P., Livingstone R.B. Corticifugal influence on intrinsic brainstem conduction in cat and monkey. J. Neurophysiol., 1957, 20, 1, 1-16.
58. Allison A.C. The structure of the olfactory bulb and its relationship to the olfactory pathways in the rabbit and the rat. J. comp. Neurol., 1953, 98, 309-353.
59. Anand B.K., Dua S. Stimulation of the limbic system of brain in waking animals. Science, 1955, 122, 1139.

60. Anand B.K., Dua S. Blood sugar changes induced by electrical stimulation of the limbic system ("visceral brain"). Indian J. med. Res., 1956a, 44, 121-124.
61. Anand B.K., Dua S. Effect of electrical stimulation of the limbic system ("visceral brain") on gastric secretion and motility. Indian J. med. Res. 1956b, 44, 125-130.
62. Angeleri F., Ferro-Moline F., Parigi S. Electrical activity of the rhinencephalic, pararhinencephalic and thalamic structures; prolonged implantation of electrodes in man. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 1964, 16, 1-2, 100-129.
63. Arana-Iniques R., Reis D.J., Naquet R., Magoun H.W. Propagation of amygdaloid seizures. Acta-neurol. lat. amer., 1955, 1, 109-122.
64. Baker W.W., Benedict F. Analysis of local discharges induced by intrahippocampal microinjection of carbachol or diisopropylfluorophosphate (DFF). Int. J. Neuropharmacol., 1968, 7, 2, 135-147.
65. Ban T., Omukai F. Experimental studies on the fiber connections of the amygdaloid nuclei in the rabbit. J. comp. Neurol., 1959, 113, 245-279.
66. Berry C.M., Hagamen W.D., Hinsey J.C. Distribution of potentials following stimulation of olfactory bulb in cat. J. Neurophysiol., 1952, 15, 139-158.
67. Biscoe T.J., Straughan D.W. Micro-electrophoretic studies of neurones in the cat hippocampus. J. Physiol., 1966, 183, 341-359.
68. Bloom F.E., Costa E., Salmoiraghi G.C. Anesthesia and the responsiveness of individual neurons of the caudate nucleus of the cat to acetylcholine, norepinephrine

- and dopamine administered by microelectrophoresis.
J. Pharmacol. exp. Therap., 1965, 150, 2, 244-252.
69. Bloom F.E., Oliver A.P., Salmoiraghi G.C. The responsiveness of individual hypothalamic neurons to microelectrophoretically administered endogenous amines. *Int. J. Neuropharmacol.*, 1963, 2, 181-193.
70. Bokums I.A., Elliott H.W. Effects of physostigmine on electrical activity of the cat brain. *Pharmacology*, 1968, 1, 2, 98-110.
71. Bradley P.B., Dhawan B.N., Wolstencroft J.H. Pharmacological properties of cholinceptive neurones in the medulla and pons of the cat. *J. Physiol.*, 1966, 183, 658-674.
72. Bradley P., Nicholson A. The effect of some drugs on hippocampal arousal. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1962a, 14, 824-834.
73. Bradley P.B., Nicholson A.N. The effects of drugs on the electrical activity of the hippocampus. In: *Physiologia de L'Hippocampe*, Paris, 1962b, 447-462.
74. Brady J.V. The paleocortex and behavioral motivation. In: *Biological and Biochemical bases of behavior*. The University of Wisconsin Press, 1958, 193-235.
75. Breathnach A.S., Goldby A.F. The amygdaloid nuclei, hippocampus and other parts of the rhinencephalon in the porpoise (*phocaena phocaena*). *J. Anat.* 1954, 88, 3, 268-291.
76. Bremer F., Terzuolo C. Nouvelles recherches sur le processus du reveil. *Arch.int Physiol.*, 1953, 61, 86-90.
77. Bûrgu S., Bucher V.M. Stria terminalis and related structures. *Prog. Brain Res.*, 1963, 3, 163-169.
78. Clark W.E. Leg., Meyer M. The terminal connections of the

- olfactory tract in the rabbit. *Brain*, 1947, 70, 304-328.
79. Cowan W.M., Raisman G., Powell T.P.S. The connections of the amygdala. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1965, 28, 137-152.
80. Cragg B.G. Olfactory and other afferent connections of the hippocampus in the rabbit, rat and cat. *Exp. Neurol.*, 1961, 3, 588-600.
81. Cragg B.G., Hamlyn L.H. Some commissural and septal connections of the hippocampus in the rabbit. A combined histological and electrical study. *J. Physiol.*, 1957, 135, 460-485.
82. Creutzfeldt O.D., Bell F.R., Adey W.R. The activity of neurons in the amygdala of the cat following afferent stimulation. *Prog. Brain. Research*, 1963, 3, 31-49.
83. Crosby E.C., Humphrey H. Studies of the vertebrate telencephalon. II The nuclear pattern of the anterior olfactory nucleus, tuberculum olfactorium and the amygdaloid complex in adult man. *J. comp. Neurol.*, 1941, 74, 309-352.
84. Curtis D.R. Microelectrophoresis. In: *Physical techniques in biological Research*, Acad. Press. N.Y. 1964, 5, 144-190.
85. Curtis D.R. Actions of drugs on single neurones in the spinal cord and thalamus. *British Medical Bulletin*, 1965, 21, 1, 5-9.
86. Curtis D.R., Eccles R. The excitation of Renshaw cells by pharmacological agents applied electrophoretically. *J. Physiol. (Lond.)*, 1958, 141, 435-445.
87. Curtis D.R., Phillis J.W., Watkins J.C. The depression of spinal neurons by γ -amino-n-butyric acid and β -alanine. *J. Physiol. (Lond.)*, 1959, 146, 185-203.

88. Daitz H.M. Certain aspects of the noncortical centres of *Galago moholi*. *J. Anat.* 1951, 85, 423-425.
89. Daitz H.M., Powell T.P.S. Studies of the connections of the fornix system. *J. Neurol.* 1954, 17, 75-82.
90. Delgado J.M.R., De Feudis F.V. Effects of lithium injection into the amygdala and hippocampus of awake monkeys. *Exp. Neurol.*, 1969, 25, 255-267.
91. Domino E.F., Dren A.T., Yamamoto K. Pharmacologic evidence for cholinergic mechanisms in neocortical and limbic activating systems. *Progr. Brain Res.*, 1967, 27, 337-364.
92. Domino E., Ueki S. An analysis of the electrical burst phenomenon in some rhinencephalic structures of the dog and monkey. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 1960, 12, 3, 635-648.
93. Doty R.W. Limbic system. In: Comprehensive textbook of psychiatry, Baltimore, 1967, 125-143.
94. Dreifuss J.J., Murphy J.T., Gloor P. Contrasting effects of two identified amygdaloid efferent pathways on single hypothalamic neurons. *J. Neurophysiol.*, 1968, 31, 273-248.
95. Dren A.T., Domino E. Effects of hemicholinium (HC-3) on EEG activation and brain acetylcholine in the dog. *J. Pharmacol. exp. Therap.*, 1968, 161, 1, 141-154.
96. Egger D.M. Responses of hypothalamic neurons to electrical stimulation in the amygdala and the hypothalamus. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1967, 23, 1, 6-15.
97. Eidelberg E., Neer H.M. Electrical analysis of amygdaloid spindling. *Bol. Inst. Estud. Med. Biol., Mex.* 1964, 22, 1, 71-84.
98. Elwers M., Critchlow V. Precocious ovarian stimulation following hypothalamic and amygdaloid lesions in rats. *Amer. J. Physiol.*, 1960, 198, 381-385.

99. Everett G.M. Pharmacologic studies of tremorine. In: Biochem. Biophys. Correlation Central Acting Drugs, Pergamon Press, Ltd., Czechoslovak medical press, Praga, 1964, 69-74.
100. Feindel W. Response patterns elicited from the amygdala and deep temporoinsular cortex. In: Electrical stimulation of the brain, University of Texas Press, 1961, 519-532.
101. Feindel W., Gloor P. Comparison of electrographic effects of stimulation of the amygdala and brain stem reticular formation in cats. Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 1954, 6, 3, 389-402.
102. Feindel W., Penfield W. Localization of discharge in temporal lobe automatism. Arch. Neurol. Psychiat., 1954, 72, 5, 605-630.
103. Feldberg W., Vogt M. Acetylcholine synthesis in different regions of the central nervous system. J. Physiol., 1948, 107, 372-381.
104. Fox C.A. Certain basal telencephalic centers in the cat. J. comp. Neurol., 1940, 72, 1-62.
105. Fox C.A. The stria terminalis longitudinal association bundle and precommissural fornix fibers in the cat. J. comp. Neurol., 1943, 79, 277-295.
106. Fox C. Amygdalo-thalamic connections in Macaca mulatta. Anat. Rec., 1949, 103, 537-538.
107. Frank K., Tauc L. Membrane properties of molluscan neurons. Fed. Proc., 1963, 22, 173.
108. Freeman W.J. Correlation of electrical activity of prepiriform cortex and behavior in cat. J. Neurophysiol., 1960, 23, 2, 111-131.
109. Garcia E. Sobre las conexiones del complejo amygdalino. Ann. Anat., Granada, 1954, 3, 5-18.

110. Gastaut H., Naquet R., Vigoureux R. Un cas d'épilepsie amygdalienne expérimental chez le chat. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1953, 5, 2, 291-294.
111. Gastaut H., Naquet R., Vigoureux R., Corriol J. Provocation de comportements émotionnels divers par stimulation rhinencephalique chez le chat avec électrodes à demeure. *Rev. neurol., Paris*, 1952, 86, 319.
112. Girgis M. Histochemical localization of cholinesterase in a rodent, a subprimate and a primate brain. *Histochem.*, 1968, 16, 4, 307-314.
113. Gloor P. Subcortical and cortical responses to stimulation of the amygdaloid nucleus in the cat. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1954, 6, 711-718.
114. Gloor P. Electrophysiological studies on the connections of the amygdaloid nucleus in the cat. I. The neuronal organisation of the amygdaloid projection system. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1955, 7, 223-242.
115. Gloor P. Amygdala. *Handbook of physiology, Neurophysiology*, 1960, 2, 1395-1420.
116. Gloor P., Murphy J.T., Dreifuss J.J. Electrical studies of amygdalo-hypothalamic connections. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1969, 157, 629-641.
117. Goddard G.V. Functions of amygdala. *Psychological Bul.* 1964, 62, 2, 89-109.
118. Grastyán E., Lissak K., Kekesi F., Szabo J., Vereby I. Physiologie des hippocampus. *Physiol. bohemosl.*, 1958, 7, 1, 9-18.
119. Green J.D. The hippocampus. *Physiol. rev.*, 1964, 44, 4, 561-608.

120. Green J.D., Adey W.R. Electrophysiological studies of hippocampal connections and excitability. *Electroenceph. clin. neurophysiol.*, 1956, 8, 245-262.
121. Green J.D., Shimamoto T. Hippocampal seizures and their propagation. *Arch. Neurol. Psychiat.*, Chicago, 1953, 70, 687-702.
122. Grossman S.P. Chemical induced epileptiform seizures in the cat. *Science*, 1963, 142, 3590, 411-413.
123. Grossman S.P. Behavioral effects of direct chemical stimulation of central nervous system structures. *Intern. J. Neuropharmacol.*, 1964, 3, 45-58.
124. Hall E.A. Efferent connections of the basal and lateral nuclei of the amygdala in the cat. *Am.J.Anat.*, 1963, 113, 139-151.
125. Hebb C.O., Silver A. Choline acetylase in the central nervous system of man and some other mammals. *J.Physiol.*, 1956, 134, 718-728.
126. Hernandez-Peon R., Chavez-Ibarra G., Morgane P.J., Timofeiev I.C. Limbic cholinergic pathways involved in sleep and emotional behavior. *Exp. Neurol.*, 1963, 8, 2, 93-111.
127. Herz A., Nacimiento A.C. Über die Wirkung von Pharmaka auf Neurone des Hippocampus nach mikroelectrophoretischer Verabfolgung. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol.*, 1965, 251, 295-314.
128. Hilton S.M., Zbrozyna A.W. Amygdaloid region for the defence reactions and its efferent pathway to the brain stem. *J. Physiol.*, 1963, 165, 160-173.
129. Hugelin A., Bonvallet M., David R., Dell P. Topographie des projections centrales du systeme olfactif. *Rev. neurol.*, 1952, 87, 459-463.

130. Jasper H.H., Ajmoner-Marşan C. A stereotaxic atlas of the diencephalon of the cat. Ottawa, 1952.
131. Johnson T.N. An experimental study of the fornix and hypothalamo-tegmental tracts in the cat. J. compar. Neurol., 1965, 125, 1, 29-39.
132. Johnston J.B. Further contributions to the study of the evolution of the forebrain. J. compar. Neurol. 1923, 35, 337-481.
133. Kaada B.R. Somatomotor, autonomic and electrocorticographic responses to electrical stimulation of rhinencephalic and other structures in primates, cat and dog. Acta physiol. Scand., Suppl. 83, 1951, 24, 1-285.
134. Kaada B.R., Andersen P., Jansen J. Stimulation of the amygdaloid nuclear complex in unanesthetized cat. Neurology, 1954, 4, 48-64.
135. Kawamura H., Domino E. Differential actions of m and n cholinergic agonists on the brainstem activating system. Int. J. Neuropharmac., 1969, 8, 105-115.
136. Kling A., Finer S., Gilmour J. Regional development of acetylcholinesterase activity in the maternally reared and maternally deprived cat. Int. J. Neuropharmac., 1969, 8, 25-31.
137. Klingler J., Gloor P. The connections of the amygdala and of the anterior temporal cortex in the human brain. J. comp. Neurol., 1960, 115, 333-369.
138. Klüver H., Bucy P.C. "Psychic blindness" and other symptoms following bilateral temporal lobectomy in rhesus monkeys. Amer. J. Physiol., 1937, 119, 352-353.
139. Klüver H., Bucy P.C. An analysis of certain effects of

- bilateral temporal lobectomy in the rhesus monkeys with special reference to "psychic blindness". *J. Physiol.*, 1938, 5, 33-54.
140. Koikegami H., Fuse S. Studies on the functions and fiber connections of the amygdaloid nuclei and periamygdaloid cortex: Part 2. Experiment on the respiratory movements. *Folia psychiat. neurol. jap.*, 1952, 5, 188-197.
141. Koikegami H., Fuse S., Yokoyama T., Watanabe T., Watanabe H., Contributions to the comparative anatomy of the amygdaloid nuclei of mammals with some experiments of their destruction or stimulation. *Folia psychiat. neurol. jap.* 1955, 8, 336-370.
142. Koikegami H., Kimoto A., Kido C. Studies on the amygdaloid nuclei and periamygdaloid cortex: experiments on the influence of their stimulation upon motility of small intestine and blood pressure. *Folia psychiat. neurol. jap.*, 1953a, 7, 86-108.
143. Koikegami H., Kushihiro H., Kimoto A. Studies on the functions and fiber connections of the amygdaloid nuclei and periamygdaloid cortex: experiments on gastrointestinal motility and body temperature in cats. *Folia psychiat. neurol. jap.*, 1953b, 6, 76-93.
144. Kostowski W., Gumulka W. Note on the ganglionic and central actions of galantamine. *Int. J. Neuropharmacol.*, 1968, 7, 7-14.
145. Kreindler A., Steriade M. Functional differentiations within the amygdaloid complex inferred from peculiarities of epileptic afterdischarge. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1963, 15, 811-826.

146. Kreindler A., Steriade M. EEG patterns of arousal and sleep induced by stimulating various amygdaloid levels in the cat. *Arch. ital. Biol.*, 1964, 102, 576-586.
147. Kreindler A., Steriade M. Neocortical and hypothalamic influences on evoked and self-sustained activity in amygdalo-hippocampal circuits. *Brain Res.*, 1966, 1, 279-295.
148. Krnjević K. Micro-iontophoretic studies on cortical neurones. *Int. Rev. Neurobiol.*, 1964, 7, 41-98.
149. Krnjević K. Central cholinergic pathways. *Fed. Proceed.*, 1969, 28, 1, 113-120.
150. Krnjević K., Phillis J.W. Acetylcholine-sensitive cells in the cerebral cortex. *J. Physiol.*, 1963a, 166, 296-327.
151. Krnjević K., Phillis J.W. Pharmacological properties of acetylcholine-sensitive cells in the cerebral cortex. *J. Physiol.*, 1963b, 166, 323-350.
152. Lammers H.J., Lohman A.H.M. Experimenteel anatomisch onderzoek naar de verbindingen van piriforme cortex en amygdalakernen bij de kat. *Ned. T. Geneesk.*, 1957, 101, 1-2.
153. Lammers H., Lohman A. Sur les connexions efferentes et afferentes du bulbe olfactif chez quelques mammiferes. *Bull. Assoc. anat.*, 1965, 126, 941-946.
154. Lesse H. Rhinencephalic electrophysiological activity during "emotional" behaviour in cats. *Psychiatr. Res. Rep.*, 1960, 12, 224-237.
155. Levitt R.A., Fisher A.E. Failure of central anticholinergic brain stimulation to block natural thirst. *Physiol. Behav.*, 1967, 2, 425-428.
156. Lewis P.R., Shute C.C.D., Silver A. Confirmation from choline acetylase analyses of a massive cholinergic innervation to the rat hippocampus. *J. Physiol. (Lond.)*, 1967, 191, 1, 215-224.

157. Li C., Jasper H. Microelectrode studies of the electrical activity of the cerebral cortex in the cat. *J. Physiol.*, 1953, 1, 117-140.
158. Lohman A.H.M. The anterior olfactory lobe of the guinea pig. *Acta anat.* 1963, 53, suppl 49.
159. Longo V.G. Behavioural and electroencephalographic effects of atropine and related compounds. *Pharmac. Revs.*, 1966, 18, 2, 965-996.
160. Machne X., Segundo J.P. Unitary responses to afferent volleys in amygdaloid complex. *J. Neurophysiol.*, 1956, 19, 232-240.
161. MacLean P.D. Chemical and electrical stimulation of hippocampus in unrestrained animals. *Archs. Neurol. Psychiat.*, Chicago, 1957, 78, 113-127.
162. Magnus O., Lammers H.J. The amygdaloid nuclear complex. *Fol. Psychiat. Neurol. Neurochir. Neerl.*, 1956, 59, 555-582.
163. Maksymowicz K. Amygdaloid complex of the dog. *Acta Biol. Exper.* 1963, 22, 2, 63-73.
164. Margules D.L. Noradrenergic basis of inhibition between reward and punishment in amygdala. *J. comp. physiol. Psychol.*, 1968, 66, 2, 329-334.
165. Martinez Rodriguez R. Cholinesterases et monoamine-oxidase le systeme nerveux central: recherche histochimique. *Acta histochem.*, 1967, 27, 2, 172-191.
166. Mascitti T.A., Ortega S.N. Efferent connections of the olfactory bulb in the cat. *J. Compar. Neurol.*, 1966, 127, 1, 121-128.
167. McCance I., Phillis J.W. The action of acetylcholine on cells in cat cerebellar cortex. *Experientia.* 1964, 20, 217-218.

168. McLennan H., Grastone P. The electrical activity of the amygdala and its relationship to that of the olfactory bulb. *Canad.J.Physiol.Pharmacol.*, 1965, 43, 6, 1009-1017.
169. McLennan H., York D.H. Cholinergic mechanisms in the caudate nucleus. *J.Physiol.*, 1966, 187, 163-175.
170. Meyer M., Allison A.C. An experimental investigation of the connexions of the olfactory tracts in the monkey. *J.Neurol. Psychiat.*, 1949, 12, 274-286.
171. Mollica A., Moruzzi G., Naquet R. Decharges reticulaires induites par la polarisation du cervelet: leurs rapports avec le tonus postural et la reaction d'eveil. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1953, 5, 571-584.
172. Monnier M., Romanowski W. Les systemes cholinocéptifs cerebraux. Action de l'acetylcholine de la physostigmine, pilocarpine et de GABA. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 1962, 14, 486-500.
173. Moruzzi G., Magoun H.W. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 1949, 1, 455-473.
174. Nakao H., Yoshida M. Effect of amygdaloid afterdischarges on switch-off behaviour motivated by hypothalamic stimulation in cats. *Folia psychiat. neurol. jap.*, 1963, 17, 3, 221-229.
175. Nastuk W. The electrical activity of the muscle cell membrane at the neuro-muscular junction. *J. Cell. comp. Physiol.*, 1953, 42, 249-272.
176. Nauta W.J.H. An experimental study of the fornix system in the rat. *J. comp. Neurol.*, 1956, 104, 247-271.

177. Nauta W.J.H. Hippocampal projections and related neural pathways to the mid-brain in the cat. *Brain*, 1958, 81, 319-340.
178. Nauta W.J.H. Some neural pathways to the limbic system. In: *Electrical studies on the unanesthetized brain*, P.B. Holber, Inc., 1960, 1-16.
179. Nauta W.J.H. Fibre degeneration following lesions of the amygdaloid complex in the monkey. *J.Anat.*, 1961, 95, 4, 515-531.
180. Nauta W.J.H. Neural associations of the amygdaloid complex in the monkey. *Brain*, 1962, 85, 3, 505-520.
181. Nauta W.J.H., Valenstein E.S. Some projections of the amygdaloid complex in the monkey. *Anat. rec.* 1958, 130, 2, 346.
182. Niemer W.T., Goodfellow E.F. Neocortical influence on the amygdala. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1966, 21, 5, 417-520.
183. O'Keefe J., Bouma H. Complex sensory properties of certain amygdala units in the freely moving cat. *Exp. Neurol.*, 1969, 23, 384-398.
184. Oomura Y., Ooyama H., Yamamoto T., Ono T., Kabayashi N. Behavior of hypothalamic unit activity during electrophoretic application of drugs. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1969, 157, 2, 642-665.
185. Pagano R.R., Gault F.P. Amygdala activity a central measure of arousal. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1964, 17, 3, 255-260.
186. Pagni C.A., Marossiero T. Some observations on the human rhinencephalon a stereo-electroencephalographic study. *Electroencephal. clin. Neurophysiol.*, 1965, 18, 260-271.

187. Papez J.W. Visceral brain its component parts and their connections. *J. nerv. ment. dis.*, 1958, 126, 1, 40-56.
188. Powell T.P.S., Cowan W.M., Raisman G. The central olfactory connexions. *J. Anat.*, 1965, 99, 4, 791-813.
189. Pribram K.H., Kruger L. Functions of the "olfactory brain". *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1954, 58, 109-138.
190. Pribram K.H., Lennox M.A., Dunsmore R.H. Some connections of the orbitofrontotemporal, limbic and hippocampal areas of *Macaca mulatta*. *J. Neurophysiol.*, 1950, 13, 127-135.
191. Pribram K.H., MacLean P.D. Neurographic analysis of medial and basal cerebral cortex. II Monkey. *J. Neurophysiol.*, 1952, 16, 324-340.
192. Raisman G., Cowan W.M., Powell T.P.S. An experimental analysis of the efferent projection of the hippocampus. *Brain*, 1966, 89, 1, 83-108.
193. Ranson S.W., Magoun H.W. The hypothalamus. *Ergebn. Physiol.*, 1939, 41, 56-163.
194. Rasseouant P., Gros C., Cadilhac J., Vlahovitch B. Afterdischarges produced by stimulation of Ammon's horn in man. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1954, 6, 523.
195. Reitz S.L., Pribram K.H. Some subcortical connections of the inferotemporal gyrus of monkey. *Exp. Neurol.*, 1969, 25, 632-645.
196. Russell R.W., Singer G., Flanagan F., Stone M., Russell J.W. Quantitative relations in amygdaloid modulation of drinking. *Physiol. Behav.*, 1968, 3, 871-875.
197. Sager O., Butkhuizi S. Electrographical study of the relationship between the dorsomedial nucleus of the thalamus and the rhinencephalon (hippocampus and amygdala). *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 1962, 14, 6, 835-846.

198. Salmoiraghi G.C. Electrophoretic administration of drugs to individual nerve cells. *Neuropsychopharmacol.*, 1964, 3, 219-231.
199. Salmoiraghi G.C., Stefanis C.N. Patterns of central neurons responses to suspected transmitters. *Arch.ital. Biol.*, 1965, 103, 705-724.
200. Salmoiraghi G.C., Stefanis C.N. A critique of iontophoretic studies of central nervous system neurons. *Int. Rev. Neurobiol.*, 1967, 10, 1-30.
201. Salmoiraghi G.C., Steiner F.A. Acetylcholine sensitivity of cat's medullary neurons. *J. Neurophysiol.*, 1963, 26, 581-597.
202. Salmoiraghi G.C., Weight M.D. Micromethods in neuropharmacology: an approach to the study of anesthetics. *Anesthesiol.*, 1967, 28, 1, 54-64.
203. Sanders-Woudstra J.A.R. Experimenteel anatomisch onderzoek over verbindingen van enkele basale telencefale hersengebieden bij de albinorat. Thesis. Groningen University, 1961.
204. Santini M., Purpura D.P. Thalamo-striatal control of amygdaloid neuron activity. *Anat. rec.*, 1969, 163, 2, 255-256.
205. Sawa M., Delgado J. Amygdala unitary activity in the unres-trained cat. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1963, 15, 637-650.
206. Sawa M., ^UMaryama R., Hanai T., Kaji S. Regulatory influence of amygdaloid nuclei upon the unitary activity in ventromedial nucleus of hypothalamus. *Folia psychiat. neurol. jap.*, 1959, 13, 235-256.

207. Sawa M., Maruyama N., Kaji S., Nahai T. Electrophysiological analysis of single neurones in the cat's amygdaloid nuclear complex. *Neurologica jap.*, 1960, 2, 34-43.
208. Segundo J.P., Naquet R., Arana R. Subcortical connections from the temporal cortex of the monkey. *AMA Arch. Neurol. Psychiat.*, 1955, 73, 515-524.
209. Shute C.C.D., Lewis P.R. Cholinergic nervous pathways in the forebrain. *Nature*, 1964, 189, 4764, 332-333.
210. Shute C.C.D., Lewis P.R. Cholinesterase-containing systems of the brain of the rat. *Nature. Lond.*, 1963, 199, 1160-1164.
211. Shute C.C.D., Lewis P.R. The ascending cholinergic reticular system: neocortical, olfactory and subcortical projections. *Brain*, 1967, 3, 497-520.
212. Singer G., Montgomery R.B. Neurohumoral interaction in the rat amygdala after central chemical stimulation. *Science*, 1968, 160, 1047-1048.
213. Singer G., Montgomery R.B. Functional relationships of brain circuits in control of drinking behavior. *Life Sci.* 1970, 9, 1, 91-97.
214. Smythies J.R. The behavioural physiology of the temporal lobe. In: *Current problems in neuropsychiatry*, 1969, 9-15.
215. Stein L., Seifter J. Muscarinic synapsis in the hypothalamus. *Amer. J. Physiol.*, 1962, 202, 751-756.
216. Steiner F.A. Influence of microelectrophoretically applied acetylcholine on the responsiveness of hippocampal and lateral geniculate neurons. *Pflügers. Arch.*, 1968, 303, 2, 173-180.
217. Steiner W.G., Himwich H.E. Central cholinolytic action of chlorpromazine. *Science*, 1962, 136, 873-875.

218. Steriade M. Development of evoked responses into self-sustained activity withing amygdalo-hippocampal circuits. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1964, 16, 221-236.
219. Storm-Mathisen J. Quantitative histochemistry of acetylcholinesterase in rat hippocampal region correlated to histochemical staining. *J. Neurochem.*, 1970, 17, 739-750.
220. Straughan D.W., Legge K.F. The pharmacology of amygdaloid neurones. *J. Pharmacy Pharmacol.*, 1965, 17, 675-677.
221. Stuart D.G., Porter R.W., Adey W.R. Hypothalamic unit activity. II Central and peripheral influences. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1964, 16, 248-258.
222. Stumpf C. Drug action on septal and hippocampal units. *Neuropsychopharmacol.*, 1964, 3, 241-244.
223. Stumpf C. Drug action on the electrical activity of the hippocampus. *Int. Rev. Neurobiol.*, 1965, 8, 77-138.
224. Taue L., Gershenfeld H.M. A cholinergic mechanism of inhibitory synaptic transmission in a molluscan nervous system. *J. Neurophysiol.*, 1962, 25, 236-262.
225. Torii S., Wikler A. Effects of atropine on electrical activity of hippocampus and cerebral cortex in cat. *Psychopharmacol.*, 1966, 9, 189-204.
226. Tuttle W.W., Elliott H.W. Electrographic and behavioral study of convulsants in the cat. *Anesthesiol.*, 1969, 30, 1, 48-64.
227. Ursin H., Kaada B.R. Functional localization within the amygdaloid complex in the cat. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 1960, 12, 1-20.
228. Valenstein E.S., Nauta W.J.H. A comparison of the distribution of the fornix system in the rat, guinea pig, cat and

- monkey. J. comp. Neurol., 1959, 113, 337-363.
229. Valverde F. Amygdaloid projection field. Prog. Brain Res. 1963, 3, 20-30.
230. Valverde F. Studies on the piriform lobe. Harvard Univ. Press. Cambridge, 1965.
231. Votava Z. Pharmacologie des structures cholinergiques centrales. Actualites pharmacol. ser. 19, Paris, 1966a, 187-204.
232. Votava Z. Pharmacologische Beeinflussung der cholinergic Übertragungen im Zentralnervensystem. Abhandl. Deutsch. Akad. Wiss., Berlin Kl. Med., 1966b, 2, 256-259.
233. Votava Z. Pharmacology of the central cholinergic synapses. Ann. Rev. Pharmac., 1967, 7, 223-240.
234. Votaw C.L. Certain functional and anatomical relations of the cornu ammonis of the macaque monkey. II Anatomical relations. J. Comp. Neurol., 1960, 114, 3, 283-293.
235. Weight F.F., Salmeiraghi G.C. Responses of spinal cord interneurons to acetylcholine, norepinephrine and serotonin administered by microelectrophoresis. J. Pharmac. exp. Ther., 1966, 153, 3, 420-427.
236. Weisschedel E. Die zentrale haubenbahn und ihre bedeutung
3 für das extra-pyramidal-motorische system. Arch. Psychiatr., 1957, 107, 443.
237. Wendt R.H., Adey W.R. A study of the evoked unit activity in the hypothalamus. Anat. Rec., 1960, 136, 301.
238. Wendt R., Albe-Fessard D. Sensory responses of the amygdala with special reference to somatic afferent pathways. In: Physiologia de l'Hippocampe. Paris, 1962, 171-200.

239. Wood C.D. Behavioral changes following discrete lesions of temporal lobe structures. *Neurology*, 1958, 8, 477-480.
240. Yamamoto K., Domino E.F. Cholinergic agonist-antagonist interactions on neocortical and limbic EEG activation. *Int. J. Neuropharmacol.*, 1967, 6, 357-373.
241. Young M.W. The nuclear pattern and fibre connections of the non-cortical centers of the telencephalon in the rabbit. *J. comp. Neurol.*, 1936, 65, 295-401.
242. Zbrozyna A.W. Defense reactions from the amygdala and the stria terminalis. *J. Physiol.*, 1960, 153, 27-28.
243. Zbrozyna A. The anatomical basis of the patterns of autonomic and behavioral response effected via the amygdala. *Progr. Brain Res.*, 1963, 3, 50-68.