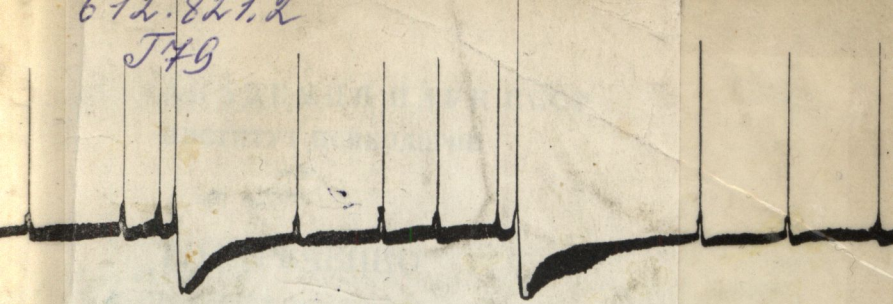


672.821.2
J49



Т. Н. ГРЕЧЕНКО

НЕЙРО- ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПАМЯТИ



ИЗДАТЕЛЬСТВО
• НАУКА •

АКАДЕМИЯ НАУК СССР
ИНСТИТУТ ПСИХОЛОГИИ

Т. Н. ГРЕЧЕНКО

НЕЙРО- ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПАМЯТИ



ИЗДАТЕЛЬСТВО «НАУКА»
МОСКВА 1979

612.821.2

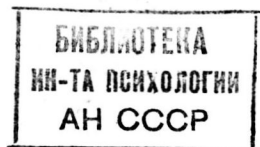
579

Монография посвящена изучению механизмов ретроградной амнезии и ее соответствия основным положениям теории консолидации следа памяти. В ней анализируются явления, полученные в экспериментах по разрушению следа кратковременной памяти, делается попытка связи изменений поведенческого и нейронного уровней.

Книга рассчитана на психологов и нейрофизиологов.

Ответственный редактор
доктор биологических наук
Е. Н. СОКОЛОВ

5346



ПРЕДИСЛОВИЕ

Для изучения некоторых вопросов, связанных с механизмами памяти, успешно применяются методы электрофизиологических исследований. Многие современные эксперименты направлены на изучение формирования следа памяти позитивным методом — непосредственно во время обучения подопытного животного или отдельного нейрона рассматриваются электрические явления, сопутствующие образованию следа на уровне изменения суммарной активности мозга, спайковых разрядов и синаптических процессов. Такой анализ осуществляется посредством регистрации суммарной активности отдельных структур мозга, регистрации электрической активности одного или нескольких нейронов внеклеточным микроэлектродом и регистрации электрической активности отдельного нейрона микроэлектродами, введенными внутрь клетки. Последний метод позволяет изучать участие в пластических преобразованиях нейронных реакций не только спайковой активности, но и процессов, протекающих на синаптическом уровне. Использование метода регистрации внутриклеточных электрических процессов обогатило наши знания о тонких механизмах таких видов пластичности нервной системы, как привыкание, фасилитация, образование условного ответа.

Но, кроме позитивного, существует и негативный метод, с помощью которого можно изучать механизмы памяти через разрушение следа, — экспериментальная ретроградная амнезия. Этот метод позволяет выявить условия, необходимые для нормального состояния памяти, а также понять причины, приводящие к ее ухудшению. Анализ электрофизиологических явлений, возникающих при изучении памяти методом экспериментальной ретроградной амнезии, применяется чрезвычайно скромно и фактически ограничивается регистрацией событий, развивающихся на макроуровне. Хотя накопленный экспериментальный материал требует тщательного анализа явлений, протекающих на уровне внутриклеточных процессов отдельного нейрона, этот метод позволит получить

наиболее полное представление о механизмах основных явлений, выявленных на макроуровне. Так, эксперименты на уровне поведения показали ошибочность гипотезы консолидации: след памяти после применения амнестического агента сохраняется. Электрофизиологическая природа этого феномена может быть изучена на уровне нейронов, а данные о функциональной локализации энграммы приводят к предположению о существовании нейронов, имеющих высокую чувствительность к действию амнестических агентов. Изучение электрофизиологических явлений, развивающихся на синаптическом уровне, позволит решить вопрос о причинах нарушения памяти.

В своем исследовании мы исходили из следующего предположения: если опыты на уровне поведения показывают восстановление следа памяти после применения амнестического агента, то можно ожидать, что причина ретроградной амнезии — длительное и устойчивое нарушение электрической активности нервных элементов, которое приводит к функциональной дезорганизации нейронных систем. Амнестический агент должен вызывать изменения спайкогенерации и синаптической передачи, а нормализация этих процессов должна приводить к восстановлению пластической функции нейрона.

Результаты экспериментов, выполненных в условиях экспериментальной ретроградной амнезии на уровне поведения, суммарной электрической активности мозга и электрической активности отдельных нейронов, будут представлены в следующих главах.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ ПАМЯТИ НА УРОВНЕ ПОВЕДЕНИЯ МЕТОДОМ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ РЕТРОГРАДНОЙ АМНЕЗИИ

1.1. Гипотеза консолидации следа памяти

На современном этапе развития науки на изучение механизмов памяти и способов ее регулирования направлены усилия многих отраслей знаний: нейрофизиологии, психологии, фармакологии, молекулярной генетики, электроники, кибернетики. Теоретические обобщения фактического материала, полученного в экспериментах по изучению памяти, привели к возникновению нескольких гипотез, объясняющих механизм формирования энграммы. В их основе лежит представление о взаимодействии кратковременного и долговременного процессов, которые обеспечивают существование двух видов памяти — кратковременной и долговременной. Предполагается, что между кратковременным и долговременным процессами существуют связи нескольких видов: во-первых, эти процессы могут быть различными состояниями некоей единой совокупности механизмов фиксации информации; во-вторых, кратковременная и долговременная память может основываться на двух совершенно разных и независимых процессах, развивающихся параллельно; в-третьих, кратковременная память может отличаться от долговременной, но ее процессы могут быть необходимы для перехода следа в долговременное хранение; в-четвертых, кратковременная память может отличаться от долговременной, но иметь с ней общие процессы, и поэтому долговременная память испытывает влияние со стороны кратковременной, в то же время процессы кратковременной памяти не являются необходимым условием для перехода энграммы в долговременное хранение.

Из всех теоретически возможных связей между кратковременными и долговременными процессами наиболее детально исследована третья — необходимость кратковременного хранения для перехода следа в долговременную память. Отсюда возникла гипотеза консолидации энграм-

мы. Эта гипотеза основывается на предположении о том, что образование энграммы осуществляется в два этапа: первый характеризуется неустойчивой формой следа памяти, которая может существовать не более нескольких часов, — кратковременная память; второй этап — переход следа в устойчивое состояние, которое не изменяется в течение длительного времени, соизмеримого с продолжительностью жизни данного организма (человека или животного). Устойчивую форму следа связывают с долговременной памятью. Фиксация энграммы осуществляется при помощи гипотетического процесса консолидации. Консолидация развивается во время пребывания следа в кратковременной памяти и является результатом его существования на первом этапе формирования энграммы. Последовательное пребывание следа памяти сначала в кратковременной, а потом в долговременной памяти — необходимое условие для фиксации следа. Гипотезу о двух этапах формирования энграммы поддерживают многие исследователи [77, 103, 149, 152, 250, 252].

Идея о персеверации нервных процессов как механизме, лежащем в основе запоминания и воспоминаний, впервые была выдвинута в работе Дж. Мюллера и А. Пильцекера [276]. В опытах по изучению запоминания рядов слов Дж. Мюллер и А. Пильцекер обнаружили, что заучивание компонентов второго ряда слов ухудшает запоминание первого. Такое тормозящее влияние одного обучения на другое объясняли нарушением персеверации процессов, которые развились во время заучивания слов первого ряда, так как после обучения нервные процессы, составляющие его физиологический механизм, не прекращаются сразу, а в течение некоторого времени продолжают, или персеверировать. Постепенно сила персеверации ослабевает, и она прекращается. Во время персевераций происходит закрепление ассоциативных связей, возникших в результате обучения. Дж. Мюллер и А. Пильцекер применили эту идею для объяснения явления ретроактивного торможения, но позже она стала основой гипотезы консолидации следа памяти.

Предполагают, что физиологический механизм существования следа в кратковременной памяти — это реверберация электрической активности по замкнутым цепям нейронов [111, 148, 149, 220, 229, 251, 256]. Для существования реверберации необходимы замкнутые ней-

ронные цепи. Принципиальная возможность такого нейроанатомического образования была показана в работе Лоренте де Но [283], в окончательном виде, с учетом нейрофизиологических данных, гипотеза консолидации следа памяти была сформулирована Д. Хеббом [166]. Согласно его представлению, стимулы, действующие в определенной ситуации, возбуждают соответствующие им клетки, которые выполняют функцию нейронных «представителей» внешних условий в центральной нервной системе. Если полученный сигнал больше не повторяется, то постепенно возбуждение, вызванное его первым предъявлением, исчезает. При многократном действии одного и того же стимула происходит формирование «клеточного ансамбля», отражающего определенные свойства сигнала. «Ансамбль» образован из элементов, составляющих замкнутую нейронную цепь. По цепи реверберирует возбуждение, вызванное многократным действием стимула. Продолжаясь определенное время, реверберация электрических импульсов приводит к изменениям нервных структур. Происшедшие в синапсах морфофункциональные изменения составляют основу долговременной памяти. Предполагается, что многократное использование одних и тех же синаптических контактов не только улучшает проведение импульсов, но и приводит к формированию специфических белков, адекватных данному виду стимуляции [17, 22, 166, 252]. В дальнейшем исследователи уточнили основные положения гипотезы консолидации следа памяти [102, 104, 127, 259].

Согласно этой гипотезе, существование следа памяти в виде реверберирующих электрических импульсов является необходимым условием перевода энграммы в устойчивую форму, которая может сохраняться в течение длительного времени [251]. Из этого предположения следует, что прерывание или предотвращение реверберации должно приводить к физическому разрушению следа памяти и его исчезновению [104, 106, 253].

Предположение о двух этапах формирования энграммы в течение длительного времени определяло развитие экспериментальных исследований процессов памяти. Животное обучали, а затем наносили раздражение, прерывающее реверберацию. Через определенное время производили повторное обучение, которое показывало степень сохранения навыка. Раздражение, вызывающее наруше-

ние памяти, получило название «амнестический агент», а само нарушение — «экспериментальная ретроградная амнезия».

В качестве амнестических агентов применяют различные вещества, влияющие на синтез протеинов, — пуромидин, актиномицин-Д, ацетоксициклогексимид [61, 127, 139, 143]; антихолинестеразные препараты — диизопропилфлюорофосфат, физостигмин, снижающие степень распада ацетилхолина [1, 53, 127, 366]; антихолинэргические вещества, блокирующие холинорецепторы, — скополамин, амизил, атропин [1, 53, 127, 366]; большие дозы эфира, транквилизаторов, стрихнина, различные наркотизирующие средства [366]; газовые смеси, содержащие в большом количестве углекислый газ, азот, хлор [142, 326, 327, 366]; используют действие на мозг низких температур [190, 316, 337]; интракраниальное введение раствора хлористого кальция [127] и распространяющуюся депрессию, вызванную наложением на кору мозга алюминиевой пасты, давлением или поляризацией электрическим током [62, 63, 92]. Одним из наиболее часто применяемых амнестических агентов является электрошок. Электрошок — это сильное электрическое раздражение переменным током частотой 50—60 Гц, сила которого в десятки раз превышает применяемую в нейрофизиологических исследованиях для стимуляции мозга [129].

Любой из перечисленных агентов не позже чем через 10 с после завершения обучения вызывает ретроградную амнезию. Результаты клинических наблюдений также подтверждали, что, например, травма головного мозга [12, 24, 36] или оперативное вмешательство [271, 290, 291, 335] вызывает забывание событий, предшествовавших операции или катастрофе.

Таким образом, на основе экспериментальных фактов и клинических наблюдений были сформулированы основные положения гипотезы консолидации следа памяти: 1) фиксацию следа памяти обеспечивает процесс консолидации; 2) след памяти тем устойчивее, чем больше интервал времени от момента завершения обучения до предъявления амнестического агента; 3) след памяти можно разрушить, если он не консолидировался или фиксирован частично; 4) разрушенный след памяти не восстанавливается, так как действие амнестических агентов необратимо [149, 151, 259].

Так как эксперименты, в которых сильные воздействия применялись через несколько секунд после обучения, подтверждали предположение об уязвимости памяти, то требовалось определить интервал времени, в течение которого осуществлялся переход энграммы в долговременное хранение. Но результаты, полученные в опытах по определению времени фиксации энграммы, вызвали первые сомнения в справедливости гипотезы консолидации. Был получен ряд фактов не только не подтверждавших, но даже противоречащих идее о двух этапах фиксации следа. Большая часть этих данных была получена с помощью электрошока, применявшегося в качестве амнестического агента.

1.2. Амнестическое действие электрошока

Частое использование электрошока в опытах по изучению механизмов памяти объясняется несколькими причинами: во-первых, параметры электрошока легко изменять, поэтому можно выбрать оптимальную силу электрического раздражения в зависимости от вида используемых животных и от цели поставленной экспериментальной задачи [220]. Во-вторых, длительность электрошока может изменяться в широких пределах — от нескольких миллисекунд до десятков секунд [43—45, 265, 270]. Возможность изменения силы и длительности электрошока имеет важное значение для составления наиболее эффективных сочетаний этих параметров. В-третьих, при использовании электрошока легче определить интервал времени от момента завершения обучения до начала действия амнестического агента — амнестического интервала. Использование других агентов приводило к приблизительному определению этого интервала из-за длительных латентных периодов их действия [366]. Электрошок является наиболее удовлетворительным средством для определения времени консолидации следа памяти, так как результат его действия обнаруживается мгновенно после применения.

Исследования, в которых параллельно с нанесением амнестического электрошока производилась регистрация электрической активности мозга, показали, какое большое значение имеет способ предъявления электрического стимула [203, 253, 255, 260]. До недавнего времени были особенно распространены два способа нанесения электро-

шока: через электроды, прикрепляемые к мочке уха животного (транспинеальный электрошок), и через электрод, помещаемый на роговице глаза (транскорнеальный электрошок). В специальном исследовании, выполненном М. Сквиллом и др. [334], проведено сопоставление эффективности электрошоков, наносимых этими двумя способами. Результаты эксперимента показали, что при равных интенсивностях и длительностях наиболее эффективен транскорнеальный электрошок [332], так как при транскорнеальном электрошоке преодолевается более низкое, чем при транспинеальном, сопротивление тканей и вследствие этого на мозг действует более сильный электрический ток. Другая причина заключается в том, что электрошок, примененный этими способами, затрагивает разные мозговые структуры, нарушение деятельности которых неодинаково влияет на процессы памяти.

Основной недостаток транскорнеального и транспинеального электрошоков заключается в том, что невозможно контролировать силу тока, непосредственно воздействующего на мозг [325]. Кроме того, рассмотренные выше способы нанесения электрошока приводят к диффузному затеканию электрического тока на многие мозговые структуры, что делает невозможным анализ роли отдельных образований мозга в развитии ретроградной амнезии.

Другими разновидностями способов нанесения являются транскраниальный и транскортикальный электрошоки. Транскраниальный электрошок применяется через электроды, закрепленные на кости черепа [128]. По своей эффективности такой электрошок занимает промежуточное положение между транскорнеальным и транскортикальным электрическими воздействиями. В отличие от него транскортикальный электрошок более эффективен, так как для его нанесения электроды располагают на толстой оболочке мозга, под костью черепа [157, 240, 356]. При транскортикальном электрошоке возможен точный контроль за силой тока, действующего на мозг. Но, так как его действие направлено на многие структуры мозга, не только корковые, но и подкорковые, отсутствие избирательного влияния транскортикального электрошока на мозговые образования ограничивает возможности его применения в изучении процессов памяти.

Выяснение механизмов развития ретроградной амнезии потребовало определения структур мозга, принимаю-

щих прямое участие в формировании следа памяти. Такие исследования стали возможными только с появлением метода нанесения локальных электрошоков. Локальные электрошоки применяют через электроды, расположенные в определенной структуре головного мозга. Электрораздражения, не выходящие за пределы определенной структуры, позволили найти функциональные «центры», нарушение деятельности которых ведет к ухудшению памяти [200, 201, 204, 255].

Какова же сила электрического тока, используемого в опытах по изучению процессов памяти? М. Хайес [167] первым определил силу электрошока, действие которого вызывало двигательные судороги и ретроградную амнезию. Он нашел его равным 35 А при частоте импульсов 60 Гц, длительности около 1 с при транспинеальном способе нанесения. Найденной силой электрошока пользуются и в настоящее время.

Сила тока, используемая для транскортикальных электрошоков, равна 5—20 мА [157, 240], а при электрических раздражениях мозга через электроды, локализованные в определенных структурах, сила тока не превышает 5—10 мА [129, 203, 255]. При очень точной локализации электродов в микроструктурах мозга, имеющих непосредственное отношение к процессам памяти, ретроградная амнезия возникает при силе раздражения меньшей, чем 0,1 мА. При транскраниальном способе максимальный электрический ток достигает 100 мА. Электрошоки такой силы используются во всех работах, выполняющихся в настоящее время.

В зависимости от силы электрошока и способа его применения происходит нарушение деятельности различных мозговых структур, роль которых в процессах памяти неодинакова. Степень нарушения памяти зависит от метода нанесения амнестического агента. Поэтому очень важно учитывать методические приемы нанесения электрошока, так как они становятся причиной расхождения данных, полученных в разных исследованиях.

Несовпадение результатов возрастает также за счет таких факторов, как вид животных, их возраст и вес, условия содержания до обучения и после применения электрошока [173, 268, 340, 345]. Решающее значение для результатов эксперимента имеет уровень активности животного во время обучения [363], сила реакции,

возникающей в ответ на действие отрицательного подкрепления [180]. Кроме того, существует еще масса неучтенных факторов, влияющих на исход эксперимента.

Стремление свести действие таких скрытых агентов к минимуму привело к значительному упрощению формы обучения и экспериментальной ситуации в современных исследованиях. Например, в ранних работах, выполненных в 30—40-е годы, применяли серии электрораздражений, состоящие из нескольких электрошоков [86, 131, 188, 258]. Электрошоки наносили после каждой попытки животного пройти лабиринт или перед каждой такой попыткой. В такой ситуации трудно контролировать интервалы времени, проходящие от момента завершения обучения до момента предъявления амнестического электрошока, так как результаты влияния нескольких электрошоков суммировались. Специальные исследования показали, что множественные электрошоки приводят к физическому повреждению мозга [167, 191, 241], вызывая изменение нервной ткани и кровеносных сосудов спинного и головного мозга. Кроме того, как выяснилось, особенность нескольких электрошоков заключается в том, что амнестическим эффектом обладает только первый, а остальные изменяют физическое состояние животного и его отношение к экспериментальной ситуации [184, 223]. Животные начинают испытывать страх перед установкой, в которой проводится эксперимент, отказываются входить в камеру [84, 258]. Это действие электрошока было описано в работе В. Хадспета и Дж. Мак-Го [184]. Им удалось показать, что действие нескольких множественных электрошоков на необученное животное приводит к тому, что оно не заходит в лабиринт. Следовательно, повторные электрошоки перестают выполнять функцию амнестического агента, а действуют как наказание. Поэтому во всех современных исследованиях, независимо от сложности формы обучения, применяют только один амнестический электрошок для получения экспериментальной ретроградной амнезии [250, 251, 252, 370, 384].

Виды обучения животных, используемые в опытах по изучению процессов памяти. Почти во всех исследованиях для изучения процессов памяти методом экспериментальной ретроградной амнезии животных обучают решению задачи на избегание опасности. Функцию опасного (болевого или неприятного) стимула обычно выполняет

электрическое раздражение более слабое, чем электрошок, но достаточное для получения отрицательной эмоции. Электрический ток, не вызывающий боли, оказывается неэффективным для обучения [184].

Для экспериментов по изучению памяти выбор формы поведения, мотивированной страхом, имеет особые причины: существенную роль играет скорость реализации двигательной реакции, направленной на уход от отрицательного (болевого или неприятного) стимула, а также скорость обучения.

Имеется две основных формы поведения избегания болевых стимулов — активная и пассивная. Обе мотивированы страхом, но отличаются способом ухода от «угрожающего» стимула. В ситуации пассивного избегания животное подавляет естественную реакцию на определенные свойства внешней среды, например на освещение. Если мышей помещают в большое светлое отделение экспериментальной камеры, то они всегда стремятся быстрее перейти в маленькое темное отделение. Но такое поведение приводит их в соприкосновение с «угрожающим» или неприятным раздражением, вызывающим боль или страх. Возможность избежать действия такого опасного стимула заключается в том, чтобы подавить желаемую форму поведения. При активном избегании животное уходит от опасного стимула — убегает или преодолевает какое-либо препятствие.

В опытах по изучению процессов памяти животных чаще всего обучают поведению пассивного избегания. Экспериментальная камера для проведения опытов разработана М. Джарвик и Р. Коппом [191] и применяется во многих исследованиях. Она состоит из двух отделений — большого светлого и маленького темного. Между отделениями расположена перегородка с отверстием, через которое крысы, мыши или кошки могут переходить из одного отделения в другое. Но при попытке проникнуть из светлого отделения в темное они получают «наказание» в виде болевого электрического раздражения. После однократного применения «наказания» время нахождения животных в светлом отделении значительно увеличивается — происходит обучение. Разновидностью экспериментальной установки является камера, в которой находится платформа высотой в несколько сантиметров и пол, через который пропускается электрический ток. Сила

электрического тока достаточна для того, чтобы вызвать болевое ощущение. Животных помещают на платформу, но они обследуют помещение и поэтому находятся то на платформе, то на полу. Внезапно через пол пропускают электрический ток, вызывающий боль. После этого время нахождения животных на платформе увеличивается.

Разница между временем пребывания на платформе до действия «наказания» и после его применения или же отношение этих времен служит оценкой обучения.

В экспериментах на крупных животных используют похожую ситуацию. Например, кошек в течение нескольких дней держат на голодном пайке и для получения пищи обучают нажимать на педаль. В одном из опытов, когда кошка прикасается к пище, она получает отрицательное подкрепление — болевое электрическое раздражение. В следующих опытах время от момента помещения животного в камеру до момента нажатия на рычаг увеличивается. Происходит обучение поведению пассивного избегания болевого электрического стимула. Такая форма обучения применяется во многих исследованиях [197, 202, 203]. В ситуации активного избегания болевого или неприятного стимула животное может уйти от него по определенному ходу лабиринта или избежать его действия, преодолев какое-либо препятствие [302].

Скорость обучения поведению пассивного избегания настолько высока, что при встрече с отрицательным подкреплением у животных сразу формируется ответ, адекватный данной ситуации, сохраняющийся в течение длительного времени. Это создает возможность изучения динамики изменений следа памяти на всех этапах его развития — от кратковременной формы существования до фиксации и перехода в устойчивую энграмму.

Для поведения пассивного избегания характерно то, что животные обучаются правильной реакции после однократного применения «наказания» — болевого или неприятного стимула. Это и есть обучение с одной попытки. Контрольные эксперименты показывают, что навык, приобретенный после однократного действия «наказания», сохраняется в течение нескольких дней [252], недель [84] и месяцев [345].

Метод обучения с одной попытки чрезвычайно широко распространен в изучении механизмов памяти. Его использование позволяет снять эффекты суммации, возни-

кающие при многократных тренировках и усложняющие анализ нарушений памяти и изучение ее механизмов.

Значительно реже животных обучают проходить Кили Т-лабиринты [167, 307]. В одном из ходов лабиринта применяют болевое подкрепление. Когда животное ведет себя «неправильно» и попадает в этот ход, оно подвергается «наказанию» — действию болевого стимула. Тренировки продолжаются до тех пор, пока не достигается критерий обучения, который заключается в достижении определенного числа правильных реакций животного в нескольких пробах.

Применение лабиринтов позволяет сделать перенос основных результатов, полученных для более простых видов обучения, на его более сложные формы [230, 231], а также сопоставить факты, полученные в опытах с использованием обучения пассивному избеганию, с результатами опытов, в которых применялись более трудные задачи [303]. Такое сопоставление основных результатов дает возможность изучить свойства памяти, не зависящие от формы обучения.

Кроме поведения активного и пассивного избегания, в экспериментах применяют ситуацию выбора определенного стимула [80, 152, 293]. В некоторых опытах животных не обучают ни одному из видов поведения — их помещают в лабиринт и регистрируют спонтанные выборы направления [344]. В этом случае эффект от действия амнестического электрошока оценивают по изменению числа случайных выборов направления в лабиринте при произвольных перемещениях животного.

Амнестическое действие электрошока. В настоящее время исследование памяти методом экспериментальной ретроградной амнезии признано наиболее продуктивным. В качестве амнестических агентов применяются не только электрошоки, но и другие воздействия. В наших исследованиях в качестве амнестического агента использовался электрошок.

Одно из первых экспериментальных исследований, направленных на изучение действия электрошока на обученных животных, было выполнено М. Хайесом [167]. Он заметил, что крысы, подвергшиеся действию электрошока при пробегании Т-лабиринта, ошибаются чаще, чем животные, которым электрошок не наносился. М. Хайес предположил, что ухудшение двигательного навыка у

животных связано с влиянием электрошока на познавательные процессы.

Е. Стейнбрук и Х. Лёвенбах [341] изучали поведение крыс после действия электрошока. Через 14 мин после его применения у крыс отмечено ухудшение пробегания лабиринта, т. е. крысы медленнее выбирали правильное направление. К. Эриксон [73] ежедневно наносил электрошоки мышам 21-дневного возраста. На 41-й день от рождения мышей начинали обучать правильному выбору направления в лабиринте. В обучении участвовала и контрольная группа — мыши, которых не подвергали действию электрошоков. Результаты опыта показали, что мыши, которые в течение 20 дней получали электрошоки, медленнее обучались и медленнее выбирали в лабиринте правильное направление. В других исследованиях получены аналогичные результаты, кроме того, отмечают снижение уровня двигательной активности.

Изменения в обучении объясняли по-разному. М. Хайес [167] считал, что электрошок затрагивает эмоциональный компонент поведения и тем самым нарушает познавательную деятельность животных. Он заметил, что крысы после действия электрошока проявляют страх в ситуации, напоминающей обстановку опыта, а также во время эксперимента. Наблюдаемые изменения поведения невозможно было отнести за счет ухудшения физического состояния животных: в специальных опытах было показано, что электрошок не вызывает физических травм и не приводит к повреждению кровеносных сосудов, мышц и нервной системы [167]. Поэтому предполагали, что электрошок влияет только на эмоциональный компонент поведения.

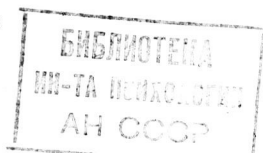
Другая точка зрения высказана Э. Мак-Гинни [251], который считал, что в результате действия электрошока происходит общее нарушение поведения животных, что электрошок изменяет физическое состояние. Именно в этом заключается причина возрастания числа ошибок при выполнении двигательных задач.

Результаты, полученные в исследованиях М. Хайеса [167], Е. Стейнбрука и Х. Лёвенбаха [341], К. Эриксона [73], Мак-Гинни [251], содержали сведения об изменении поведения животных после действия амнестического электрошока. Они имеют очень важное значение для анализа изменения поведения.

Использование электрошока в экспериментах на животных сразу же заставило обратить внимание на наступающее после его действия нарушение памяти. Клинические наблюдения за людьми, страдающими различными нарушениями психики и нервными заболеваниями, также показали, что причина ухудшения памяти связана, по-видимому, не с физическим уничтожением следа, а с его временной дезорганизацией [131, 390]. После применения электрошока энграмма может находиться в состоянии «расщепления» на фрагменты. Определенные условия способствуют объединению фрагментов и «оживлению» воспоминаний. К такому же предположению пришел К. Дункан [131], который считал, что применение электрошока блокирует воспроизведение энграммы. К. Дункан заметил, что многие его пациенты, прошедшие лечение электрошокотерапией, возвращаются в клинику с прежними расстройствами, причиной которых являются воспоминания о жизненных событиях, вызвавших психическую травму.

Некоторые исследователи прямо связывали потерю памяти с физическим уничтожением следа выработанного навыка. Х. Браун и др. [85], наблюдая поведение животных в лабиринте, пришли к выводу, что проводимая ими серия электрошоков, состоящая из 25 применений, вызывает стойкое нарушение памяти. Причиной этого является полное физическое уничтожение энграммы. Амнестическое действие электрошока изучалось и в работах К. Дункана, выполненных на крысах [131, 132]. Их обучали проходить Т-лабиринт. В первой серии животные учились поворачивать в лабиринте направо, а во второй — налево. После применения электрошока сохранялся навык, выработанный в первой серии опыта. К. Дункан объяснил этот результат тем, что электрошок затрагивает новые следы памяти, еще не перешедшие в долговременное хранение, и не влияет на старые навыки, энграммы которых, по-видимому, уже попали в долговременную память. Кроме того, К. Дункан определил, что электрошок вызывает нарушение памяти в интервале от 2 до 3 час после завершения обучения, а при действии через более длительный интервал времени он утрачивает амнестическое свойство. Так как результаты экспериментов поддерживали идею об уязвимости следа памяти на раннем этапе его формирования, то возникал вопрос о

5946



причинах этого явления. Изучение механизмов действия электрошока анализировалось в экспериментах многих ученых. Прежде всего интересовали изменения, возникающие после применения амнестического агента, на уровне поведения.

Ретроградная амнезия и двигательные судороги. При нанесении транскорнеального и транспинеального электрошока использовали электрический ток, сила которого была достаточна для развития двигательных судорог. Появление после применения амнестического электрошока тонических и тоническо-клонических судорог считалось критерием эффективности его действия. Разлитое влияние электрического тока на многие структуры мозга приводило к тому, что ретроградную амнезию рассматривали как явление, сопутствующее судорожной активности в поведении. Сформировалось представление о том, что ретроградная амнезия возникает в результате взаимодействия двигательных судорог с процессами памяти. Другое мнение о природе нарушения памяти заключалось в том, что ухудшение навыков рассматривали как результат взаимодействия электрического тока с нервными процессами, обеспечивающими формирование энграммы.

Точные сведения о роли двигательных судорог в возникновении ретроградной амнезии дали исследования, в которых использовался локальный электрошок, затрагивающий электрическую активность определенных структур мозга [203, 204, 255]. Локальный электрошок наносили через электрод, расположенный в тестируемой структуре мозга, его сила была в несколько раз меньше используемой при транскорнеальном и транспинеальном способе предъявления электрошока. Одновременная регистрация электрической активности отдельных образований подкорковых и корковых областей мозга позволила внести ясность в решение вопроса о связи между развитием ретроградной амнезии и двигательных судорог. В работе Р. Вардариса и К. Шварца [362] был применен локальный электрошок. Опыт показал, что развитие двигательных судорог у животного связано с влиянием электрического тока на моторную зону коры мозга и они не имеют отношения к развитию ретроградной амнезии. В качестве явления, сопутствующего электрошоку, двигательные судороги рассматриваются и в работах других авторов [125, 203, 220—222].

Одним из первых исследований, направленных на изучение механизмов ретроградной амнезии и выяснение вопроса о ее зависимости от двигательных судорог, были эксперименты Х. Алперна и Дж. Мак-Го [64]. Группа животных перед применением электрошока подвергалась эфирной анестезии для предупреждения развития двигательных судорог. Доза эфира выбиралась такой, чтобы не проявлялось его влияние на память, так как из клинической практики известно, что в больших дозах эфир обладает амнестическим действием [366]. Для этого мышей помещали под эксикатор, наполненный парами эфира. Мыши находились в эфирной среде в течение нескольких секунд. После этого им наносили электрошок, который у анестезированных мышей не вызывал двигательных судорог. У контрольной группы, которой электрошок наносили без предварительной эфирной анестезии, возникали клоническо-тонические судороги. Тестирование, выполненное через 24 часа, выявило нарушение памяти как у животных, не подвергавшихся анестезии, так и у анестезированных мышей.

Следовательно, двигательные судороги не являются необходимым условием для возникновения ретроградной амнезии, ее развитие связано со взаимодействием электрошока с нервными процессами, лежащими в основе формирования энграммы.

Электрошок и активные формы поведения. Эксперименты показывают, что в большинстве случаев действие электрошока оказывалось эффективным для продуцирования ретроградной амнезии при выполнении задач, требующих пассивного избегания. Считалось, что электрошок не приводит к развитию ретроградной амнезии, если действует на навыки активного избегания. Д. Позланс и К. Вандервольф [302] изучали действие электрошока на поведение активного избегания. Крысы должны были уходить от действия отрицательного подкрепления, перепрыгивая препятствия. После действия электрошока тестирование, выполненное через 24 часа, продемонстрировало вместо ухудшения фасилитацию двигательного навыка. Аналогичный результат был получен в опытах Дж. Пирча [300]. Он обучал крыс правильно проходить двухходовую челночную камеру. Повторные электрошоки, которые применяли после каждой пробежки, привели к фасилитации навыка. Обнаруженное улучшение памяти наблюдалось

в течение 72—96 час. Возвращение к исходному уровню обучения развивалось постепенно.

Многие эксперименты показали, что электрошок не вызывает ретроградной амнезии для аверсивно-мотивированных задач, а также для задач с пищевой мотивацией [277]. Но некоторые исследователи получили ретроградную амнезию и для обучения, мотивированного отвращением к пище или какому-либо объекту [297, 298].

Избирательное действие электрошока в отношении разных видов обучения заставляло сомневаться в истинно амнестической природе его влияния на процессы памяти. Предположение о неспецифическом действии электрошока на память выражено в исследованиях, в которых нарушение навыка рассматривается как результат растормаживающего влияния электрошока на поведение пассивного избегания. Это направление исследований отражено в экспериментах В. Кула и Р. Миллера [100], Д. Льюиса и В. Майера [229], Х. Адамса и Л. Пикука [60]. Опыты показали, что применение электрошока приводит к интенсификации активных форм обучения и растормаживанию двигательной активности в поведении пассивного избегания — «торможению торможения» [60, 251]. Более поздние работы показали, что ретроградная амнезия возникает для обучения любого вида, если электрошок затрагивает активность структур мозга, принимающих участие в осуществлении поведения, требуемого для решения задачи. В таких случаях применяют локальный электрошок.

Проактивное действие электрошока. Электрошок влияет на сформированный след памяти при его предъявлении после обучения и на возможность формирования энграммы, если электрошок действует перед обучением. В замедлении скорости обучения, обнаруживаемом после нанесения электрошока, проявляется его проактивный эффект. Проактивное действие электрошока на поведение животных можно обнаружить и тогда, когда он применяется для нарушения памяти после завершения обучения. Он сильно влияет на результаты тестирования сохранности навыка, если проверка выполняется до окончания проактивного действия. В таком случае невозможно определить, связаны ли изменения латентных периодов двигательных реакций с нарушением памяти или же с изменением физического состояния животных?

Изучение эффекта электрошока, примененного перед обучением, было выполнено в экспериментах А. Роутенберга и К. Кея [322], А. Шнейдера и др. [333]. Было показано, что применение электрошока приводит к изменению латентных периодов двигательных реакций и общего уровня двигательной активности. Проактивное влияние электрошока продолжается в течение 240 мин. Замедление скорости движений и снижение их общего числа наблюдалось в течение 120 мин. Резко сокращалось число выходов в «открытое поле» [211]. Через некоторое время скорость движений увеличивалась и превышала имевшуюся в начале опыта до применения электрошока. Через 3—4 часа происходила нормализация двигательной активности.

Так как в двигательной активности после применения электрошока обнаружены большие изменения, тестирование состояния следа памяти не имеет смысла до полного завершения проактивного эффекта. Так, Д. Позланс и К. Вандервольф [302] сообщают, что серия электрошоков, предшествующая выработке навыка, оказывает фасилитирующее действие на его формирование. Ф. Робустелли и др. [320] нашли, что проактивное действие электрошока может продолжаться в течение 24 час, вызывая как уменьшение, так и увеличение латентных периодов двигательных реакций. М. Ли-Тенг [221] в опытах на цыплятах наблюдала снижение частоты клеваний после применения электрошока. Дж. Пирч [300] отметил фасилитацию приобретения двигательного навыка также после применения электрошока. Существенным является то, что все перечисленные изменения в обучении обнаружены через различные интервалы времени от момента применения электрошока.

Таким образом, проактивное действие электрошока заставляет учитывать его возможное влияние на результаты тестирования. Поэтому проверка состояния двигательного навыка должна выполняться после полного устранения проактивного влияния электрошока для того, чтобы избежать смещения ретроактивного и проактивного эффектов.

Теории ретроградной амнезии. Многие данные, полученные в опытах методом экспериментальной ретроградной амнезии, были поняты как доказательство того, что электрошок приводит к физическому разрушению следа

памяти. Предлагались и другие интерпретации изменения памяти после действия амнестических агентов. В. Кул и Р. Миллер [100] подчеркивали конфликтный характер ситуации, которая складывалась после применения амнестического электрошока. Другие авторы считают, что электрошок вызывает ответ, который является условным к нейтральному стимулу, и этот условный ответ конкурирует с ранее заученным, продуцируя ретроактивное торможение [57, 59, 60]. Х. Адамс и Д. Льюис [59] предполагают наличие условного торможения реакции, приобретенной в результате обучения, а Д. Льюис и Б. Майер [229] — условное торможение, связанное с релаксацией.

Х. Адамс и Л. Пикок [60] считают, что электрошок растормаживает реакцию избегания, т. е. животные должны затормозить свои движения, а амнестический агент «тормозит торможение». Это предположение они подтвердили опытом, в котором для получения пищи животные должны были нажимать на рычаг. Чтобы получить достаточное количество пищи, на рычаг нужно надавить несколько раз. Одну группу животных обучали делать эти движения с медленной скоростью, а другую — с быстрой. После действия электрошока скорость нажатий на рычаг значительно возросла у животных первой группы, а у второй группы почти не изменилась. Отсюда был сделан вывод о том, что амнестический эффект зависит от скорости поведенческих реакций. Если операции, выполняемые животными, достаточно быстры, то действие электрошока почти не влияет на скорость их выполнения. Если же они совершаются медленно, то электрошок растормаживает их и это выглядит как «забывание».

Другой гипотезой, пользующейся популярностью, является представление о диссоциированном обучении. Феномен диссоциированного обучения (зависящего от функционального состояния мозга) показан во многих работах [1, 53, 113, 124, 126, 243, 249]. Основное предположение следующее: если обучение выполняется на определенном функциональном фоне мозга, то правильное воспроизведение навыка, приобретенного в процессе обучения, возможно только на таком же функциональном фоне. В применении к ситуации с экспериментальной ретроградной амнезией предполагается, что электрошок изменяет функциональное состояние мозга. Это новое функциональное состояние сохраняется в течение длительного

времени, и тестирование, выполняемое через 24 часа, совершается на фоне нового функционального состояния, и поэтому воспроизведение навыка нарушается. В изменении функционального состояния мозга заключается основная причина нарушения памяти, вызываемого действием амнестических агентов. Такой точки зрения о механизме развития ретроградной амнезии придерживаются многие исследователи [133, 248, 281], но имеется и критическое отношение к такому объяснению механизма нарушения памяти [385].

Объективные показатели ретроградной амнезии. В качестве контроля за состоянием энграммы в большинстве экспериментов используют латентный период двигательной реакции. Но некоторыми исследователями сделана попытка привлечь в качестве такого показателя некоторые характеристики деятельности вегетативной нервной системы.

При изучении замыкания условных рефлексов при помощи регистрации объективных показателей — ЭЭГ, ЭМГ, ЭКГ, дыхания, частоты пульса — было показано, что по мере обучения происходят изменения на всех уровнях нервной системы [123]. Основываясь на предположении о том, что вегетативные компоненты входят в состав условного ответа, делались попытки рассмотреть двигательный навык, сформированный при обучении, как совокупность центральных, моторных и вегетативных компонентов. Правда, роль вегетативных показателей при замыкании условного рефлекса окончательно не определена, но в большинстве опытов отмечают изменение частоты пульса, дыхания и кровяного давления и считают их обязательными составляющими реакции страха, которая возникает у животных в ответ на болевое раздражение.

В экспериментах Дж. Мендозы и Х. Адамса [264] крысы, услышав звонок, должны были перейти из темной камеры в светлую, чтобы избежать отрицательного [болевого] подкрепления. Контроль за обучением осуществлялся при помощи регистрации частоты пульса. Когда условный ответ был выработан, то частота пульса была значительно ниже исходной. При достижении критерия обучения, через 6 с после отрицательного подкрепления, наносили электрошок (согласно данным С. Чоровера и П. Шиллера [107] электрошок, примененный в интервале

до 10 с после завершения обучения влияет на скелетный и двигательный компонент реакции страха). Тестирование состояния навыка после действия электрошока происходило на следующий день. Выяснилось, что по частоте пульса нарушения памяти не произошло. Таким образом, работа Дж. Мендозы и Х. Адамса [264] показала, что амнестический электрошок не затрагивает условной реакции по вегетативному показателю. Автономная основа условного ответа, мотивированного страхом, остается незатронутой. Однако убедительность данного исследования снижается, так как отсутствует контроль по двигательным компонентам реакции избегания. Этот пробел в работе Дж. Мендозы и Х. Адамса восполняет исследование Б. Хайна и Р. Паолино [172]. Они регистрировали двигательный и вегетативный компоненты реакции страха и сумели показать разнонаправленные изменения, вызываемые действием электрошока. Анализ результатов эксперимента позволил сделать вывод о том, что электрошок нарушает хранение следа памяти на уровне двигательного компонента, но не затрагивает следа, сформированного на уровне автономной системы.

К аналогичным выводам пришел П. Нейтон [280], который изучал влияние электрошока на замыкание условного рефлекса. В опытах П. Нейтона, выполненных на овцах, производилась регистрация электрической активности фронтальной, париетальной и затылочной областей мозга. Велась также регистрация частоты пульса, кровяного давления и дыхания. Электрошок и электрическое раздражение средней силы наносили через электрод, локализованный в затылочной области мозга.

Опыты показали, что у животных, прошедших тренировку в ситуации предъявления комбинации «условный стимул — электрораздражение средней силы — электрошок» вырабатываются устойчивые реакции вегетативной нервной системы: по частоте пульса, давлению крови, дыханию. Двигательный компонент возникает нестабильно, в то время как реакция условного страха, измеренная по вегетативным показателям, отличается высоким уровнем стабильности. Опыты П. Нейтона показывают, что электрошок, предъявленный после формирования условного рефлекса, блокирует моторный компонент реакции, но не затрагивает вегетативных показателей условного ответа. Можно предположить, что формирование следа па-

мяти происходит на всех уровнях ЦНС, причем след каждого уровня по-разному чувствителен к действию электрошока. В зависимости от выбранных показателей обучения энграмму памяти считают сохранной или уничтоженной. Но каждый показатель говорит о сохранности или разрушении энграммы «своего» уровня.

Теоретическое объяснение фактов, полученных в рассмотренных экспериментах, было сделано Дж. Мендозой и Х. Адамсом [264], Б. Хайном и Р. Паолино [172]. Предполагается, что некоторые показатели обучения на уровне поведения животных более уязвимы для электрошока: они «растормаживаются» действием амнестического агента. Амнестическое действие электрошока объясняла гипотеза «торможения торможением» [60]. Одни компоненты реакции страха больше подвержены растормаживающему влиянию электротока, чем другие, поэтому энграмма памяти на одном уровне нервной системы сохраняется, а на другом исчезает.

Б. Хайн и Р. Паолино предполагают, что «условный страх», выработанный в ситуации обучения с одной попытки, возникает вновь, если животное попадает в среду, содержащую элементы окружающей обстановки, в которой приобретался навык. Чтобы сформировались прочные связи выработанной реакции со специфическими стимулами среды, необходимо время. Поэтому реакция страха, измеренная по латентному периоду двигательного компонента, который зависит от множества связей со стимулами ситуации обучения, оказывается наиболее уязвимой. Наоборот, минимальное число связей компонента реакции делает его более устойчивым к «растормаживающему» действию амнестического агента. Опыты показывают, что при изменении способа контроля за двигательным компонентом реакции условного страха также обнаруживается устойчивость следа памяти. В экспериментах, выполненных Х. Адамсом и К. Кальхауном [57], в качестве показателя сохранения следа памяти использовалось отношение числа прикосновений животного (кошки) к воде во время последней тренировочной ситуации и после применения электрошока. При тестировании, выполненном через 24 и 168 час обнаруживали ретроградную амнезию, если в качестве показателя сохранения следа памяти применяли величину латентных периодов двигательной реакции. Если же в качестве показателя обуче-

ния использовали отношение латентных периодов, то результаты тестирования, выполненного через 168 час, показывали восстановление памяти.

В другом эксперименте [60] применяли контролируемое ознакомление животных с экспериментальной камерой. Предполагалось, что это способствует образованию большого числа связей с отдельными элементами обстановки. И действительно, тестирование, выполненное через 168 час, показывает восстановление навыка при измерении сохранности энграммы как по величине латентного периода двигательной реакции, так и по величине отношения латентных периодов.

Таким образом, применение разных способов контроля за состоянием энграммы после действия амнестического агента влияет на результаты эксперимента. Однако и в этом случае результаты опытов противоречивы. Так, В. Кул и Р. Баррет [99], В. Кул и Р. Миллер [100] и В. Кул и др. [101] не нашли различия в сохранности энграммы, сформированной на уровне двигательного компонента реакции страха и вегетативных составляющих.

1.3. Определение амнестического градиента

Интервал времени после обучения, в течение которого действие амнестического стимула вызывает ретроградную амнезию, называется временем консолидации. Предполагается, что за пределами этого интервала действие амнестических агентов становится неэффективным, так как след памяти уже фиксирован и перешел в долговременное хранение. Зависимость степени нарушения памяти от интервала времени между обучением и применением амнестического агента называется амнестическим градиентом. Отметим, что каждый след имеет несколько амнестических градиентов. Каждый градиент зависит от вида стимула, применяемого для прерывания реверберации нервных импульсов [68, 242]. В качестве механизма, обеспечивающего нарушение фиксации энграммы, предполагалась интерференция амнестических стимулов с нервными процессами, составляющими основу реверберирющей активности [62, 148, 250, 253].

Эксперименты, которые проводили, чтобы определить время фиксации следа памяти, дали самые разнообразные

значения этого интервала. Предполагали, что переход следа из кратковременного в долговременное хранение осуществляется за несколько секунд. Соответственно момент применения электрошока отставляли от момента завершения обучения на 100—500 мс. Трудность заключалась в том, что необходимо было определить максимально большой интервал времени, при котором электрошок еще вызывает ретроградную амнезию. Поэтому постепенно момент действия электрошока отодвигали от обучения на все большие интервалы времени. Наконец, в некоторых исследованиях было показано, что применение электрошока даже через несколько часов после обучения оказывается эффективным.

Получены следующие величины времени консолидации энграммы: в экспериментах М. Забоски и др. [347] он не превышает 100 мс; в опытах Д. Куартермейна и др. [307] этот интервал оказался равным 200 мс; Дж. Херриот и П. Колеман [168] нашли, что применение электрошока эффективно при интервале до 50 мин; в опытах Р. Кинга [207] амнестический интервал времени равен 5 мин; Д. Куартермейн и др. [308] определили, что он не превышает 30 с; С. Чоровер и П. Шиллер [107, 108] считают, что след памяти уязвим в интервале до 10 с после обучения. Затем Дж. Мак-Го и Х. Алперн [244] продолжили амнестический интервал до 3 час; в опытах Р. Коппа и др. [211] он увеличился до 6 час, О. Бурешова и Д. Буреш [92] нашли, что ретроградная амнезия может быть вызвана электрошоком, примененным через 24 часа после обучения. Если обучение требует многократных попыток, то след памяти оказывается уязвимым в течение нескольких дней. Так, в опытах Х. Брауна и др. [84] использовали обучение в лабиринте, ретроградная амнезия возникала при действии электрошока через 63 дня после обучения, а К. Стоун и А. Бахтиари [345] наносили электрошок через 30 и 70 дней после последней попытки, тем не менее нарушение памяти еще возникало.

С. Чоровер и П. Шиллер [107], работая с фиксированными значениями тока, но применяя его через разные интервалы после обучения, обнаружили, что эффективность электрошока постоянной силы меняется обратно пропорционально времени, прошедшему от момента применения отрицательного подкрепления. Возникает вопрос, существует ли интервал времени, за пределами которого

действие электрошока окажется неэффективным? Исследования показывают, что применение специальных методов дает возможность получения ретроградной амнезии практически через любой интервал времени, прошедший после обучения. Независимость нарушения памяти от интервала времени между завершением обучения и применением электрошока с наибольшей полнотой демонстрируется методом реактивации следа памяти, впервые примененным А. Шнейдером и В. Шерманом [334]. Результаты опытов по определению амнестического интервала времени показали, что развитие ретроградной амнезии после применения амнестического агента через любой интервал времени после завершения обучения не может быть объяснено гипотезой консолидации энграммы. В противном случае отсюда следует, что консолидация следа памяти продолжается в течение нескольких дней и недель после обучения и практически никогда не заканчивается, что также противоречит положениям гипотезы консолидации.

В исследовании Х. Алперна и Дж. Мак-Го [64] показано, что длительность амнестического интервала времени зависит от интенсивности применяемого электрошока. Удалось получить два разных амнестических интервала в соответствии с длительностью и интенсивностью применяемого электрошока. Чем больше сила и длительность электрошока, тем длиннее амнестический интервал времени. Для наибольшей длительности и интенсивности электрошока амнестический градиент в опытах Х. Алперна и Дж. Мак-Го [64] равен 3 час. Аналогичные результаты получены и в исследовании А. Черкина [102].

А. Миллер [265] показал, что при увеличении силы тока до 100 мА градиент ретроградной амнезии продлевается и становится равным 50 мин при обучении животных поведению пассивного избегания. При снижении силы электрошока до 30 мА амнестический интервал сокращается до 30 с. Эти результаты подтверждаются исследованиями других авторов [102, 147]. Возрастание силы — длительности электрошока и соответствующее продление амнестического градиента имеет пределы [64, 128]. Если достигается предельное значение одного из этих параметров, то его дальнейшее увеличение на градиент амнезии не влияет [90, 128]. Вопрос о силе и длительности электрошока в связи с продлением амнестического градиента

не имеет окончательного решения, так как в некоторых работах такой зависимости вообще не обнаружено.

Разные виды амнестических агентов имеют определенную длительность амнестического интервала времени. Так, в работе Дж. Магнуса и М. Ли-Тенг [256] показано, что градиент ретроградной амнезии, вызываемой действием флюорофила, отличается от градиента, получаемого действием электрошока. Для электрошока максимально возможной силы амнестический градиент в этих опытах не превышал нескольких минут, а для флюорофила ретроградная амнезия возникала и через 6 час после обучения. Наличие нескольких амнестических градиентов объясняют тем, что агенты действуют на разные фазы консолидации следа памяти и с разной степенью эффективности взаимодействуют с энграммой, т. е. по-разному влияют на электрическую активность нейронов и биохимические процессы, происходящие в мозге [68, 287]. Длительность амнестического градиента — величина, зависящая как от параметров, так и от вида применяемого амнестического агента. Относительная длительность амнестического интервала времени и его «безразмерность» с наибольшей отчетливостью проявились в опытах с применением процедуры реактивации следа памяти.

В эксперименте животных тренируют, а затем через любой интервал времени (несколько часов или несколько дней) применяют электрошок или какой-либо другой амнестический агент. Перед его применением животные получают отрицательное подкрепление, похожее на использовавшееся во время обучения, но меньшей силы. Действие отрицательного подкрепления приводит к реактивации энграммы, сформированной во время обучения. Процедуру реактивации обычно проводят через 24 часа после обучения.

Первый эксперимент, в котором использовалась процедура реактивации следа памяти, был выполнен А. Шнейдером и В. Шерманом [334]. В опыте для экспериментальной группы животных использовали электрошок, который применяли через 30 с или 500 мс после окончания обучения. Если электрошок наносили через 30 с, то нарушение памяти не развивалось, а при его применении через 500 мс возникала ретроградная амнезия. Реактивация следа памяти у первой группы животных производилась следующим способом: сначала животное

обучали, а затем через 30 с после обучения предъявляли слабое электрическое раздражение, которым пользовались для обучения. Затем через 500 мс наносили электрошок. Другая группа животных подвергалась процедуре реактивации следа памяти через 6 час после обучения. Крысам (или мышам) наносили отрицательное подкрепление вне экспериментальной камеры, в которой ранее происходило обучение поведению пассивного избегания. Через 500 мс после этого предъявляли электрошок. При тестировании, выполненном через 24 часа, обнаружили ретроградную амнезию у животных обеих групп. Следовательно, существенным для развития ретроградской амнезии является близость во времени второго отрицательного подкрепления и электрошока, а не прерывание консолидации следа памяти, выработанного 6 час назад.

В более ранних исследованиях основное внимание уделялось интервалу времени между обучением и нанесением электрошока. Но опыты А. Шнейдера и В. Шермана показали, что существенным является время между моментом активации следа памяти и действием амнестического агента. В этом случае «возраст» следа памяти не имеет значения, существенно только его состояние в момент применения электрошока. А. Шнейдер и В. Шерман предположили, что «оживление» энграммы связано с реакцией активации, вызываемой действием вторично примененного отрицательного подкрепления. Если реакция активации прерывается действием электрошока, то возникает ретроградная амнезия.

Эксперименты А. Шнейдера и В. Шермана [334] дали толчок новому направлению исследований, изучающему действие электрошока на вторично активированный след памяти. Были предприняты попытки разработать предположения о роли реактивации следа памяти в развитии ретроградской амнезии. Фактически целью таких работ является демонстрация потери памяти при действии электрошока на следы, заведомо прошедшие консолидацию.

Аналогичные результаты получены в исследовании Дж. Мисанина и др. [274]. В их опытах интервал времени, через который проводилась реактивация следа, был равен 24 час. Существенным дополнением к уже имеющимся данным было то, что показана независимость «реактивирующего» стимула от времени. В любом интервале времени — от нескольких часов до нескольких

дней — второй стимул активизирует след памяти, а электрошок, примененный на фоне реактивированного следа, приводит к ретроградной амнезии. В исследовании этих авторов [274] электрошок применяли сразу же после реактивации следа, так что интервал времени между «реактивирующим» стимулом и электрошоком не превышал 200 мс.

Т. Де Витти и Дж. Холидей [125] также провели эксперименты, обучая животных (кошек) поведению пассивного избегания. Через 24 часа после обучения при помощи различных «реактивирующих» стимулов выполняли активацию энграммы. Т. Де Витти и Дж. Холидей пытались градуировать степень активации следа памяти при помощи предъявления комбинации стимулов, содержащей разное число «реактивирующих» объектов, с которыми животные встречались во время обучения. Опыты показали, что реактивация следа памяти может быть достигнута даже при предъявлении отдельных элементов обстановки, в которой была проведена тренировка животных. Стимулы, включенные в экспериментальную ситуацию, имеют разное значение для реактивации следа памяти. Это позволило предположить, что ретроградная амнезия — следствие нарушения взаимодействия животного с элементами окружающей обстановки, а не нарушения процесса консолидации.

Развитие ретроградной амнезии при действии электрошока через длительный интервал времени от момента завершения обучения изучалось также в работах Дж. Льюиса и Н. Брегмана [227] и Дж. Льюиса и др. [228]. Явление реактивации следа памяти анализировали, используя навык, приобретенный животными в условиях пробегания лабиринта. Для выработки устойчивого навыка требовалось много тренировок. После достижения критерия у контрольной группы животных, которых после тренировок не подвергали никаким экспериментальным процедурам, в течение нескольких дней обнаруживался очень высокий (почти стопроцентный) уровень сохранения выработанного навыка.

Экспериментальную группу животных через 7 дней помещали в лабиринт Лешли, который отличался от К-лабиринта, в котором проводили обучение. Лабиринт Лешли должен был напомнить животным ситуацию выработки навыка. После того как животные находились в

лабиринте Лешли в течение нескольких минут, им нанесли электрошок. При тестировании, выполненном через 24 часа, у всех животных обнаружили ретроградную амнезию.

Опыты показали, что развитие ретроградской амнезии зависит не от времени, прошедшего от момента завершения обучения до применения амнестического агента, а от времени, которое проходит от момента реактивации следа памяти до электрошокового воздействия. Ретроградная амнезия, возникающая при действии амнестического агента непосредственно после обучения, является частным случаем развития потери памяти. В экспериментах Дж. Льюиса и др. [228] электрошок применяли через 7 дней после обучения; по-видимому, за это время след должен был консолидироваться. И все же ретроградная амнезия возникала, так как условием нарушения памяти является применение амнестического агента на фоне активированной энграммы.

При действии амнестического агента на реактивированный след памяти ретроградная амнезия получена не только для электрошока, но и для ингибиторов синтеза протеинов, например ацетоксициклогексимида, пуромицина [113 — 117]. Анализ результатов показал сходство явлений, возникающих после действия электрошока, и веществ, влияющих на метаболизм нервной ткани. Сходство обнаруживается даже при работе на животных разного вида.

Процедура реактивации следа оказывается эффективной для восстановления памяти у людей [358]. Воспоминание, вызванное каким-либо предметом, напоминающим забытую ситуацию или событие, свойственно людям как в норме, так и в патологии [36].

Явление реактивации следа памяти обнаружено многими учеными [125, 227, 274]. Но все же оно найдено не во всех опытах. Так, Б. Доусон и Дж. Мак-Го [120] провели эксперименты по реактивации следа памяти на кошках в условиях дефицита воды. Реактивация производилась через 24 часа после обучения. В качестве активирующего след стимула применили электрическое раздражение, которое использовали во время обучения. Через 500 мс наносили электрошок. Его сила не отличалась от той, которую использовали в работах, показавших феномен реактивации [328, 331]. Но ретроградная амнезия в

опытах Б. Доусона и Дж. Мак-Го [120] не возникала.

Р. Джемисон и Д. Альберт [189] тоже не обнаружили ухудшения памяти у животных, к которым применяли процедуру реактивации следа памяти. В этих опытах «оживление» энграммы и электрошок производили через 5 час после обучения. Сила тока, использованного для электрошока, была равна 100—120 мА, т. е. была значительно выше, чем в других экспериментах. В качестве активирующего стимула применяли электрический ток, который подавался через пол камеры. Электрошок предъявляли через 500 мс после активации следа памяти. Тестирование показало, что ни в одной группе не произошло ухудшения памяти. Реактивация следа также не дала положительных результатов в опытах П. Голда и П. Кинга [154], Л. Банкера и др. [77].

Причину получения различных результатов в одинаковой экспериментальной ситуации трудно объяснить. Вероятно, есть множество неконтролируемых факторов, которые могут оказаться решающими для исхода опыта. Уточнение этих деталей и их экспериментальная проверка влекут за собой серьезные возражения против гипотезы консолидации следа.

Опыты с использованием метода реактивации энграммы приводят к предположению, что след памяти может находиться в двух состояниях: активном, в котором он может быть использован в данный момент времени, и пассивном, в котором пребывают энграммы, не подготовленные к воспроизведению. Применяя стимул, способный активировать след памяти и тем самым сделать его доступным для воспроизведения, можно вызвать переход энграммы из пассивного состояния в активное. След памяти уязвим только в активном состоянии. Интервалом уязвимости следа памяти является время, в течение которого поддерживается готовность следа памяти к воспроизведению. Поэтому для амнестических агентов важно состояние энграммы к моменту предъявления электрошока, а не «возраст» энграммы. В этом заключается основа феномена ретроградной амнезии для реактивированного следа памяти. Этой же точки зрения придерживаются исследователи, изучающие процесс заучивания рядов слов [78, 358]. Предполагается, что энграмма переходит из одного состояния в другое в зависимости от работы механизма,

обеспечивающего избирательную активацию следов памяти.

О связи реакции активации, вызываемой действием отрицательного подкрепления, с получением ретроградной амнезии говорят результаты опытов С. Чоровера и П. Шиллера [107, 108], в которых производилась регистрация электрической активности головного мозга. Показано, что если реакция активации, вызываемая напоминающим стимулом, слабо выражена, то после применения амнестического агента ретроградная амнезия может не развиваться.

Таким образом, вопрос о величине интервала времени, в течение которого происходит консолидация следа, не имеет решения, так как ретроградная амнезия возникает на фоне реакции активации, вызванной «напоминанием».

ВОССТАНОВЛЕНИЕ СЛЕДА ПАМЯТИ

В клинических наблюдениях неоднократно отмечалось восстановление памяти после ретроградной амнезии, возникшей в результате травмы или длительной болезни. Восстановление навыка наблюдали также в опытах, выполненных на животных. Экспериментальное изучение возможности восстановления следа памяти после действия амнестических агентов имеет первостепенное значение для построения теории памяти и проверки гипотезы консолидации следа. В настоящее время известно несколько методов, способствующих восстановлению следа памяти после его «разрушения» электрошоком.

Спонтанное восстановление энграммы. Факты о спонтанном восстановлении следа памяти после действия амнестического агента были известны еще в 50-е годы. В работе П. Ворхеля и Дж. Нарциссо [373] сообщается о восстановлении навыка после применения электрошока к животным, обученным пробегать Т-лабиринт. После каждой попытки крысам наносили электрошок, так что каждая следующая тренировка требовала все большего числа проб для достижения критерия обучения. Однако через 4 дня навык полностью восстанавливался. Процент правильных пробежек даже превышал заданный уровень обучения.

Восстановление навыка после применения множественных электрошоков было обнаружено и в исследовании Дж. Брейди [83]. Животных обучали нажимать на рычаг с определенной скоростью, а затем наносили отрицательное подкрепление, вызывавшее реакцию страха, после чего число нажатий на рычаг уменьшалось. Такое обучение проводилось в течение 8 дней. Тестирование, выполненное через 4 дня после действия электрошока, показало ретроградную амнезию, но в следующих проверках, которые были выполнены через 30, 60 и 90 дней, обнаружено постепенное восстановление навыка.

В работах Дж. Брэйди (83) и П. Ворхеля и Дж. Нарциссо [373] использовались множественные электрошоки, обладающие не только амнестическим, но и аверсивным свойством, которое затушевывает истинное состояние энграммы [234]. Кроме того, в этих экспериментах использовались сложные формы обучения, требовавшие множества тренировок, что также усложняло понимание процесса формирования следа памяти и влияния электрошока. Поэтому особое значение имеют эксперименты, в которых восстановление энграммы показано для простых видов обучения при формировании следа памяти с одной попытки.

Спонтанное восстановление следа памяти при обучении с одной попытки обнаружено в опытах С. Зинкина и А. Миллера [381]. Тестирование состояния энграммы, сформированной при однократном предъявлении комбинации «отрицательное подкрепление — электрошок» проводилось через 24, 48 и 72 часа. Результаты нескольких проверок показали постепенное восстановление навыка, выработанного перед применением электрошока.

В отличие от результатов, рассмотренных выше, в опытах Дж. Чевалиера [106] спонтанное восстановление памяти не обнаружено. Дж. Чевалиер также применил обучение с одной попытки, а состояние энграммы проверял через 7 и 30 дней. Сравнение контрольной группы животных с экспериментальной показало полное сохранение следа памяти в обеих группах. Отсутствие улучшения состояния энграммы было рассмотрено как доказательство разрушения следа памяти амнестическим агентом, т. е. подтверждало гипотезу консолидации следа.

До исследования С. Зинкина и А. Миллера (381) специально вопросом постоянного или временного нарушения памяти при однократном воздействии электрошока никто не занимался, так как гипотеза консолидации вообще исключает возможность постепенного восстановления энграммы. Но в экспериментах С. Зинкина и А. Миллера ретроградная амнезия была обнаружена только при тестировании, выполненном через 24 часа, а в остальных проверках найдено градуальное восстановление следа памяти. Эти результаты показали, что нарушение навыка может быть временным и восстановление, по-видимому, происходит на основе энграммы, уцелевшей после предъявления амнестического агента. Для полной реконструк-

ции энграммы достаточно реэкспозиции обстановки, в которой было выполнено обучение.

Проверкой фактов, полученных в опытах С. Зинкина и А. Миллера, занимались М. Латтжес и Дж. Мак-Го [239]. После аналогичного обучения животных при тестированиях, выполненных через несколько дней, неделю и месяц после обучения, улучшение памяти не было обнаружено. Авторы считают, что результаты их исследования поддерживают гипотезу консолидации, потому что в их опытах память не восстановилась.

Р. Кохленберг и Т. Трабассо [210], применив обучение с одной попытки, наблюдали постепенное восстановление памяти при тестированиях, выполнявшихся через 3, 24 и 48 час после действия электрошока. Полное восстановление поведения пассивного избегания произошло через 48 час. При тестировании, выполненном через 3 часа, улучшения памяти не наблюдалось, а через 24 часа обнаружено частичное восстановление навыка.

В работах других авторов [278, 279] тоже показано градуальное восстановление энграммы по мере увеличения времени между моментом применения электрошока и моментом проведения тестирования. В качестве меры обучения использовался не латентный период двигательной реакции, а количество воды, выпитой кошками перед применением отрицательного подкрепления. Проверки состояния следа памяти производились через 20, 45, 90, 240 и 1440 мин. Тестирование, выполненное через 20 мин после применения электрошока, демонстрирует полную ретроградную амнезию, через 45 мин начинается постепенное восстановление памяти, через 90 мин амнезия почти полностью исчезает, а через 240 мин животные, подвергшиеся действию электрошока, не отличались от кошек контрольной группы. Дефицит памяти в этих опытах наблюдали лишь в течение 20 мин.

Х. Нильсон [281, 282] предполагал, что постепенное восстановление памяти имеет в своей основе постепенное восстановление возбудимости определенных мозговых структур. В его исследованиях анализировались изменения электрофизиологических характеристик миндалины, гиппокампа и зубчатой фассии, которые развивались одновременно с нарушениями памяти. Восстановление двигательного навыка происходило параллельно нормализации электрофизиологических характеристик этих струк-

тур мозга. Если электрошок не вызвал изменений электрической активности и возбудимости мозговых образований, то ретроградная амнезия не возникала. Кроме того, в этих работах было показано, что градуальное восстановление памяти развивается одновременно со снижением уровня локомоций, который значительно возрастает через 20 мин после применения электрошока. Аналогичные результаты получены и в других исследованиях [109, 203, 281]. Предполагается, что постепенная нормализация возбудимости определенных структур мозга и восстановление скорости локомоций — причина градуального восстановления памяти, так как изменения, возникшие на уровне возбудимости мозга, скорости локомоций и памяти завершаются одновременно в интервале от 24 до 196 час.

Спонтанное восстановление обнаружено не во всех исследованиях. Так, оно не найдено в опытах М. Герца и Х. Пика [169]. В их экспериментах тестирование состояния энграммы выполняли в интервале от 2 до 72 час. Улучшение памяти не было обнаружено ни в одной из проверок. Такой же результат получен О. Реем и Р. Барреттом [311]. Они проводили тестирования через 8—12 дней после применения электрошока и не нашли восстановления навыка ни в одной из проверок. Аналогичный результат при тестированиях через 24—72 часа получен в работе С. Зорнетцера и Дж. Мак-Го [385].

В исследованиях В. Риддела [318] обнаружено, что в интервале от 24 до 36 час животные демонстрируют хорошее сохранение навыка, а в интервале от 72 до 96 час память снова оказывается нарушенной. Поэтому В. Риддел пришел к выводу, что электрошок действует не только на стадию фиксации, но и на воспроизведение энграммы. В его экспериментах это проявилось в повторном ухудшении памяти, обнаруживаемом в более поздних тестированиях.

Еще никому не удалось найти факторы, которые препятствовали бы восстановлению следа памяти. Но результаты, полученные многими исследователями, показывают, что динамика восстановления навыка может быть чрезвычайно сложной. Так, в опытах Р. Кинга и Р. Гляссера [208] показана роль времени, прошедшего после применения амнестического электрошока. Тестирования состояния памяти в их опытах производили через 24, 48, 72 ча-

са, через 1, 2, 4 и 6 недель. Каждая группа подвергалась однократному тестированию, чтобы исключить улучшение памяти за счет повторного обучения. Через 48 час, 1 и 4 недели обнаружено восстановление памяти. Тестирования, выполненные через 24 и 72 часа, через 2 и 4 недели, показали нарушение двигательного навыка, сформированного во время предыдущего обучения.

Результаты опытов по спонтанному восстановлению памяти противоречивы [103, 169, 385]. Многие авторы склонны считать, что различия возникают в результате использования разных способов предъявления амнестических агентов. Правда, экспериментальные данные могут быть противоречивы и при одинаковых способах нанесения электрошока. В опытах по спонтанному восстановлению энграммы источником противоречий могут оказаться даже такие детали, как условия содержания животного после обучения и электрошока [58], обстановка, в которой оно находится до тестирования [292]. Такие причины, приводящие к расхождению результатов, не всегда удастся контролировать. Так, в опытах Р. Миллера и др [268] показано, что события, заполняющие интервал времени между обучением и применением электрошока, играют важную роль в развитии ретроградной амнезии. В этих опытах интервал времени между завершением обучения и применением электрошока заполняли предъявлением ярких ритмичных вспышек света. Электрошок применяли через несколько минут, чтобы получить частичную ретроградную амнезию. Через 24 часа выполнили тестирование, которое показало полную ретроградную амнезию у животных, подвергавшихся влиянию световых вспышек. Контрольная группа, в которую входили животные, не испытывавшие действия ритмических вспышек света, обнаружила лишь частичное ухудшение памяти. Эти опыты показали, что события, заполняющие интервалы времени между обучением и амнестическим стимулом, влияют на степень нарушения памяти.

Опыты В. Поттса [303] продемонстрировали, что для спонтанного восстановления памяти существенно и то, где находятся животные после получения электрошока. В опыте его применяли через разные интервалы времени после обучения. Одна группа животных после предъявления электрошока была оставлена в «целевом» отделении экспериментальной камеры, а другая помещена в

клетки, где животные жили до опыта. Тестирование показало, что у первой группы — сильное нарушение памяти, которое происходит даже при действии электрошока через 1800 с после обучения. У животных второй группы, помещенных в клетки, ретроградная амнезия вообще не возникала.

Влияние ситуации, в которой проходит время от момента применения электрошока до тестирования на состояние памяти, изучалось Р. Петерсом и др. [292]. Они обнаружили, что если после применения электрошока крыс помещать в разные условия, то у них обнаружится различная степень нарушения памяти. Одну группу животных помещали в индивидуальные затемненные клетки с постоянным уровнем шума, а другую группу — в общую клетку. У первой группы найден более высокий уровень сохранения навыка, чем у животных второй группы. Предполагается, что дефицит памяти у второй группы связан с нарушением воспроизведения, вызванного действием электрошока.

В другом эксперименте Х. Адамс и др. [58] показали влияние на память полной сенсорной изоляции. В опыте применили обучение поведению активного избегания. Через 5 мин после тренировки применяли электрошок. Тестирование проводили через 4, 24 и 72 часа. Половина животных, проходивших тестирование через 72 часа, помещалась в камеру с полной сенсорной изоляцией. Результаты показали, что сенсорно изолированные животные имеют нарушение памяти даже через 72 часа, в то время как у животных других групп отмечали восстановление навыка через 24 часа. Как показывают результаты этого и выше рассмотренных опытов, на восстановление памяти плохо влияет как обилие впечатлений, так и их отсутствие. Для восстановления памяти необходим определенный уровень электрической активности мозга.

Поэтому эксперименты, в которых происходит неконтролируемое спонтанное восстановление, вытесняются опытами, в которых используются методы, основанные на контроле за факторами, влияющими на состояние энграммы.

Восстановление энграммы памяти действием второго электрошока. Память включает три основных процесса: фиксацию, хранение и воспроизведение. Любая из известных в настоящее время теорий, объясняющих феномены

нарушения памяти, связывает возникновение амнезий только с фазой фиксации [229, 239, 250, 251]. В этом сходство всех имеющихся гипотез о процессах памяти. Отличаются они лишь числом предполагаемых этапов формирования энграммы [81, 78, 152]. Между тем появление фактов о восстановлении навыка после действия электрошока создает трудности для объяснения этого феномена гипотезой консолидации. Решение проблемы восстановления влечет за собой выяснение механизмов действия амнестических агентов.

Гипотеза консолидации следа памяти для объяснения спонтанного восстановления энграммы допускает возможность частичного прерывания консолидации следа, скорость которой зависит от конкретных условий [102, 103, 338]. При прерывании процесса консолидации следа происходит ослабление энграммы. Но и частичное прерывание не может объяснить восстановления навыка, ведь фактически след находится ниже порога воспроизведения, так как энграмма «ослаблена». Чтобы объяснить феномен спонтанного восстановления с позиций теории консолидации, необходимо решить вопрос о том, продолжается ли консолидация после применения амнестического агента.

Были предприняты специальные исследования, которые должны были внести ясность в вопрос о состоянии консолидации после действия амнестического агента. В опытах Дж. Магнуса и Ли-Тенг [256], выполненных на цыплятах, анализировалась возможность консолидации следа памяти после действия амнестического агента. При помощи отрицательного подкрепления цыплят обучали не прикасаться к блестящим точкам. Для этого точки смазывали метилентраниталом — веществом, вызывающим отвращение к пище. Обучение такого вида сохранялось в течение 30 дней.

Предполагалось, что если после действия электрошока продолжается консолидация следа памяти, то вторичное применение комбинации «отрицательное подкрепление — электрошок» должно привести к усилению энграммы, оставшейся после первого воздействия электрошока.

Опыты выполнялись на двух основных группах цыплят. Первая группа, на которой контролировалась консолидация, происходящая после применения электрошока,

в первый день через 5 с после обучения получала транскраниальный электрошок. На второй день проводилась вторичная тренировка, после которой через 5 с применяли электрошок. Цыплята второй группы в первый день клевали сухие бляшки, поверхность которых не смазывалась метилентраниталом. Затем наносили электрошок. На второй день цыплята этой группы проходили обучение, после которого снова получали электрошок. На третий день происходило тестирование сохранения навыка у цыплят первой и второй групп. Результаты не выявили различий между степенью сохранности навыка у цыплят первой и второй группы. Улучшения памяти у цыплят первой группы не произошло. Это означало отсутствие суммации энграмм, оставшихся после первого и второго дня обучения. Следовательно, невозможно объяснить спонтанное восстановление следов памяти тем, что электрошок не полностью прерывает реверберацию и после его действия продолжается консолидация следа памяти.

К противоположному выводу пришли другие авторы [62, 63, 189, 244]. Чтобы показать, что консолидация продолжается после электрошока, они применяли его два раза — через 5 мин после обучения и через 1 час. Действие электрошока, предъявленного через 5 мин, вызывает незначительную потерю памяти, а электрошок, примененный через 1 час, приводит к более сильному ухудшению навыка. Соответственно, если применять два электрошока — через 5 мин, а затем через 1 час, ретроградная амнезия будет выражена сильнее, чем при однократном действии электрошока через любой интервал времени. На основе этих данных был сделан вывод, что консолидация продолжается и после действия электрошока.

Р. Кезнер, Дж. Д'Андреа [199] считают, что электрошок может прервать фазу фиксации следа. Это предположение поддерживает гипотезу консолидации. Но электрошок влияет и на фазу воспроизведения энграммы, не затрагивая фазы фиксации. Вывод сделан из результатов опыта, в котором электрошок, примененный немедленно после обучения, вызывал постоянную ретроградную амнезию. Электрошок, предъявленный через значительно больший интервал времени, вызывал временную ретроградную амнезию, действие которой не превышало 12—18 час.

М. Нечман и Р. Мейнике [278] сообщили о восстанавливающем действии второго применения комбинации «отрицательное подкрепление — электрошок». Они обнаружили, что если на следующий день после нанесения амнестического электрошока животному снова предъявить комбинацию «отрицательное подкрепление — электрошок», которую наносили в первый день опыта, то произойдет восстановление памяти. Эти опыты выполнены на крысах, которых обучали нажимать на рычаг, чтобы получить пищу. Затем применяли отрицательное подкрепление, сопровождаемое действием электрошока. Тестирование состояния памяти показало, что в первый день эксперимента электрошок вызывает полную ретроградную амнезию, но после вторичного предъявления отрицательного подкрепления и электрошока вне экспериментальной камеры на второй день опыта происходит восстановление навыка. Более того, восстанавливающий эффект вторично предъявленной комбинации «отрицательное подкрепление — электрошок» сохраняется даже через две недели после получения ретроградной амнезии.

Восстанавливающий эффект вторично предъявленной комбинации «отрицательное подкрепление — электрошок» зависит от интервала времени между обучением и электрошоком. При сокращении этого интервала для восстановления энграммы требуется несколько повторных применений комбинации. В экспериментах М. Нечмана и Р. Мейнике [278] в первой серии опыта электрошок предъявляли через 30 с после обучения, и в этом случае восстановление памяти происходило после однократного применения вторичной комбинации «отрицательное подкрепление — электрошок». Когда интервал времени между обучением и электрошоком сокращали до 1—2 с, восстановление памяти требовало 2—4 предъявлений этой комбинации.

Восстанавливающее действие вторично предъявленной комбинации «отрицательное подкрепление — электрошок» получено и в других работах [202, 210]. Улучшение памяти после вторичного применения этой комбинации обнаружено в работе Р. Кохленберга и Т. Трабассо [210]. М. Нечман и Р. Мейнике считают, что на основе этих экспериментов можно сделать вывод о том, что электрошок блокирует воспроизведение навыка, не разрушая его энграммы.

Аналогичные результаты получены в исследовании Р. Кезнера и др. [202]. Опыты выполнены на кошках, которых предварительно обучали нажимать на рычаг для получения воды. Предъявление комбинации «отрицательное подкрепление — электрошок» приводило к развитию ретроградной амнезии, но вторичное ее предъявление на второй день опыта вызывало восстановление памяти.

Существуют два объяснения этого феномена. Первое заключается в том, что при интервале между обучением и электрошоком, равном 4 с (такой интервал использовался в работе Р. Кезнера и др. [202]), происходит частичная консолидация следа. Суммируясь, следы, возникшие при первом и втором предъявлении комбинации «отрицательное подкрепление — электрошок», дают устойчивую энграмму памяти. Второе объяснение состоит в том, что часть нервных клеток после действия первого электрошока находится в рефрактерном состоянии, — следовательно, второй электрошок их не затрагивает. Затем эти элементы выходят из рефрактерного состояния, и нормализация их деятельности приводит к воспроизведению записанного следа памяти. Наиболее вероятным кажется второе объяснение, так как механизм частичной консолидации слишком гипотетичен.

Особый интерес представляет длительность интервала времени между первым и вторым предъявлением комбинации «отрицательное подкрепление — электрошок», при котором сохраняется восстанавливающий эффект ее вторичного действия. В опыте Р. Кезнера и др. [202] повторное предъявление этой комбинации дает положительный эффект даже через 8—15 дней после первого применения этого сочетания.

Восстанавливающее действие вторично примененной комбинации является неспецифичным по отношению к виду амнестического агента. М. Нечман и Р. Мейнике [278] показали, что если в качестве амнестического стимула использовать двуокись углерода, то ее повторное применение в сочетании с отрицательным подкреплением тоже оказывается эффективным для восстановления памяти.

Все рассмотренные нами эксперименты из-за противоречивости результатов не позволяли прийти к какому-либо определенному выводу относительно того, действует ли электрошок на фазу консолидации следа. Более чет-

кие доказательства влияния электрошока не на консолидацию, а на воспроизведение были получены в опытах с использованием специальных методов восстановления памяти. Чтобы объяснить восстановление памяти, сторонники гипотезы консолидации чаще всего используют предположение о частичном прерывании реверберации. Например, существуют исследования, в которых показано, что предотвращение реверберации не приводит к нарушению памяти. Так, глубокая гипотермия блокирует разряды нейронов, но ее применение через несколько минут после обучения не влияет на формирование энграммы. Анестетики и транквилизаторы тоже сильно подавляют активность нейронов, но не влияют на память. Это обнаруживается при тестированиях через большие интервалы времени [62, 63, 230, 232, 270].

Восстановление следа памяти методом напоминания. Теоретической предпосылкой для экспериментов по восстановлению следов памяти является предположение о том, что фиксация следа памяти — его закрепление в структурных изменениях «единиц» памяти — завершается в очень короткое время — меньшее, чем интервал между обучением и электрошоком. Быстрая фиксация энграммы и становится причиной того, что электрошок или другое амнестическое воздействие не разрушают след памяти, а прерывают его воспроизведение. Специальные приемы восстановления воспроизведения энграммы устраняют амнестическое последствие — блокаду воспроизведения.

Возможность восстановления памяти специальными методами была впервые показана в работе Р. Коппенаала и др. [213], а затем в работе А. Геллера и др. [145] и Р. И. Кругликова [28], Д. Льюиса и др. [233]. Причем обнаружено восстановление памяти не только после применения электрошока, но и после ретроградной амнезии, вызванной интракраниальной инъекцией ацетоксициклогексимида [306].

В 1968 г. было выполнено исследование Р. Коппенаала и др. [213], в котором впервые описано применение специального метода восстановления памяти — метода «напоминания». Первая часть эксперимента выполнялась ими традиционным способом: животных обучали поведению пассивного избегания, а затем применяли электрошок, вызывающий ретроградную амнезию. Перед тести-

рованием животным предъявляли стимул — «напоминание», вызывающий восстановление навыка. Роль «напоминания» выполнял электрический стимул, сила которого была меньше силы отрицательного подкрепления, использованного во время обучения. Стимул — «напоминание» — был настолько слаб, что примененный к необученным животным как фактор обучения, он не дал положительных результатов. Но при его воздействии на обученных животных, подвергшихся электрошоку, происходит полное восстановление памяти. Для восстановления двигательного навыка животных помещали в экспериментальную камеру, но вместо отрицательного подкрепления применяли стимул — «напоминание». При тестировании обнаруживалось полное восстановление памяти. Опыты Р. Коппенаала и др. [213] впервые позволили вмешаться в процессы памяти, а также регулировать ее эффективность.

Использование «напоминания» для восстановления навыка после применения электрошока было повторено в опытах А. Геллера и М. Джарвик [145], выполненных на мышах. И в этих экспериментах действие «напоминания» оказалось эффективным — память полностью или частично восстанавливалась. От случайного и неконтролируемого спонтанного восстановления памяти был сделан переход к изучению восстанавливающих свойств определенных элементов внешней ситуации обучения, вызывающих воспоминание.

Через какой интервал времени после действия электрошока применение «напоминания» приводит к улучшению памяти? В опытах Коппенаала «напоминание» предъявляли через 4 часа от момента действия амнестического электрошока, а в опытах Р. Миллера и А. Шпрингера [267, 270] напоминающий стимул предъявляли через 4 и 23 часа после первого тестирования. В обоих случаях «напоминание» было эффективным: животные демонстрировали полное восстановление навыка. Результаты согласуются и с данными Д. Льюиса и других [233], которые показали, что эффективность напоминания не ослабевает даже при его первом предъявлении через 336 час от момента нанесения электрошока. Аналогичные данные получены в работе Т. Де Витти и Т. Хопфера [126]. Показано, что восстанавливающее действие напоминающего стимула не зависит от интервала между тестирова-

нием и применением «напоминания». В опыте рассматривалась эффективность «напоминания», предъявленного через 2 часа и 2 недели. Во всех случаях получено восстановление памяти.

Является ли действие «напоминания» специфичным для активации энграммы? Этот вопрос рассматривался в работе Р. Миллера и А. Шпрингера [270]. Оказалось, что применение «напоминания» может быть эффективным и вне установки, напоминающей экспериментальную камеру. Это показывает, что восстановление навыка не зависит от взаимодействия следов памяти, активированных знакомой экспериментальной обстановкой и «напоминанием», как предполагали. «Напоминание» обладает специфическим действием в отношении повторной активации энграммы, сформированной в предыдущем обучении, а затем депрессированной электрошоком. Однако опыты М. Блэка [80] показывают, что если после действия электрошока животных оставлять для восстановления в тренировочной камере, то при тестировании через 24 часа ретроградная амнезия не обнаруживается. Если же для восстановления животных поместить в камеру, отличающуюся от той, в которой проводили обучение, то восстановления памяти не происходит. По-видимому, ситуация эксперимента действует как «напоминание», взаимодействует с депрессированной энграммой, и в результате достигается порог воспроизведения.

Всегда ли «напоминание» и отрицательное подкрепление, применяемое для обучения, должны иметь одинаковые физические свойства? Что существенно для активации энграммы — характеристики используемого стимула или возникающее после его применения «воспоминание»? Поставив эти вопросы целью изучения, Р. Миллер и А. Шпрингер [269] выполнили эксперимент, в котором в качестве отрицательного подкрепления применялась ледяная вода, температура которой была равна $+2^{\circ}\text{C}$, а в качестве «напоминания» применяли электрический стимул силой 0,25 мА и длительностью 10 с.

Ледяная вода может быть использована в качестве амнестического агента, что показано в работе Г. Липпмана и др. [236]. Неожиданное действие холода приводит к развитию ретроградной амнезии.

Результаты опыта Р. Миллера и А. Шпрингера [269] показали, что отрицательное подкрепление и «напомина-

ние» могут быть разной физической природы: группа животных, получавшая в качестве «напоминания» ледяную воду, обнаружила такое же восстановление памяти, как у группы, которой в качестве «напоминания» давали электрическое раздражение. Результаты этого эксперимента согласуются с данными С. Барондеса и Х. Кохена [78], которые обнаружили восстановление следа, депрессированного интракраниальной инъекцией АЦГ, при помощи инъектирования другого фармакологического препарата. При обучении в качестве отрицательного подкрепления применяли электрическое раздражение, а для «напоминания» использовали инъекции амфетамина и кортикостероидов.

Каким может быть механизм таких разных по свойствам воздействий, как электрическое раздражение, ледяная вода и инъекция амфетамина и кортикостероидов? Предполагается, что стимулы, отличающиеся по своим физическим качествам, могут вызывать один и тот же эффект — реакцию активации, которая играет чрезвычайно важную роль в воспроизведении следа памяти [78, 229].

Результаты этих работ имеют большое значение для подтверждения гипотезы, выдвинутой в работе А. Шнейдера и В. Шермана [334], согласно которой для развития ретроградной амнезии существенно не действие амнестического агента на реверберацию, а состояние энграммы в момент применения электрошока. Предлагается различать два состояния энграммы — активное и пассивное. Активное характеризуется готовностью энграммы к воспроизведению, а пассивное — ее латентным состоянием, в котором энграмма не может быть воспроизведена, так как сначала ее нужно перевести в активное состояние. Можно предположить, что «напоминание», независимо от его физических качеств, вызывает развитие реакции активации, которая осуществляет перевод латентной энграммы в активное состояние.

Несмотря на то что феномен «напоминания» показан во многих работах, существуют исследования, в которых его действие не обнаружено или же найдено вызываемое им дополнительное обучение. Так, в экспериментах П. Голда и др. [156] показано, что «напоминание» улучшает память частично амнезировавшихся или плохо тренированных животных. Аналогичные результаты получены

в опытах Дж. Хайкока и др. [164]. Они отрицают специфическое действие «напоминания» [104].

Причина расхождения результатов непонятна. В экспериментах Р. Коппенаала и др. [213], а также во всех опытах, давших положительный результат о действии «напоминания», выполнялся контроль за возможностью дополнительного обучения, так как можно было предполагать, что «напоминание» вызывает обучение. В этом случае восстанавливающее действие «напоминания» можно было объяснить тем, что вызванное его применением формирование следа суммируется с имевшейся энграммой и она достигает порога воспроизведения. Но во всех опытах сила «напоминания» подбиралась так, чтобы не возникала возможность дополнительного обучения. В работе Дж. Хайкока и др. [164] отмечается, что применение «напоминания» к необученным или частично амнезированным животным вызывает обучение. В то же время в этих работах не выполнен контроль за обучающим действием «напоминания», взятого отдельно. В одном из опытов Дж. Хайкока и др. [164] «напоминание» применяли через час после действия электрошока. В этом случае, как показывают специальные исследования, еще продолжается проактивное действие электрошока [116, 279]. Поэтому результаты этого эксперимента трудно анализировать — в нем произошло смешение проактивного и ретроактивного эффектов. Особое внимание следует уделить и способу применения электрошока в опытах Дж. Хайкока и др. [164], так как известно, что метод нанесения электрошока имеет большое значение. В работе этих авторов использовался транскраниальный способ. Действие такого электрошока сильно отличается от транскорнеального (который использовался в работе Р. Миллера и А. Шпрингера [267, 270], Р. Коппенаала и др. [213]) силой тока, достигающего мозг [146]. Отсюда несовпадение результатов, полученных в работе Дж. Хайкока и др. [164], с другими данными.

Несмотря на разногласия между исследователями, применяющими для восстановления памяти метод «напоминания», большая часть результатов свидетельствует в пользу того, что ретроградная амнезия возникает в результате влияния электрошока на процессы, связанные с воспроизведением энграммы. Восстановление следа памяти, депрессированного электрошоком, является функ-

цией обстоятельств и времени. Это положение доказывалось экспериментами, в которых восстановление энграммы получено специальным методом «напоминания» [213, 274] и спонтанным восстановлением энграммы [81, 373].

Восстановление следа памяти методом «ознакомления». Р. Миллер и Р. Мисанин [267] сообщили еще об одном способе восстановления следа памяти. Если перед обучением животное поместить в экспериментальную камеру и дать возможность передвигаться по ней в течение нескольких минут, то после применения амнестического агента ретроградная амнезия не возникает. Влияние предварительного опыта животного на устойчивость следа памяти получило название фамилиаризации («ознакомления»). Применение метода «ознакомления» в экспериментах, направленных на изучение стабильности следа памяти, оказалось эффективным способом реконструкции энграммы и дало новые факты, не объяснимые с позиций теории консолидации следа.

«Ознакомление» животного с экспериментальной камерой приводит к тому, что оно запоминает многие элементы окружающей обстановки и «узнает» их при тестировании. Обычно при проведении опытов животным фактически не дают осмотреть камеру, хотя в течение нескольких дней добиваются, чтобы они привыкли к ситуации эксперимента. Это приводит к тому, что животные не знают установки. Вследствие этого у них не образуются связи с элементами внешней среды. Р. Миллер и Р. Мисанин [267], поместив подопытное животное в камеру, не ограничивают его в передвижениях, оно само выбирает маршрут. Степень сохранности навыка у животных, прошедших предварительное «ознакомление» с ситуацией опыта, и у животных, прошедших обучение без предварительного «ознакомления», показала, что при ознакомлении с экспериментальной камерой в течение 5 мин ретроградная амнезия полностью предотвращается. Если же животные знакомятся с экспериментальной камерой только по маршруту «платформа—пол», то при тестировании у них обнаруживается значительная потеря навыка, вызванная применением электрошока.

Опыты показали, что существует оптимальное время пребывания животного в экспериментальной камере до обучения [266]. В этом случае восстанавливающее действие «ознакомления» максимально. Р. Миллер и Р. Ми-

санин [267] показали, что у животных, пробывших в экспериментальной камере в течение 37,5 с, максимально сохраняется память — ретроградная амнезия после применения электрошока не возникает. Минимальное влияние «ознакомления» на ретроградную амнезию обнаружено при предварительном пребывании в камере в течение 5 с.

Для объяснения эффекта «ознакомления» необходимо было ответить на вопрос: может ли предварительное знакомство с экспериментальной камерой снижать уровень двигательной активности? Если «ознакомление» изменяет общий уровень, то результаты его влияния на сохранение навыка будут смешиваться с неспецифическим снижением двигательной активности животных. Отсутствие неспецифического эффекта «ознакомления» было изучено в работе Р. Миллера и Р. Мисанина [267].

Является ли эффект «ознакомления» общим для всех видов задач независимо от их мотивации? В экспериментах показана эффективность «ознакомления» для задач, мотивированных страхом и голодом [267]. Кроме того, оказалось, что увеличение сложности экспериментальной камеры приводит к возрастанию времени «ознакомления», положительно влияющего на сохранение памяти. Применение фамелиаризации вызвало сокращение времени, в течение которого могла бы возникнуть ретроградная амнезия, до 200 мс и менее. Но и при столь малом интервале времени между обучением и применением электрошока «ознакомление» предотвращает ухудшение памяти. Действие фамелиаризации показано во многих работах [266—268]. Но некоторые исследователи его не обнаружили. Так, о неэффективности «ознакомления» сообщается в работе В. Доусона и Дж. Мак-Го [121]. Анализируя возможные причины возникших противоречий между результатами Р. Миллера и др. [267, 268] и данными опытов В. Доусона и Дж. Мак-Го [121], авторы феномена фамелиаризации указывают на различие некоторых деталей в методе выполнения этого эксперимента. Вопрос о специфичности предварительного «ознакомления» по отношению к предотвращению ретроградной амнезии еще требует детальных исследований.

Для объяснения феноменов «ознакомления» и «напоминания» опираются на гипотезу об усилении памяти [269, 270]. Сторонники этой гипотезы считают, что па-

мать в течение всей жизни постоянно обогащается новыми сведениями. Это ведет к образованию новых систем. В этом смысле память усиливается — дополняется — в течение всей жизни. Возможность воспроизведения определенных знаний зависит от того, в какую систему памяти войдет нужная энграмма. Если новая энграмма вошла в уже существующую активную систему памяти, то торможение, вызываемое действием электрошока, такую систему памяти затрагивает в меньшей степени, чем систему, находящуюся в пассивном состоянии. Для воспроизведения энграммы, находящейся в активной системе, достаточно «подсказки». Если же энграмма не заняла определенного места в системе памяти и ее связь с другими элементами слаба, она легко подавляется действием амнестического агента.

Для объяснения эффекта «ознакомления» используют и другое предположение: при знакомстве животного с ситуацией эксперимента у него формируется система памяти, в которую отрицательное подкрепление входит как один из элементов. Без предварительного «ознакомления» такая система памяти не формируется, отрицательное подкрепление не успевает войти в какой-либо ансамбль следов памяти, поэтому его значительно проще затормозить, чем след, имеющий множество связей с другими элементами системы.

* * *

Влияние «ознакомления» и «напоминания» на состояние энграммы памяти изменяет наши представления о механизмах формирования следа. Опыты показали, что при восстановлении навыка методами «ознакомления» и «напоминания» ретроградная амнезия оказывается временной даже при максимально возможном приближении момента применения электрошока (от 0 до 200 мс) к моменту завершения обучения. Такой интервал времени почти равен времени афферентного проведения импульсов, вызываемых при действии отрицательного подкрепления. Эти результаты заставляют предполагать, что информация, полученная во время обучения, фиксируется одновременно с ее поступлением. Если же амнестический агент применить одновременно с действием отрицательного подкрепления, то в этом случае интервал времени

между ними окажется меньше, чем время, необходимое для проведения сигналов, и обучение не успеет произойти.

Результаты опытов, выполненных методом реактивации старых следов памяти, подтверждают действие электрошока на процессы, происходящие после фиксации энграммы. Аналогичные результаты получены и в экспериментах с использованием метода «напоминания». В этих опытах применение электрошока производилось при интервале между обучением и действием амнестического агента менее 300—500 мс, а после «напоминания» след все же восстанавливался. Таким образом, можно предположить, что к моменту действия амнестического агента след уже зафиксирован, и электрошок влияет на воспроизведение энграммы.

Согласно современным представлениям, информационные процессы в центральной нервной системе происходят благодаря нервным клеткам [4, 29, 56]. Следовательно, для воспроизведения энграммы необходимо, чтобы определенные нейроны генерировали потенциалы действия, благодаря которым осуществляется «коммуникация» между элементами, участвующими в осуществлении поведения данного вида. В этом случае реверберация нервной активности по цепям нейронов может выполнять функцию поддержания следа памяти в активном состоянии. Однако это не означает, что след памяти должен существовать в мозге в виде последовательности импульсов, бесконечное число раз пробегающих через одни и те же синаптические контакты. Активное состояние следа памяти — это состояние взаимодействия между структурами субклеточного, молекулярного и субмолекулярного уровней, на которых, по-видимому, «записан» след памяти, и активирующим механизмом, превращающим эту «запись» в набор электрических импульсов — команд для эффекторов. Активное состояние следа памяти характеризуется и снижением порога генерации спайков у нейронов, составляющих систему памяти, и изменением фоновой активности нервных клеток [26, 27, 40, 49].

Что происходит после применения электрошока? Показано, что в мозге развиваются биохимические изменения, продолжающиеся в течение длительного времени [2, 3, 382]. Значительно изменяется суммарная электрическая активность мозга [170, 310]. Так, в работе Х. Нильсона [281] показано изменение электрической

возбудимости целых структур головного мозга. Возникает предположение, что причина ретроградной амнезии — нарушение трансляции следа памяти. Происходит это потому, что электрошок или какой-либо другой амнестический агент блокирует переход следа в активное состояние или блокирует воспроизведение следа памяти, уже находящегося в активном состоянии.

Опираясь на такое представление о причине ретроградной амнезии, можно объяснить ее возникновение в опытах А. Шнейдера и В. Шермана [334], которые применяли электрошок к реактивированному следу памяти, заведомо прошедшему консолидацию: после обучения сформированный след памяти в течение некоторого времени (по данным А. Шнейдера и В. Шермана, примерно 30 с) находится в активном состоянии. Затем след памяти инактивируется и переходит в пассивную форму, существование которой не связано с электрической активностью нейронов. Когда производится «напоминание», след памяти переходит в активное состояние, существование которого подразумевает электрическую активность нейронов. Применение электрошока приводит к нарушению электрических процессов, происходящих в мозге, и блокирует воспроизведение следа. Для развития ретроградной амнезии решающим оказывается пребывание следа памяти в активном состоянии к моменту предъявления амнестического агента.

Накопленные экспериментальные факты выдвигают ряд вопросов, решение которых чрезвычайно важно для понимания механизмов нарушения памяти. Становится ясным, что для более полного анализа причин, вызывающих ретроградную амнезию, необходимы методы электрофизиологии. Каковы зависимости между типами электрической активности мозга и градиентами ретроградной амнезии? Каковы электрофизиологические последствия применения электрошока? Существуют ли электрофизиологические различия при разных способах применения электрошока? Действительно ли электрошок «блокирует» каналы считывания энграммы памяти? Это лишь основные вопросы, решение которых требует методов регистрации не только суммарной электрической активности мозга, но и отдельных нервных элементов.

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В ИССЛЕДОВАНИИ МЕХАНИЗМОВ РЕТРОГРАДНОЙ АМНЕЗИИ

В данной главе представлены результаты основных опытов, выполненных с использованием регистрации электрической активности отдельных образований головного мозга, а также факты, полученные при локальных электрических раздражениях определенных мозговых структур.

3.1. Электрофизиологические показатели и ретроградная амнезия

Применение электрофизиологических методов помогло внести ясность в решение многих вопросов, выдвинутых как теорией консолидации следа памяти, так и другими гипотезами о причинах развития ретроградной амнезии [250, 270].

Опыты С. Чоровера и А. Де Лука [109], в которых параллельно с поведенческим экспериментом производилась регистрация электрической активности мозга, показали, что эффективность электрошока в разные моменты после обучения зависит от длительности реакции активации, вызываемой действием отрицательного подкрепления. Если электрошок применяется на фоне ее развития, то возникает нарушение памяти. Опыты Чоровера и Де Луки подтверждают предположение А. Шнейдера и С. Шермана [334] о связи эффективности электрошока с реакцией активации.

Виды электрической активности мозга, вызываемой действием электрошока. Регистрация суммарной электрической активности показала, какие изменения возникают в ЭЭГ после применения электрошока. Х. Реберт и др. [313] наносили электрошок через клипсу и через электрод, помещенный на толстую оболочку мозга. Параллельно производилась регистрация потенциала покоя головного мозга. Оказалось, что электрошок, равный 100 мА, примененный через ушную клипсу, вызывает такие же изме-

нения потенциала покоя, как электрораздражение силой 1,5—10 мА, нанесенное непосредственно на кору. Показано соответствие между изменениями электрической активности мозга и изменениями на уровне поведения. Электрический шок вызывает негативный сдвиг потенциала покоя, который продолжается в течение 40 с. В это время на уровне поведения у животных развиваются двигательные судороги, которые продолжаются в течение 29 с. Негативный сдвиг потенциала покоя затем сменяется позитивностью, развивающейся в течение многих минут. В это время наблюдается улучшение состояния животных и нормализация их двигательной активности. Предполагается, что позитивность связана с развитием восстановительных процессов. Такие изменения потенциала покоя развиваются при действии электрошока высокой интенсивности.

Когда применяется электрошок меньшей силы (50—75 мА), то в мозге регистрируются волны распространяющейся депрессии, представляющие негативные сдвиги потенциала покоя, длительность которых достигает нескольких секунд. На уровне поведения двигательные судороги отсутствуют, но нарушается ориентировка в пространстве [220, 221].

Р. Паолино и В. Хайн [286] регистрировали суммарную электрическую активность мозга и ее изменение в условиях обучения крыс в ситуации пассивного избегания. Электрошок наносили через электрод, помещенный в области прецентральной коры, а регистрирующий электрод располагали за швом *брегма*. Сила кортикальных электрошоков достигала 10 мА. Для сравнения электрофизиологических изменений применяли также электрошок через клипсу, прикрепленную к уху. Опыты показали, что полная ретроградная амнезия возникает, если сила раздражения равна 10 мА при действии через кортикальный электрод.

Анализ изменений, вызванных действием электрошока в электрической активности мозга, показал, что память не нарушается, если отсутствует вторичное судорожное последствие, возникающее после применения электрошока. Развитие полной ретроградной амнезии связано с определенными изменениями электрической активности. Сначала развивается первичное судорожное последствие, характеризующееся биофазной **высокоамплитудной**

пиковой активностью, затем развивается уплощение в ЭЭГ, во время которого электрическая активность вырождается до изолиний. Затем появляются вторичные судорожные разряды в виде монофазных пиковых колебаний возрастающей амплитуды. Если амплитуда спайков вторичного последствия не возрастает, а убывает, то ретроградная амнезия не возникает.

Каждой фазе изменения ЭЭГ соответствует определенный тип поведения. Первичное последствие связано с экстензорными судорогами, возникающими при силе электрошока 5—10 мА, и полной потерей чувствительности к любому виду раздражения. При силе электрошока от 2 до 5 мА происходит потеря ориентировки в пространстве. Во время развития вторичного судорожного последствия в ЭЭГ, поведение животных также изменяется: происходит усиление всех рефлексов, повышается уровень двигательной активности. Изменения в поведении сохраняются и после того, как исчезает судорожное последствие в ЭЭГ. Результаты этой работы согласуются с результатами опытов Дж. Маг-Го и С. Зорнетцера [250].

Детальное изучение связи электрической активности мозга с ретроградной амнезией выполнено М. Ли-Тенг и А. Гуаквинто [222]. В этом исследовании были найдены основные соотношения между изменениями электрической активности мозга и нарушениями памяти.

Эксперименты Ли-Тенг и Гуаквинто выполнялись на цыплятах. Сила электрошока была равна 5 мА, 10 мА, 15 мА при длительности 450 мс. Регистрация электрической активности мозга производилась при помощи электродов, вживленных во фронтальные отделы мозга.

Фоновая электрическая активность фронтальных отделов коры у цыплят характеризуется медленными волнами, следующими с частотой 4—8 Гц. Их амплитуда достигает 50—70 мкВ. Группы цыплят, выделенные после применения электрошока, имели следующие изменения электрической активности: в первую группу вошли цыплята, электрокортикограмма (ЭКоГ) которых после действия электрошока не изменилась. Во вторую группу — цыплята, в ЭКоГ которых обнаружены высокоамплитудные острые волны частотой 4 Гц, амплитудой до 300 мкВ. Эти волны регистрировались в течение 7—8 с. В третью — цыплята, ЭКоГ которых представлена высокоамплитудными (до 200 мкВ) волнами частотой 8 Гц.

В четвертую — те подопытные, у которых активность мозга полностью совпадала с активностью цыплят третьей группы, но в ЭКоГ которых затем возникало уплощение, длившееся около 50 с.

Основная задача заключалась в нахождении взаимосвязи между степенью потери памяти и типами электрической активности мозга. Было обнаружено три вида поведенческих изменений, и в соответствии с этими изменениями цыплят разделили на три группы. В первую группу вошли животные, в поведении которых не было обнаружено никаких изменений. Большинство таких цыплят получило электрошок силой 5 мА. Следующую группу образовали цыплята, которые после применения электрошока теряли ориентировку в пространстве [220, 221]. Они получали электрошок силой 5—10 мА. ЭКоГ таких цыплят по своим изменениям могла принадлежать и к первой, и ко второй, и к третьей группе, выделенной по изменениям в ЭКоГ после применения электрошока. У таких цыплят была нарушена память. Двигательные судороги были обнаружены только у цыплят, ЭКоГ которых по своим изменениям относилась к четвертой группе. Они получали действие электрошока силой 15 мА. У них также обнаружили ретроградную амнезию.

М. Ли-Тенг и А. Гуаквинто [222] первыми показали отсутствие прямой зависимости между изменениями суммарной электрической активности мозга и развитием ретроградной амнезии.

3.2. Роль структур мозга в процессах памяти

Соотношение между глубиной ретроградной амнезии и электрической активностью мозга. Идея о том, что двигательные судороги связаны с нарушением памяти, оказалась ошибочной [254, 202]. Появилось новое предположение, что причина ретроградной амнезии — суммарная электрическая судорожная активность, регистрируемая после действия электрошока в мозге [385—387]. Наиболее последовательно идея о связи глубины ретроградной амнезии с судорожной активностью мозга разрабатывалась в работах С. Зорнетцера и Дж. Мак-Го [385—389]. Цель их экспериментов состояла в выяснении зависимости между степенью нарушения памяти и видом гиперсинхронизации активности мозга.

Для изменения степени гиперсинхронизации С. Зорнетцер и Дж. Мак-Го [387] применяли эфирную анестезию. Для сравнения нервных процессов, обеспечивающих разную степень нарушения памяти, использовали комбинированные воздействия электрошока и эфирной анестезии, причем слабая доза эфира снимала двигательные судороги и не затрагивала память. Кроме того, эфир изменял чувствительность мозга к действию электрошока.

Опыты показали, что на фоне низкого уровня эфирной анестезии, когда сильно выражена гиперсинхронизация электрической активности мозга, электрошок вызывает наиболее сильную потерю памяти. При высоком уровне эфирной анестезии электрошок не изменяет память. Следовательно, ретроградная амнезия тем сильнее, чем больше выражена гиперсинхронизация электрической активности мозга.

В следующем опыте [388] регистрировали электрическую активность постцентральных отделов мозга. Развитие ретроградной амнезии было связано с появлением эпилептиформных разрядов, а ее глубина зависела от длительности периода электрической судорожной активности. Но в некоторых опытах было обнаружено, что ретроградная амнезия может развиваться и в том случае, когда электрошок не приводит к развитию таких судорожных разрядов [202, 362, 387]. Результаты опытов можно понять так, что ретроградная амнезия и возникновение судорожной электрической активности имеют разные пороги. По-видимому, за нарушение памяти и за изменение электрической активности отвечают разные процессы, одновременное нарушение деятельности которых является простым совпадением.

Во многих исследованиях обнаружено, что существует прямая зависимость между силой электрошока и глубиной ретроградной амнезии. С. Зорнетцер и Дж. Мак-Го [388] предполагают, что это соотношение между силой электрошока и глубиной ретроградной амнезии подобно функциональной зависимости, которая связывает силу электрического раздражения, примененного к фронтальной коре мозга, со средней частотой судорожной пиковой активности в ЭКоГ [389].

Это означает, что максимальное проявление потери памяти связано с максимальным проявлением электрической

судорожной активности, когда в ЭКоГ регистрируются первичное и вторичное судорожные последствия.

Результаты опыта противоположны результатам, полученным С. Чоровером и А. Де Лукой [109], так как данные их опытов говорят о том, что, чем больше выражено судорожное последствие электрошока, тем меньше нарушения памяти. Предполагается, что развитие судорожной электрической активности зависит от выраженности реакции активации, вызываемой действием отрицательного подкрепления. Это обнаружено и другими исследователями. Так, в опытах С. Чоровера и П. Шиллера показано, что если после применения отрицательного подкрепления возникает отчетливая реакция активации, то электрошок вызывает минимум синхронизированных разрядов или же они вообще не возникают [108]. При этом обнаруживается нарушение памяти. В работе С. Зорнетцера и Дж. Мак-Го [389] контроль за физиологическим действием отрицательного подкрепления не производился. Кроме того, применение эфирной анестезии могло изменить картину электрической активности, связанной с развитием ретроградной амнезии.

Данные о связи ретроградной амнезии с судорожной активностью мозга противоречивы. Но можно считать, что сильные электрошоки, вызывающие генерализованный эффект, охватывающий весь организм, выполнили свою функцию в изучении механизмов ретроградной амнезии. Они помогли в изучении вопроса о градиенте ретроградной амнезии, о взаимосвязи между потерей памяти и двигательными судорогами, показали, что основа ретроградной амнезии — изменение электрической активности мозга. Однако дальнейшее применение этого вида электрошоков бесперспективно, так как они не могут помочь в изучении нейробиологических основ ретроградной амнезии. Возникает новая проблема — нейроанатомическая локализация нервных процессов, принимающих участие в формировании энграммы. Поэтому в современных исследованиях широкое применение получил метод нанесения локальных электрошоков, которые изменяют электрическую активность определенных структур мозга.

Использование метода локальных электрошоков позволило получить новые данные о роли структур мозга в процессах памяти.

Ретроградная амнезия и миндалина. Впервые роль судорожной активности, возникающей в результате применения электрошока в миндалину, была рассмотрена в экспериментах Р. Кезнера и Р. Доти [203]. Опыты выполнялись на кошках. При локализации раздражающего электрода в височной области возникало сильное нарушение двигательного навыка, если же электрошок применяли через электроды, расположенные во фронтальной коре мозга, то ретроградная амнезия не возникала даже при действии тока силой 25 мА. Ухудшение памяти не происходило также при раздражении мезенцефалической ретикулярной формации. Если электрошок применяли к структуре, локальная стимуляция которой не приводила к ретроградной амнезии, но вызванная в ней электросудорожная активность распространялась и затрагивала структуры, критичные для нарушения памяти, то при тестировании обнаруживалась ретроградная амнезия. Раздражение дорзального гиппокампа приводило к потере памяти, если вызванная в нем судорожная активность билатерально достигала миндалины. В некоторых случаях память ухудшалась при ипсилатеральном распространении судорог до миндалины. Судорожное последствие, вызванное электрошоком в области вентрального гиппокампа, перегородки, свода, регистрируемое в дорзальном гиппокампе, не имеет амнестического эффекта. Те же самые параметры электрошокового воздействия, примененные к миндалине, всегда вызывают судорожное последствие и ретроградную амнезию. Участие миндалины в процессах памяти доказано многими исследователями [200, 201, 235, 262]. Причем при стимуляции миндалины эффективны также стимулы, сила которых не изменяет электрическую активность этой структуры [159, 204].

Прямые раздражения миндалины помогают изучать динамику фиксации следа памяти. В опытах Дж. Мак-Го и П. Голда [245] и С. Зорнетцера и др. [384] обнаружено, что билатеральное раздражение миндалины оказывается эффективным для нарушения памяти даже через час после обучения. Локальное раздражение миндалины, выполненное через 6 час после обучения, неэффективно. Унилатеральная стимуляция позволяет очень точно определить ядра миндалины, электрическая стимуляция которых оказывается максимально эффективной для развития ретроградной амнезии [255]. Наиболее сильные наруше-

ния памяти при унилатеральной стимуляции вызываются при стимуляции базомедиальных ядер миндалины. Стимуляция миндалины токами низкой интенсивности может изменять память не только для поведения пассивного избегания, но и для ситуации, в которой требуется различать сигналы [344].

Опыты показали, что при размещении раздражающих электродов в базолатеральных ядрах миндалины, ретроградная амнезия возникает, если интервал между обучением и электрошоком равен 4—6 час. По предварительным данным отмечается, что с течением времени области мозга, раздражение которых наиболее эффективно для нарушения памяти, меняются. Определенные структуры мозга играют разную роль в процессах памяти в зависимости от времени, прошедшего после обучения.

Роль нижневисочной коры мозга в процессах памяти. Из клинических наблюдений известно, что височная кора и прилегающие к ней структуры выполняют определенную роль в процессах памяти. Так, пациенты с билатеральным удалением височной коры имеют сильную антероградную и ретроградную амнезию [271, 290, 291, 335], а электрические раздражения нижневисочной коры вызывают воспоминания [290].

Было показано, что причиной нарушения памяти часто является повреждение височного отдела мозга. Синдром транзиторной глобальной амнезии обнаруживается у пациентов с временным нарушением функции височной коры. Б. Тарп [353] показал, что во время такого нарушения памяти в височных отделах мозга регистрируются судорожные пароксизмальные разряды.

В дальнейшем роль нижневисочной коры и механизмы ее участия в памяти изучались на животных. У обезьян с разрушенными или временно выключенными функциями височной коры найдены изменения, связанные с приобретением нового опыта. Так, Л. Вейзкранц [364] наблюдал замедление обучения при повреждении нижневисочной коры у обезьян.

Опыты Дж. Аквино-Гиас и др. [72] продемонстрировали участие височной коры при обучении различению сигналов. У обезьяны с поврежденной нижневисочной корой найдено ухудшение регистрации новой информации, но после обучения она способна сохранять правильные ответы по меньшей мере в течение 20 час после обу-

чения. Результаты опытов показывают влияние нижневисочной коры на процессы кратковременной памяти, а факты ее участия в долговременном хранении противоречивы.

В экспериментах по изучению механизмов ретроградной амнезии применение метода локальных электрошоков позволило показать участие нижневисочной коры в нарушении хранения следа памяти. П. Голдрих и др. [160] показали, что электрическое последствие, возникающее после применения локального электрошока в нижневисочную кору, приводит к ухудшению различения пространственных зрительных стимулов, если тестирование сохранности навыка выполняется во время развития в мозге судорожных разрядов. Особенно сильное ухудшение памяти наблюдается для наименее упроченных навыков и новых форм поведения [94].

Однако некоторые авторы отрицают роль нижневисочной коры в процессах памяти и указывают на то, что нарушения возникают только во время судорожных разрядов, вызываемых в этой области мозга [224, 314]. Поэтому вместо гипотезы, согласно которой нижневисочная кора вовлекается в процесс консолидации зрительной информации и в процесс передачи ее из временного хранения в постоянное, выдвигается предположение об участии этой зоны мозга в восприятии и переработке зрительной информации. Участие нижневисочной коры в переработке зрительной информации подтверждается исследованиями нейронной организации и свойств зрительных рецептивных полей этой коры [162]. Поэтому можно предполагать, что в экспериментах по изучению процессов памяти проявляется роль нижневисочной коры как высокоспециализированного центра интеграции и переработки зрительной информации.

Относительно участия височной коры в процессах памяти пока никаких определенных выводов сделать невозможно, так как клинический материал по ряду причин оказывается несопоставимым с экспериментальными данными, полученными в рассмотренных выше опытах. Во-первых, в клинике нарушения памяти возникают только при билатеральных повреждениях или удалениях височных областей. Во-вторых, согласно клиническим данным, функция памяти связана не с исключительной ролью нижневисочной коры, а с деятельностью комплекса

структур, куда входит нижневисочная кора, гиппокамп, миндалины [290, 291]. В данных экспериментах электро-раздражение было локальным, оно не приводило к вовлечению в патологический процесс других структур. Нарушение памяти наблюдали только при регистрации электросудорожной активности в нижневисочной коре, миндалине и других структурах. А это заставляет вернуться к интерпретации Р. Кезнера и К. Доти [202], Р. Вардариса и К. Шварца [362].

Предположение о том, что нарушение памяти связано с изменением деятельности целого комплекса структур, подтверждается в экспериментах. Так, инъекция пуромицина, который тормозит синтез протеинов, эффективна только при введении одновременно в нижневисочную кору, гиппокамп и энторинальную кору [126]. Аналогичные результаты получены и другими исследователями.

Эксперименты подтверждают предположение о том, что нижневисочная кора участвует в процессах памяти в комплексе с другими структурами мозга.

Роль прецентральной и постцентральной коры мозга в развитии ретроградной амнезии. Локальным электрическим раздражением подвергаются не только субкортикальные структуры. При действии электрошока в области прецентральной или постцентральной коры также происходят сильные нарушения памяти. Причем обнаружены значительные различия степени нарушения навыка в зависимости от того, какая область коры подвергается раздражению. С особой наглядностью это показано в опыте П. Голда и др. [157].

Одной группе животных электрошоки наносили через электроды, локализованные в прецентральной коре, а другой — через электрод, расположенный в постцентральной области. Более эффективным оказалось раздражение прецентральной коры — порог развития ретроградной амнезии при нанесении электрошока через электроды, локализованные в этой зоне, значительно ниже, чем при раздражении постцентральной коры. Результаты эксперимента демонстрируют изменение памяти в зависимости от силы электрошока и его локализации.

Различие между амнестическим действием электрошока, примененного к фронтальной и постцентральной коре, изучалось также в работе П. Голда и Дж. Мак-Го [158]. В опытах применяли прямое раздражение коры. Резуль-

таты этого исследования показали, что при равных значениях используемого тока более эффективным для prolongирования градиента ретроградной амнезии является раздражение постцентральной коры. Но более низкий порог развития ретроградной амнезии обнаружен при стимуляции фронтальной коры.

Предположение о различной роли прецентральной и постцентральной коры мозга в процессах памяти подтверждается результатами и других исследований [6, 7, 128, 314]. Показано, что удаление или повреждение агранулярной коры приводит к исчезновению у животных оперативной памяти [6, 22]; а экстирпация фронтальной коры вызывает значительные нарушения в обучении животных [6, 7]. Микроэлектродные исследования показывают удивительные пластические свойства нейронов прецентральной коры [23].

Опыты показали, что и прецентральная и постцентральная кора принимают участие в процессах памяти, но их функции в этих процессах различны.

Гиппокамп и ретроградная амнезия. Изучение роли гиппокампа в развитии ретроградной амнезии опирается на клинические наблюдения за памятью пациентов с резекцией гиппокампа [290, 291, 335]. Было показано, что в этом случае страдает память на недавние события, нарушается процесс запечатления следа, а память на более отдаленные события остается сохранной. Когда появился метод локальных электрошоков, гиппокамп в первую очередь стал объектом исследований.

Относительно участия гиппокампа в процессах консолидации следа памяти в некоторых исследованиях были получены отрицательные результаты [70, 174]. Так, Т. Хирано [174] не обнаружил отличий в степени сохранения навыка у животных, которые не подвергались электрошоку, и у животных, получивших электрошок в область гиппокампа. Предполагается, что гиппокамп не принимает участия в фиксации следа памяти, а эффекты, полученные в клинике, вызваны не нарушением функции гиппокампа в процессах памяти, а изменением функции других структур, деятельность которых изменилась после удаления гиппокампа. В опытах Т. Хирано есть недостатки, которые снижают значимость полученных результатов. Так, электрошок применялся через слишком большой интервал времени после обучения. Более поздние исследо-

вания показали, что максимальный эффект при электро-раздражении гиппокампа достигается через 40 с после обучения [335].

Опыты показывают, что сила электрошока может быть меньше той, которая вызывает электросудорожную активность [198]. Сила отрицательного подкрепления, используемого для обучения, не изменяет порога развития судорожной активности в гиппокампе.

В отличие от результатов, показавших, что развитие ретроградной амнезии не зависит от судорожной электрической активности, опыты Б. Коппа и др. [198] дали противоположные по смыслу результаты: глубина ретроградной амнезии зависит от длительности судорожного последствия в гиппокампе [334]. Гиппокампаальные судороги продолжаются значительно дольше кортикальных, если между обучением и электрошоком проходит не более 500 мс. Когда интервал между ними до 30 с, электрошок не вызывает гиппокампаальных судорог и ретроградная амнезия не развивается.

Является ли нарушение памяти при раздражении гиппокампа истинно амнестическим или же нарушение навыка связано с изменениями мотива поведения? Как показали опыты С. Антельмана и Т. Брауна [71], повреждение или удаление гиппокампа вызывает уменьшение латентных периодов реакции избегания, что обычно рассматривается как показатель нарушения памяти. Но в эксперименте Л. Хостеттера [179] повреждение гиппокампа вызвало увеличение латентных периодов реакции, т. е. привело к развитию ретроградной амнезии, поэтому и был сделан вывод, что гиппокамп играет важную роль в развитии ретроградной амнезии. Такого же мнения придерживаются большинство исследователей [70, 200, 254].

Изучение градиента ретроградной амнезии, вызываемой электрическим раздражением гиппокампа, выполнено в опытах П. Шикмана и К. Кауфмана [336]. Они показали, что для получения максимального эффекта электрическое раздражение гиппокампа следует производить через определенный интервал времени после обучения. В опыте использовали две интенсивности электрошока: высокую, вызывающую двигательные судороги у животных, а также судорожное последствие в гиппокампе, и низкую, которая не приводила к заметным изменениям электрической активности структуры. Раздражения гип-

покампа производили через разные интервалы времени после обучения: через 0, 10, 20, 30, 40, 120 с. Результаты показали, что низкая интенсивность электрошока не вызывает изменений памяти. Сильный электрошок оказывается эффективным для продуцирования ретроградной амнезии, если он применяется в интервале от 10 до 40 с. При нулевом интервале обучения не происходит. При интервале 120 с навык не нарушается. Таким образом, при раздражении гиппокампа найден короткий градиент развития ретроградной амнезии.

Роль гиппокампа в избирательной активации следов долговременной памяти показана в экспериментах Р. Хьюса [185]. Он выполнил изоляцию гиппокампа от остальных структур мозга при помощи хлористого калия, который вызывает распространяющуюся депрессию, приводящую к деполяризационным смещениям мембранных потенциалов нейронов и переводящую их в неактивное состояние [62, 63]. Ретроградная амнезия обнаруживалась во всех тестированиях, которые выполняли в интервале от 4 до 21 дня. Восстановление памяти развивалось параллельно нормализации электрической активности гиппокампа.

Аналогичное изменение памяти при функциональном выключении гиппокампа получено в опыте Д. Эвиса и А. Карлтона [75]. Функциональное выключение гиппокампа получили при помощи инъекции ацетоксициклогексимида. Происходила депрессия электрической активности гиппокампа. Параллельно изменению электрической активности гиппокампа после введения препарата развивалась ретроградная амнезия. Восстановление электрической активности гиппокампа приводило к восстановлению памяти.

Локализация нейронных процессов, ответственных за определенные виды поведения, становится возможной при избирательном действии электрошока на структуры мозга. Большинство исследователей указывают на гиппокамп и хвостатое ядро как на структуры, обеспечивающие определенные виды поведения [18, 129]. Показано, что для разных видов обучения имеется соответствующая нейроанатомическая локализация следа памяти. В исследованиях С. Зорнетцера и др. [382, 383] найдены структуры, электрораздражение которых приводит к избирательному подавлению следа памяти для определенного вида пове-

дения. Например, билатеральное раздражение хвостатого ядра приводило к забыванию навыка пассивного избегания и пищевого поведения, а билатеральное раздражение вентрального гиппокампа оказывалось эффективным для забывания навыка, сформированного только для пищевого поведения.

В какой степени внутрискруктурная организация определенных областей мозга специфична для формирования следов памяти разных видов обучения? С этой точки зрения внимание привлекает гиппокамп, так как его строение достаточно сложно, что подтверждается результатами гистологических и нейрофизиологических исследований [8, 9, 26, 27]. Внутренние области гиппокампа имеют специфическую нейроанатомическую организацию, характерные нейрохимические и пластические свойства [8, 9, 27]. Такая сложная организация внутрискруктурных областей заставляет предполагать, что гиппокамп может обеспечивать различие информационных процессов, лежащих в основе формирования следов памяти. В работах С. Зорнетцера и др. [383], П. Голда и др. [157] обнаружено, что при раздражении зубчатой фасции ретроградная амнезия возникает даже при действии электрошока чрезвычайно малой силы. Кроме того, имеются данные, говорящие о разной роли вентрального и дорзального гиппокампа как в процессах памяти, так и в их прерывании [203]. Результаты экспериментов показали, что порог развития ретроградской амнезии в дорзальном гиппокампе значительно ниже, чем в вентральном [203].

Электрофизиологические, гистологические и биохимические исследования указывают на различие строения и функции дорзального и вентрального гиппокампа [8, 9, 26, 27, 383]. Это подтверждается и экспериментами по изучению процессов памяти. Роль дорзального гиппокампа в развитии ретроградской амнезии изучалась в работе Р. Кезнера и Р. Доти [203]. Ретроградная амнезия возникала в том случае, если электросудорожная активность возникала в дорзальном гиппокампе или проникала в него при раздражении других структур мозга. Если дорзальный гиппокамп не был вовлечен в гиперсинхронизированную активность, то ухудшения памяти не происходило. Аналогичные результаты получены в опытах Т. Робинса [319], Р. Вардариса и К. Шварца [362].

Предполагается, что развитие ретроградной амнезии связано со взаимодействием дорзального гиппокампа с миндалиной. Более того, в некоторых работах показано [203], что если электрические судороги, возникающие в дорзальном гиппокампе, не вовлекают миндалину, то нарушения памяти не происходит. Если же электрические судороги из дорзального гиппокампа распространяются до миндалины, то это приводит к нарушению памяти [203].

Можно было бы сказать, что амнестическим центром, деятельность которого существенна для ретроградной амнезии, является миндалина. Однако вопрос об участии миндалины в мнестических процессах не решен окончательно, так как существуют противоречивые данные, полученные на животных в острых и хронических опытах. Так, в остром опыте было показано, что распространение электросудорожной активности в миндалину происходит не из дорзального, а из вентрального гиппокампа [69]. Это противоречит результатам (работы Р. Кезнера и Р. Доти [203]), в которых показано, что ретроградная амнезия возникает только при распространении судорожной активности дорзального гиппокампа. Это разногласие может быть вызвано и различиями в условиях проведения опыта.

Исследование, выполненное с целью изучения функции внутригиппокампальных полей в развитии ретроградной амнезии, показало, что долговременная память страдает только при билатеральном раздражении зубчатой фасции. Стимуляция других гиппокампальных областей приводит к нарушению кратковременной памяти. Результаты работы С. Зорнетцера и др. [384] демонстрируют существование тонкой нейроанатомической локализации процессов памяти. В данном случае кратковременная память локализована в гиппокампе и хвостатом ядре, долговременная — в зубчатой фасции. Нервные субстраты, составляющие основу памяти, не являются гомогенными — они включают в свой состав структурные единицы, отвечающие как за кратковременную, так и за долговременную память.

Р. Кезнер и Х. Коннор [200, 201] выполнили исследование, в котором рассматривается проблема нейроанатомической локализации процессов памяти и предлагается метод ее решения. Если процессы памяти (кратковременные и долговременные) осуществляются разными нейронными системами, то вовлекаемые в них нейронные объе-

динения также различны. Чтобы определить, какие именно нейронные системы участвуют в процессах памяти, были использованы подпороговые для электрических судорог локальные электрошоки, которые применяли к разным структурам мозга. Показано, что у кошек подпороговая стимуляция гиппокампа, миндалины и свода вызывает нарушения долговременной памяти [203, 204].

Р. Кезнер и Х. Коннор [200, 201] провели опыты, в которых изучили нарушение кратковременной памяти (при предположении, что новый след находится в кратковременном хранении в течение нескольких минут). Тестирование сохранности следа кратковременной памяти производилось через 64 с, а долговременной — через 24 часа. Для определения нейроанатомической локализации кратковременной и долговременной памяти были выбраны три структуры: ретикулярная формация среднего мозга, миндалина и гиппокамп. Выбор пал на эти структуры по следующим причинам: ретикулярная формация обеспечивает ориентировочную реакцию, привыкание к ситуации, избирательное внимание [40]; гиппокамп, по предположению, участвует в консолидации следа памяти [130, 291]; миндалина участвует в организации поведения, обеспечивающего реакции на положительное и отрицательное подкрепление [17]. Результаты опытов показали, что раздражение ретикулярной формации среднего мозга влияет только на кратковременную память. Гиппокамп связан с долговременной памятью, а миндалина участвует и в кратковременной и в долговременной памяти. Р. Кезнер и Х. Коннор определили структуры, нейронные системы которых участвуют в процессах памяти. Результаты, полученные в этих опытах, поддерживаются наблюдениями, выполненными в клинике: пациенты с билатеральным повреждением гиппокампа имеют хорошую кратковременную память на недавние события, но не могут их помнить долго, так как происходит нарушение долговременной памяти [335]. И наоборот, пациенты с парietoокипитальными операциями не могут запомнить события настоящего времени, но хорошо помнят прошлые [271].

Во времени исследования Р. Кезнера и Х. Коннора [200, 201] уже имелись результаты экспериментов, выполненных с применением АЦГ, который в зависимости от времени его введения изменяет кратковременную или долговременную память. Инъекция АЦГ, сделанная не-

медленно после тренировки или перед обучением, подавляет кратковременное хранение, но не влияет на долговременное. АЦГ, введенный через 15—30 мин после обучения, не изменяет кратковременной памяти [114, 126]. Наконец, повторные применения отрицательного подкрепления и электрошока при интервале между ними менее 500 мс не приводят к уничтожению заученной реакции в долговременной памяти [226].

Результаты опытов, в которых показана нейроанатомическая локализация процессов памяти, заставляют предполагать, что кратковременное и долговременное хранение организуются параллельно, так как в противном случае прерывание кратковременного хранения памяти должно было бы привести к развитию ретроградной амнезии, которая проявилась бы при тестировании, выполненном через значительный интервал времени [200, 201]. Ретроградная амнезия при локальном раздражении структур, связанных с кратковременным хранением, может быть обнаружена только при тестировании, проводимом вскоре после локального их раздражения. Различие временных характеристик развития ретроградной амнезии при действии электрошока на разные структуры говорит о том, что формирование следа памяти развивается одновременно по двум каналам, обеспечивающим разные способы существования следа во времени. Влияя на один процесс и блокируя его, мы не уничтожаем и не прерываем другой. Этот факт подтверждается данными, полученными методом локального раздражения структур мозга, а также при наблюдении за нарушениями памяти у пациентов с различными поражениями структур головного мозга. Результаты опытов по изучению нейроанатомической локализации следов памяти приводят к идее о существовании двух параллельных процессов памяти — кратковременного и долговременного [200, 201, 204].

Участие других структур в процессах памяти. Применение электрошока к хвостатому ядру также приводит к развитию ретроградной амнезии. Раздражение хвостатого ядра приводит к нарушению памяти для задач многих видов: пассивного избегания [165, 200, 201, 375, 376], различения сигналов [356], обучения в лабиринте [289], пищевого поведения [384], привыкания [122, 170].

Прерывание памяти возникает при билатеральном раздражении хвостатого ядра. Порог развития ретроград-

ной амнезии при стимуляции хвостатого ядра достаточно низкий — нарушение памяти получают даже при подпороговой для развития электрических судорог стимуляции [158].

Применение подпороговых раздражений к определенным структурам мозга после обучения животных помогло обнаружить «амнестические» центры мозга. Кроме уже рассмотренных выше, критичными для развития ретроградной амнезии оказались таламус [245, 368], ретикулярная формация среднего мозга [82, 151], черная субстанция [323]. По-видимому, в этих структурах имеются нейронные элементы, входящие в систему, которая обеспечивает фиксацию энграммы на разных стадиях ее формирования.

Использование метода локального электрического раздражения отдельных структур мозга показало, что определенные нейронные образования влияют на процессы памяти и, следовательно, каким-то образом участвуют в становлении энграммы. Стимуляция одних областей прямо влияет на память, а при стимуляции других это действие на память опосредовано общими физиологическими изменениями, например изменением уровня определенных гормонов [254].

* * *

При изучении ретроградной амнезии возникло два основных вопроса: какие структуры мозга критичны для прерывания следа памяти и каков нейробиологический механизм ее нарушения?

Для решения первого вопроса необходимо определение структур, являющихся «амнестическими» центрами. Это важно для нахождения специфических нейронных образований, выполняющих определенные функции в процессах памяти. Так, опыты Дж. Мак-Го и П. Голда [245] показали, что в миндалине можно идентифицировать ядра, стимуляция которых приводит к развитию ретроградной амнезии через различные интервалы времени после обучения. Следовательно, амнестический градиент отражает динамику фиксации следа памяти в разных структурах мозга. Определение функций нервных образований в фиксации следа памяти позволяет говорить об одновременном закреплении его в кратковременной и долговременной памяти.

Особый интерес представляет интерпретация фактов о существовании «амнестических» центров. Эффективность стимуляции определенных пунктов мозга обусловлена тем, что они, по-видимому, являются частью нейронной системы, вовлеченной в процесс формирования следа памяти. Электрическое раздражение приводит к изменению активности нейронов, составляющих эту систему. Можно предполагать, что локальная стимуляция мозга приводит к временным изменениям электрической активности нейронов, которые задействованы в процесс формирования следа памяти. Такую точку зрения разделяют некоторые исследователи, занимающиеся определением «амнестических» центров [200, 201, 382].

Опыты, выполненные с применением различных амнестических воздействий и, в частности, электрошока, показывают, что память можно улучшать [81, 304] и ухудшать [81, 253]. Это демонстрирует пластические свойства энграммы и заставляет думать о механизмах, обеспечивающих ее особенности.

Каков нейробиологический механизм ухудшения памяти? Регистрация суммарной электрической активности мозга не позволяет дать ответ на этот вопрос, так как эксперименты показывают развитие ретроградной амнезии при стимуляции определенных структур мозга раздражениями, не вызывающими изменений суммарной электроактивности и не отражающимися в ЭЭГ. В то же время предположение о том, что нарушение памяти связано с временными изменениями активности нейронов «амнестического» центра, требует для проверки точных методов, позволяющих анализировать активность отдельных нервных единиц.

НЕЙРОННЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕТРОГРАДНОЙ АМНЕЗИИ

Для применения микроэлектродной техники существенным является выбор объектов, нервная система которых доступна для длительной регистрации электрической активности отдельных нейронов. Кроме того, в опытах по изучению памяти сложности связаны и с выбором формы обучения, которую можно было бы исследовать на уровне активности отдельных нервных клеток. Все трудности в значительной мере уменьшаются, если опыты проводятся на нервной системе моллюсков.

В современных нейрофизиологических исследованиях беспозвоночные животные стали чрезвычайно распространенным объектом. Это объясняется тем, что они имеют ряд незаменимых качеств, которые их выгодно отличают в нейрофизиологических исследованиях от позвоночных животных. Сложность мозговых структур позвоночных в значительной мере затрудняет экспериментальный анализ мозговых механизмов обучения. Центральная нервная система беспозвоночных животных тоже состоит из многих элементов, но более доступна для изучения тонких механизмов памяти.

В современных нейрофизиологических исследованиях широко используется нервная система ракообразных [56, 194], насекомых [178, 237] и моллюсков [141, 214]. Большим преимуществом является простота подготовки экспериментальных животных к опыту и возможность приготовления самых разных препаратов ЦНС, имеющих определенное число ганглионарных систем, нервов и участков периферии [25, 91, 351, 380]. Еще одним положительным качеством является то, что нейроны некоторых беспозвоночных животных в несколько раз крупнее самой большой нервной клетки мозга позвоночного животного, а это создает возможности для продолжительной регистрации электрической активности отдельных нейронов внутриклеточными микроэлектродами [346], что позволяет

анализировать синаптические процессы, которые составляют основу всех известных в настоящее время проявлений пластичности.

Среди беспозвоночных животных наиболее удобны моллюски в экспериментальных исследованиях нейронных механизмов обучения. Относительно простое устройство ЦНС, конечное число нервных клеток, крупные нейроны сделали моллюсков незаменимым объектом в нейрофизиологических работах. Именно на моллюсках получены нейронные аналоги простых форм обучения [40, 39, 214], выполнены детальные исследования механизмов привыкания [48, 39, 192], получены данные о механизмах замыкания условного рефлекса [195—197, 136]. Особым преимуществом моллюсков перед другими животными является размер нейронов — у морского моллюска аплизии он достигает 1000 мк! Нейроны виноградной улитки немного мельче — максимальный размер гигантских нейронов до 200 мк. Внимание привлекло и еще одно обстоятельство: при визуальном контроле из опыта в опыт можно изучать один и тот же нейрон в самых разных экспериментальных ситуациях. Это возможно потому, что местоположение основных нейронов одинаково у всех моллюсков данного вида. У позвоночных животных трудно идентифицировать отдельные элементы. Поэтому невозможно составить представление о свойствах данного элемента, его функциях в разных видах обучения.

Число нейронов в ЦНС моллюсков известно: например, в висцеральном ганглии виноградной улитки их около 10^6 . Многие нейроны идентифицированы, известны типы их электрической активности, их нейрохимические особенности [37, 27, 214, 209]. Для некоторых нейронов определены функции в поведении [94, 95, 217], идентифицирована дуга безусловного рефлекса [193, 299].

О значении моллюсков в экспериментах по изучению нейронных механизмов памяти говорит тот факт, что к настоящему времени все современные представления о механизме привыкания — негативной формы обучения — получены в опытах на нейронах моллюсков. Использование препаратов ЦНС моллюсков позволило открыть принципиально новый вид электрической активности — эндогенные пейсмекерные потенциалы, которые играют большую роль в пластических преобразованиях активности нейронов [48, 49, 285]. Показано, что пейсмекерная ак-

тивность выполняет определенные функции в организации поведения [41], обнаружены формы взаимодействия пейсмерной и синаптической активности [49] и показана их роль в процессе обучения. Использование соматической мембраны нейронов моллюсков позволяет моделировать свойства постсинаптической мембраны нейронов и выяснить ее роль в интеграции сигналов [32, 33]. Именно эти свойства и многие другие стали решающими в выборе объекта для изучения нейронных механизмов, которые могли бы составлять основу ретроградной амнезии, вызываемой действием электрошока.

4.1. Ретроградная амнезия у интактных моллюсков

Обучение у моллюсков. У моллюсков обнаружены следующие сложные формы обучения.

Перестройка циркадного ритма. В исследовании Дж. Купфермана [216] на уровне поведения показано, что у моллюска можно перестроить циркадный ритм при чередовании света и темноты. Морского моллюска аплизия содержали в условиях искусственного освещения: 12 час свет, 12 час темнота. После 3—8 дней обучения животного цикл активности становился стабильным, соответствующим искусственному чередованию «дня» и «ночи». Для проверки стабильности пиков моллюсков помещали на 48 час в темноту. Оказалось, что чередование активности сохраняется. Перестройку циркадного ритма рассматривают как простейшую форму обучения [54].

Е. Штрумвассер [346] идентифицировал нейрон, обнаруживавший циклические изменения электрической активности. Если животное содержали в условиях искусственного чередования «дня» и «ночи», то через некоторое время происходило изменение циклов снижения и повышения двигательной активности животного. Идентифицированный нейрон также изменял частоту спайковых разрядов в соответствии с новым чередованием освещения.

Условные и инструментальные рефлексy. Адаптационные способности моллюсков не ограничиваются изменениями циркадного ритма. Они способны и к сложным формам обучения. Так, Т. Томпсон [354] обучал моллюсков по схеме классического обуслов-

ливания. Тактильные раздражения ноги животного вызывали сократительные движения тела моллюска и прерывание пищевого поведения. Если тактильные раздражения подкреплялись пищей, то после 30 сочетаний вырабатывался условный рефлекс: прикосновение вызывало усиление жевательных движений. Ответ сохранялся в течение 4 дней. Если условный стимул не подкрепляли, то через 10—12 сочетаний условный ответ угасал. Для восстановления условного рефлекса до критерия обучения требовалось значительно меньшее число сочетаний, чем при первом обучении. Обучение моллюсков подчиняется закону Г. Эббингауза [55].

Т. Томпсону [354] удалось получить и оборонительный рефлекс. Он сочетал нанесение тактильного стимула с действием электрического тока. Таким образом, через несколько сочетаний возникал условный оборонительный ответ. Такой же результат получен в экспериментах других исследователей [38, 144, 138]. Так, В. А. Соколов [38] провел опыты на пресноводных моллюсках. Условным раздражителем был свет, а безусловным — раствор хлористого калия, действие которого вызывает у животного реакцию избегания. В экспериментальной установке было две камеры, которые заполнялись водой. Камеры были соединены переходом. Если в камеру, где находился моллюск, вводили хлористый калий, животное переходило в другую камеру. После сочетания предъявлений света с введением в камеру хлористого кальция вырабатывался условный рефлекс — вспышка света вызывала перемещение моллюска в другое отделение.

В опытах А. Гарта и Б. Митчела [144] легочного наземного моллюска обучали поворачивать налево и направо при прохождении Т-лабиринта. Для обучения требовалось 70 попыток. Если моллюск ошибался, его «наказывали» применением электрораздражения. Выработанная реакция сохранялась в течение 30 дней. Аналогичные результаты получены К. Фишелом [138].

В опытах Р. Ли [234] было показано, что повышение уровня морской воды может быть использовано как стимул для выработки инструментального рефлекса. Моллюск, нажимая на прут, увеличивал уровень воды в камере. Условным сигналом служила вспышка света. После нескольких сочетаний вспышки света с повышением уровня воды образовывался инструментальный рефлекс.

Оперантное поведение моллюсков также исследовано в некоторых работах. Так, в опытах Л. Эмсона и других авторов [67] виноградных улиток обучали вытягивать оптические щупальца до определенного уровня. Если они превышали допустимый уровень, то получали электрическое раздражение. Животные быстро обучались избегать наказания.

Иерархия мотивов в поведении моллюсков. Другая форма пластичности в поведении моллюсков — изменчивость иерархии мотивов. Иерархия мотивов может быть определена как организация не связанных между собой актов поведения в последовательность приоритетов, которые управляют выбором определенной формы поведения.

Поведенческая иерархия может быть продемонстрирована феноменом выбора, который определяется при предъявлении нескольких требующих реализации стимулов, сигнализирующих о двух разных поведенческих актах. Если животное предпочитает один из двух способов поведения, то, следовательно, выбор был сделан на основании наиболее предпочитаемого доминирующего поведения, так как при этом происходит частичное или полное подавление поведения другого вида. В этом предпочтении одного вида поведения другому проявляется иерархия мотивов.

Пластичность иерархии мотивов у моллюсков изучил и определил В. Дэвис [118, 119]. Если, например, наносить тактильные раздражения в область рта улитки, то они будут вызывать защитно-сократительную реакцию. Но если предъявление тактильного стимула сопровождать пищевым подкреплением, то сократительная реакция тела моллюска подавляется, так как он предпочитает страдать, но получать пищу [119].

Привыкание у моллюсков. На моллюсках изучена и самая простая форма обучения — привыкание.

Привыкание рассматривается как один из видов негативного обучения [39, 150]. Оно заключается в постепенном ослаблении реакции при повторном действии стимулов [40]. При многократном действии раздражения происходит формирование энграммы памяти, которая может сохраняться не только минуты и часы, но и дни [110, 40], недели [110, 214] и месяцы [150].

Преимуществом использования привыкания перед другими формами обучения является простота экспери-

ментальной ситуации и возможность проведения опытов как на поведенческом, так и на нейронном уровне [110, 187, 194, 285, 294, 295]. Именно благодаря этому качеству привыкание заняло центральное место в изучении механизмов обучения.

Первые эксперименты по изучению привыкания у моллюсков были выполнены Г. Хэмфри [187]. В качестве стимула он применял вибрацию платформы, на которой находился моллюск. Первые действия этого раздражения вызывали сокращение тела животного. Постепенно реакция ослабевала и затем исчезла полностью. Привыкание было настолько устойчивым, что его невозможно было растормозить даже действием электрического тока, да и удар по раковине не всегда восстанавливал этот ответ. Привыкание моллюсков к действию какого-либо стимула полностью удовлетворяет критериям, предъявляемым к этому виду обучения [194, 361].

Ш. Пьерон [294, 295], изучая привыкание, применил методику доучивания, чтобы показать, что свойства привыкания как вида обучения аналогичны другим формам научения. Он получил кривую, характерную для любой другой формы запоминания.

Привыкание является единственной формой обучения, нейронные механизмы которой изучены с наибольшей полнотой [49, 192, 194, 285]. В соответствии с последними данными, механизмом привыкания является депрессия синаптической передачи, происходящая на уровне интернейронов. Первоначально предполагали, что привыкание связано с возрастанием тормозных влияний на мотонейроны [176], или с длительным пресинаптическим торможением [56, 87, 351], или со снижением выходного сопротивления мотонейронов [86, 192]. Э. Кендел и др. [192] выполнили исследования, в которых проведен анализ возможности локализации механизма привыкания на каждом из уровней рефлекторной дуги безусловного ответа — уровне сенсорных нейронов, моторных и интернейронов. Последовательная проверка каждого звена этой цепи указала на интернейроны как возможный пункт локализации механизма привыкания.

Другие гипотезы в качестве механизма привыкания рассматривают изменение свойств мембраны нейрона или участие определенных клеточных органелл в процессе снижения чувствительности нейронной сети к повторяю-

щимся раздражениям. Повторные инъекции анионов или катионов через внутриклеточный электрод приводят к угашению ответа по мере применения электрических импульсов или же к усилению ответа — эндонейрональной фасилитации [49, 285]. Показано, что внутриклеточная фасилитация и внутриклеточное привыкание не связаны с изменением физических свойств нейрона — чувствительностью к действию тока и сопротивлением [342, 343]. Поэтому предполагается, что основой привыкания могут быть внутриклеточные изменения [343].

В работе Х. Пинскера и др. [299] было показано долговременное привыкание, которое удалось получить на моллюске. Оно сохранялось в течение месяца. Предполагается, что долговременное привыкание связано с выработкой специфических белков, способствующих его длительному сохранению.

Реверберация и привыкание. Из исследований, посвященных изучению механизма привыкания, следует, что эта форма обучения формируется без усиления влияния одних нейронов на другие. Наоборот, формирование энграммы привыкания развивается при ослаблении таких влияний и заключается в развитии депрессии в определенных звеньях нейронной цепи [177]. Подобный механизм исключает реверберацию как необходимое условие образования следа памяти. В экспериментах Э. Кендела и др. [192, 193] контролировалась активность каждой единицы, входящей в цепочку нейронов, опосредующих защитную реакцию закрывания жаберной щели на тактильный стимул, и не было отмечено каких-либо признаков реверберирующей электрической активности. По-видимому, формирование энграммы привыкания происходит без ее участия. Поэтому в наших опытах, выполненных на нейронах виноградной улитки, использовались следы памяти, полученные в результате привыкания моллюска к действию тактильных стимулов. Следовательно, все изменения памяти, возникающие после применения электрошока, невозможно приписать прерыванию реверберации. Использование привыкания как формы обучения, не предполагающей формирования энграммы при помощи реверберации, представляет большой интерес для изучения механизмов памяти.

Привыкание уже применялось в опытах по изучению ретроградной амнезии. Однако использовавшееся в экс-

периментах Р. Барретта и С. Рея [79] привыкание было очень сложным. Они показали, что привыкание нарушается после применения электрошока. Отсюда был сделан вывод, что след памяти, сформированный в процессе привыкания, не отличается от энграммы, возникшей при обучении любого другого вида.

Представленный в следующих разделах материал получен в опытах на виноградных улитках, выполненных при внутриклеточной регистрации электрической активности отдельных нейронов.

Ретроградная амнезия у интактных моллюсков. Для опытов выбирали улиток, имевших двигательную активность. Их помещали на влажную подстилку, освещенную светом. В течение часа моллюски адаптировались к окружающей обстановке. Затем прикосновением мягкой кисточки наносили тактильные стимулы. Электрошок наносили через серебряные электроды, помещенные на голове моллюска, ток брали от бытовой электросети, пропускаемый через трансформатор, сила тока была равна 6—10 мА, длительность — 1—2 с. Действие электрошока приводило к сильному сокращению тела моллюска. Оно полностью втягивалось в раковину. Примерно через 40—60 мин происходило постепенное восстановление двигательной активности. Обнаружено несколько периодов изменения поведения после действия электрошока [15].

Период полной инактивации моллюска. Он начинается непосредственно после применения электрошока и продолжается около часа. Для него характерно полное втягивание тела улитки в раковину и полное отсутствие движений.

Период отсутствия реакций на тактильное раздражение. Через 40—60 мин после действия электрошока моллюск выползает из раковины. Постепенно его двигательная активность восстанавливается и не отличается от наблюдаемой перед применением электрошока. Но предъявление тактильных стимулов не вызывает реакции. Отсутствие ответов наблюдается в течение 5—40 мин после полного выползания моллюска из раковины. Даже действие сильных раздражений не вызывает ответа. Примерно через 40—90 мин происходит полное восстановление реакций на тактильные стимулы. Развивается оно постепенно: сначала прикосновение кисточкой приводит к локальным сокращениям кожи головы, а за-

тем и к генерализованному сокращению. Стимулы наносили через 5—15 мин.

У моллюсков вырабатывали привыкание к повторяющемуся действию тактильных стимулов. Привыкание к тактильным раздражениям на уровне поведения хорошо изучено [110, 187, 295, 292]. Показано, что привыкание к тактильным стимулам, фотостимулам, вибрации у моллюсков протекает так же, как у позвоночных животных.

В опытах выполняли несколько серий, в которых достигали полного привыкания, т. е. реакция на раздражение отсутствовала. Предъявление тактильных стимулов продолжалось до тех пор, пока в серии привыкание не достигалось после 3—4 прикосновений. Обычно требовалось 8—12 серий, примерно по 20—50 стимулов в первой серии. Сначала прикосновение кисточкой к коже головы вызывало генерализованную защитно-сократительную реакцию всего тела. Постепенно, по мере предъявления стимулов, интенсивность сокращения снижалась, так что на тактильный стимул возникало только сокращение кожи головы. Считалось, что привыкание достигнуто, если тактильное раздражение не вызывало втягивания щупалец.

Число раздражений для достижения критерия привыкания сокращалось в каждой очередной серии (рис. 1). Число предъявлений, необходимых для развития привыкания, индивидуально для каждого животного.

Общее время эксперимента зависело от вида экстрастимулов, применяемых для растормаживания. Если использовалось только спонтанное растормаживание, то эксперимент по выработке привыкания продолжался в течение 3—4 час, если применялись экстрастимулы, то время эксперимента сокращалось до 2—2,5 часов.

Растормаживание после завершения серии предъявления стимулов достигалось несколькими способами: предъявлением сильного экстрастимула к тому же участку кожи головы, применением экстрастимула к другому участку кожи, ударом по раковине, действием электрического тока силой 0,5—0,1 мА. Наконец, восстановление реакции происходило при перерыве в нанесении стимулов: тактильное раздражение кожи вызывало сокращение тела. Если один и тот же экстрастимул использовался несколько раз, например три раза подряд, то он терял эффективность. Это явление также хорошо изучено [40,

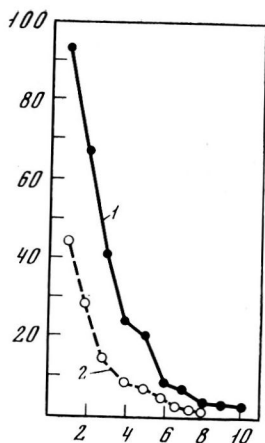
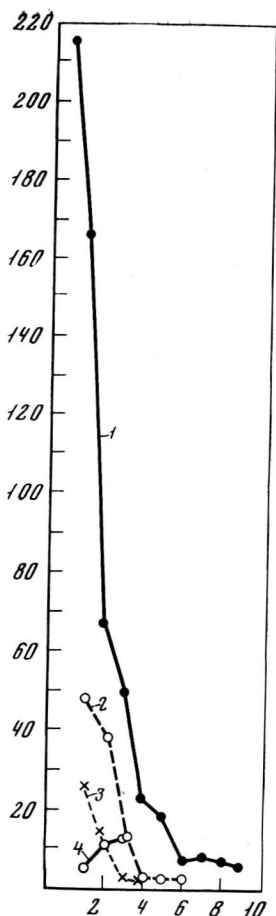


Рис. 1. Динамика привыкания виноградной улитки к тактильным стимулам в первый и второй день опыта 1 — динамика привыкания в первый день опыта; 2 — динамика привыкания через 24 часа. Ось абсцисс — номер серии, ось ординат — число стимулов

Рис. 2. Ретроактивное действие электрошока (ЭШ) и постепенное восстановление динамики привыкания к тактильным раздражениям

1 — динамика привыкания до применения ЭШ; 2 — изменение реакций через 90 мин после применения ЭШ силой 4 мА и длительностью 2 с; 3 — динамика привыкания через 2 часа после действия ЭШ; 4 — динамика привыкания через 3 часа после ЭШ. Ось абсцисс — номер серии; ось ординат — число стимулов



110, 194, 294, 295]. Поэтому экстрасимулы при растормаживании реакции меняли в каждой следующей серии представления стимулов.

Особенности спонтанного растормаживания неоднократно рассматривались в литературе [171, 177, 295]. В наших опытах для спонтанного растормаживания после проведения первой серии требовалось от 5 до 15 мин. От серии к серии время спонтанного растормаживания возрастает и может достигнуть после 4—5 серий 1 часа.

В некоторых опытах в качестве экстрастимула применялся электрический ток силой до 0,5 мА. Электрический стимул подавали на любой или стимулируемый в опыте участок кожи, наносили его через серебряные электроды для подачи электрошока. Действие электрического тока вызывало сокращение тела моллюска. Через 2—5 мин сокращение заканчивалось, а реакция на тактильный стимул оказывалась восстановленной. После того как в экспериментах первого дня достигался критерий обучения, на следующий день в тот же самый час проводилось тестирование сохранности привыкания. Мерой сохранности служило число стимулов для достижения критерия привыкания в каждой серии и число требующихся серий. Результаты повторного тестирования показали, что число предъявлений тактильного стимула резко сократилось, а весь процесс привыкания развивается значительно быстрее (см. рис. 1). Следовательно, после первого дня обучения сформировался след памяти. Такой результат согласуется с фактами, полученными при исследовании долговременного привыкания [299]. Так как в наших опытах максимально отсроченный тест сохранности следа памяти проходил на следующий день, полученная степень сохранения энграммы привыкания вполне подходила для целей дальнейших экспериментов.

Ухудшение энграммы привыкания после действия электрошока. В первый день опыта после завершения выработки привыкания основная группа моллюсков получала электрошок силой 6—10 мА и длительностью 1—2 с. Тестирование состояния энграммы проводилось через 40—60 мин после нанесения электрошока, когда активность моллюска восстанавливалась и появлялись локальные ответы на действие тактильного стимула. Эти тестирования показали, что применение электрошока нарушает процесс привыкания. Если в период восстановления реакций на тактильное раздражение применить подряд несколько стимулов с интервалом 1—3 мин, то обнаружится, что каждое следующее предъявление стимула приводит к увеличению ответа (рис. 2). Это парадоксальное явление обнаружено у всех моллюсков. В спонтанной двигательной активности у моллюсков в течение этого периода не отмечено никаких изменений. У всех моллюсков после восстановления реакции на тактильный стимул до исходного уровня (генерализованное

сокращение тела в ответ на одиночный стимул) отмечено быстрое угасание реакций при действии нескольких раздражений (см. рис. 2). В каждой следующей серии предъявления стимулов привыкание развивается еще быстрее, и уже во второй или третьей серии оно происходит при вторичном применении тактильного раздражения. В двигательной активности моллюсков в период быстрого угасания реакций на тактильные стимулы обнаружено увеличение скорости передвижений. По-видимому, этот этап является аналогом гиперактивности, отмеченной у позвоночных животных после применения электрошока [281]. Кроме усиления реакций при каждом очередном действии стимула, обнаружено увеличение числа стимулов в каждой следующей серии, необходимых для угасания реакции. Так, если в первой серии требовалось 5 стимулов, то во второй — 8, в третьей — 12 и так далее. Для этого периода характерно также сильное сокращение времени спонтанного восстановления реакции. Все отмеченные изменения динамики при повторном применении тактильных стимулов продолжаются в течение 2—3 час. Постепенно процесс привыкания нормализуется.

Сохранение следа памяти после действия электрошока. На второй день опыта после применения электрошока у моллюсков, прошедших процедуру привыкания, тестировали сохранность следа памяти. Результаты показали, что след не разрушен. Применение тактильных стимулов во второй день опыта показало, что процесс привыкания полностью восстановился: после каждого следующего действия тактильного раздражения ответ уменьшается, т. е. сокращение кожи становится локальным, а число предъявлений в каждой серии сокращается.

Тестирование показало, что на второй день опыта общее число серий, необходимых для достижения критерия привыкания, меньше, чем в первый день. Сопоставление кривых, отражающих динамику обучения в первый и второй день эксперимента, демонстрирует сохранение следа памяти через 24 часа. Анализ изменения динамики привыкания на второй день опыта у моллюсков, не испытывавших влияния электрошока, показывает сходство его развития с ходом привыкания у моллюсков, подвергнутых действию электрошока. Это говорит о том, что у контрольной и экспериментальной групп моллюсков одина-

ковая степень сохранения навыка, приобретенного в первый день обучения. Через 24 часа после применения электрошока обнаружено восстановление следа памяти, сформированного в первый день опыта.

Каков же минимальный интервал времени после применения электрошока, в течение которого происходит восстановление привыкания? Чтобы ответить на этот вопрос, были выполнены опыты, в которых прослеживалась динамика восстановления привыкания во времени. В течение первого часа после применения электрошока наблюдался период инактивации, затем в течение 1—2 час отмечались нарушения привыкания.

Тестирование, выполненное через 4—5 час, показало, что привыкание развивается нормально, причем кривая привыкания проходит ниже исходной, показывая увеличения скорости привыкания. Повторные тестирования помогли обнаружить следующее явление: период парадоксального привыкания продолжается в течение 40 мин. В это время кривая, построенная по результатам привыкания, видоизменена по сравнению с исходной. Так как в каждой серии число стимулов возрастает, ее первая ветвь направлена не вниз, а вверх. Такое нарастание числа стимулов продолжается до тех пор, пока в одной из серий не обнаруживается уменьшение числа стимулов, необходимых для привыкания. После этого ход кривой привыкания изменяется: число раздражений в каждой следующей серии уменьшается и динамика привыкания возвращается к исходному виду. После окончания явления «парадоксального» привыкания число стимулов в каждой серии примерно достигает того уровня, который был при привыкании в соответствующей серии перед применением электрошока. Следовательно, влияние электрошока на обучение продолжается около 3 час.

Опыты показали, что при действии электрошока на моллюсков возможно изучение ретроградной амнезии, которая в этом случае проявляется в нарушении динамики привыкания.

Результаты, полученные в этих опытах, совпадают с результатами опытов, выполненных на позвоночных животных. Изменения поведения сходны у моллюсков и крыс. Сообщается о том, что после электрошока у крыс обнаруживается временная потеря чувствительности к действию болевого электрического раздражения, которая

продолжается в течение 45—90 мин после действия электрошока [273]. У моллюсков отсутствие реакций на тактильные стимулы наблюдалось в течение 1—1,5 часа. У крыс через 6—8 и через 24 часа отмечена гиперреактивность. Скорость и число движений у крыс значительно возрастают [281, 333, 344]. У моллюсков в период «парадоксального» привыкания также отмечается повышение двигательной активности. Конечно, не может быть точного совпадения во времени развития поведенческих изменений. Однако характер изменений, наблюдаемых после применения электрошока у моллюсков и крыс одинаков.

Таким образом, анализ выполненных экспериментов позволяет предположить следующее: электрошок вызывает такие изменения, которые препятствуют проявлению следа памяти. Электрошок не разрушает энграмму, так как после прекращения проактивного влияния электрошока он проявляется.

Каковы механизмы обнаруженных изменений? Какие изменения нейронной активности лежат в основе полной инактивации, нарушения чувствительности к тактильным раздражениям? Почему изменяется динамика привыкания и как она восстанавливается? Ответить на эти вопросы можно, если изучить описанные выше явления на уровне электрической активности отдельных нейронов. Причем наиболее детальный анализ возможен при использовании внутриклеточного метода регистрации электрической активности, позволяющего рассматривать синаптические процессы [56, 194]. Выбранный нами экспериментальный объект — виноградная улитка — дает возможность для выполнения такого исследования.

4.2. Влияние глобального электрошока на электрическую активность и пластичность нейронов

Изменение фоновой электрической активности нейронов после применения электрошока. В опытах мы применяли несколько видов электрошока. Первый из них получил название «глобальный электрошок». Он действовал на все элементы, включенные в данный препарат. Способ применения напоминает те, которые использова-

лись в опытах на позвоночных животных: через роговицу глаза, через электрод, закрепленный на ушной раковине, через электроды, закрепленные на кости черепа. Действие таких электрошоков не направлено на какую-либо определенную структуру.

Для глобального электрошока применяли электрический ток от сети, силу которого меняли при помощи трансформатора. Сила тока для глобального электрошока 1,5—3,0 мА при длительности от 1 до 3 с. Глобальный электрошок наносили через серебряные контакты, которые помещали на церебро-висцеральные коннективы.

Опыты выполнялись на полуинтактном препарате виноградной улитки, который состоит из подглоточного комплекса ганглиев, церебральных ганглиев, нервов, иннервирующих ногу и мантию, а также боковых участков кожи ноги, мантии и кусочков кожи.

В экспериментах регистрировалась электрическая активность нейронов висцерального и париетальных ганглиев. Некоторые нейроны были идентифицированы, и их электрическая активность регистрировалась в разных опытах. Способ регистрации внутриклеточной электрической активности и используемая аппаратура неоднократно описаны в литературе [36, 40, 42, 88]. Наша методика не отличалась от общепринятой.

Процедура проведения эксперимента, в котором регистрировалась электрическая внутриклеточная активность отдельных нейронов и применялся глобальный электрошок, следующая: микроэлектрод вводится в нейрон и регистрирует уровень его мембранного потенциала. Затем идет период адаптации нейрона к введенному в него микроэлектроду [42]. После регистрации фоновой активности нейрона, которая продолжается в течение нескольких часов, применяют электрошок. Наблюдения за изменениями, происходящими в спонтанной активности нейрона, производят в течение 2—4 час.

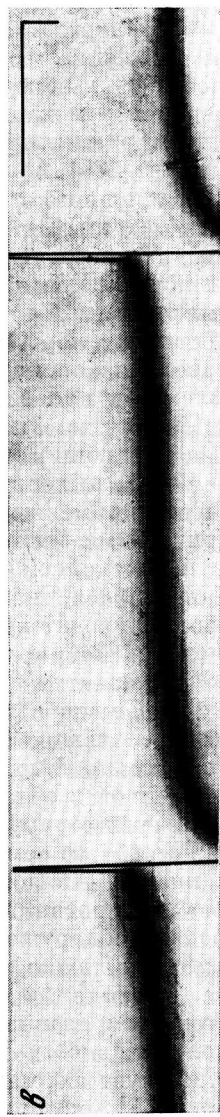
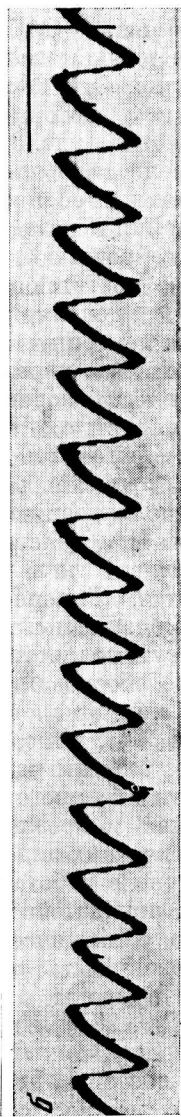
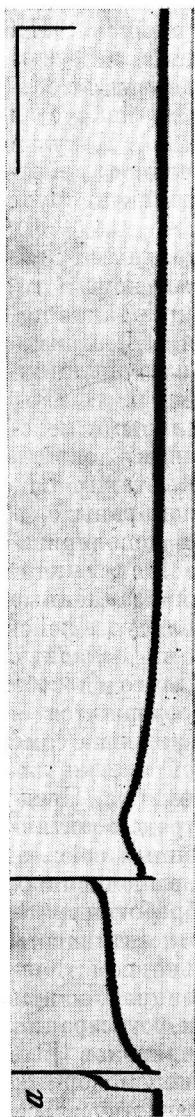
Прежде чем переходить к анализу изменений фоновой активности, вызванных действием электрошока, остановимся на ее типах (рис. 3). Все обнаруженные виды фоновой активности нейронов охватываются известными классификациями [48, 98].

Первую группу составляют нейроны, не имеющие фоновой спайковой активности, но при действии деполяризационного тока, инъецируемого через второй внутри-

клеточный микроэлектрод, отвечающие появлением потенциалов действия (ПД) во время деполяризационного смещения мембранного потенциала (МП) нейрона. ПД развиваются только на фоне деполяризации и исчезают сразу же после ее выключения. Это нейроны с латентным пейсмерным механизмом, который активируется действием инъецируемых катионов (рис. 3, а). А. Пакульа и Е. Н. Соколов [285] показали, что длительное действие деполяризационного тока постепенно инактивирует пейсмерный механизм и спайки исчезают.

Вторую группу образуют нейроны с актуальными пейсмерными потенциалами, не достигающими порога генерации спайков (рис. 3, б). При деполяризации такие потенциалы достигают порога и генерируются ПД. Применение гиперполяризационного тока через внутриклеточный микроэлектрод приводит к их подавлению.

В третью группу вошли нейроны с актуальными пейсмерами, достигающими порога генерации спайка (рис. 3, в). Чтобы выяснить происхождение таких ПД, в качестве теста применяют поляризацию мембраны слабыми электрическими токами. При действии деполяризации частота пейсмерной активности возрастает, амплитуда колебаний увеличивается. Гиперполяризационные токи, наоборот, приводят к уменьшению амплитуды пейсмерных потенциалов и могут полностью их подавить. Теоретическое и практическое обоснование этого способа тестирования пейсмерных потенциалов содержится в исследованиях Б. Альвинг [65, 66], выполненных на соме нейрона, изолированной от остальных частей клетки лигатурой, наложенной в области аксонного холмика. Предполагается, что регистрируемая микроэлектродом активность связана с работой соматических эндогенных пейсмерных механизмов. Аналогично в работах, выполненных на полностью изолированных при помощи обработки трипсином нейронах, обнаружена электрическая активность [19, 105], которая также может быть только соматической. Кроме доказательства природы потенциалов при помощи тестов поляризации [49, 285] и при регистрации электрической активности изолированных нейронов [19, 65, 105], существует формальное описание пейсмерных потенциалов [285], которым можно руководствоваться при предварительном определении происхождения потенциалов.



В четвертую группу вошли нейроны, фоновая активность которых характеризуется присутствием возбуждающих постсинаптических потенциалов (ВПСП) и тормозных постсинаптических потенциалов (ТПСП), спонтанно возникающих ПД, которые появляются, когда ВПСП достигают порога ПД (рис. 3, г). Если такой нейрон деполяризовать, то мы увидим, что деполяризация приводит к уменьшению амплитуды ВПСП и снижению порога генерации ПД. Гиперполяризация, наоборот, вызывает увеличение амплитуды ВПСП [56]. Кроме рассмотренных типов активности, встречаются и смешанные, порожденные взаимодействием синаптических, пейсмерных потенциалов [48]. После применения глобального электрошока силой 1,5—3 мА было обнаружено несколько типов изменений фоновой активности нейронов.

Групповая электрическая активность нейронов после применение электрошока. У семи из 50 нейронов, активность которых изменялась после применения электрошока, обнаружили спайковую групповую активность [14]. Фоновая активность таких нейронов обычно была представлена одиночными ПД и спонтанными синаптическими потенциалами. Действие электрошока приводит к образованию групповой активности двух видов. В первом случае действие электрошока вызывает смещение мембранного потенциала, которое ведет к появлению групп ПД, разделенных межгрупповыми интервалами длительностью от 10 до 30 с. Такая электрическая активность продолжается в течение 5—15 мин. Постепенно амплитуда ПД, которые возникают на фоне деполяризационного смещения МП, уменьшается. Затем их генерация полностью прекращается. Период «молчания» нейрона может продолжаться в течение часа. Постепенно происходит восстановление МП нейрона, так что он стабилизируется на исходном уровне.

Рис. 3. Типы фоновой активности нейронов

а — латентный пейсмерный потенциал. Уровень мембранного потенциала (МП) нейрона равен 62 мВ. Сила деполяризационного тока, вызывающего генерацию ПД, 0,3 нА. Калибровка: 10 мВ, 1 с; б — актуальные пейсмерные потенциалы, не достигающие порога запуска потенциалов действия (ПД). Калибровка: 10 мВ, 1 с; в — актуальная пейсмерная активность, достигающая порога генерации ПД. Калибровка: 10 мВ, 1 с; г — синаптическая фоновая активность. Калибровка: 10 мВ, 1 с

Второй вид групповой активности зарегистрирован у 3 нейронов. После применения электрошока на фоне прежнего уровня МП происходит формирование групп ПД. Группа состоит из 2—17 ПД. Каждая группа завершается гиперполяризационным смещением МП глубиной до 10 мВ, длительность которого достигает 5—8 с. Развитие группы спайков начинается на фоне неизменного МП, но по мере увеличения числа групп происходит деполяризационное смещение МП на 3—5 мВ.

Такой тип электрической активности неоднократно отмечался в литературе. Его регистрировали в очагах воздействия пенициллина [137, 209], при действии сильных электрических раздражений [248], во время эпилептического припадка, вызванного действием ритмических световых вспышек [51].

Длительное торможение генерации ПД, вызываемое действием электрошока. У 15 нейронов действие электрошока привело к длительному торможению генерации ПД (рис. 4, а). После применения электрошока в фоновой активности нейрона не обнаруживается спайков в течение 30—90 мин. Это торможение развивается при постоянном уровне МП нейрона. В двух случаях такое подавление генерации ПД сопровождалось гиперполяризационным смещением МП нейрона на 3—5 мВ.

Деполяризационное смещение МП и возрастание частоты генерации ПД. Очень редко регистрировалось деполяризационное смещение МП нейрона, вызываемое действием электрошока (рис. 4, б). Вследствие деполяризации происходит возрастание частоты генерации ПД. Можно было бы предположить, что эти явления возникают, когда происходит движение микроэлектрода. Но в течение 60—90 мин происходит возвращение МП и частоты спайковых разрядов к исходному уровню, что было бы невозможно при выходе электрода из клетки.

ПД разных амплитуд, возникающие после применения электрошока. У 52 нейронов после применения электрошока в фоновой активности обнаруживаются ПД разной амплитуды (рис. 4, в). Причины, приводящие к развитию подобного явления, в этих опытах не выяснены. Также неясно, связано ли их появление с повреждением мембраны. Но в некоторых работах показано, что существование таких разноамплитудных ПД является одним из способов работы нейрона и имеет важное функциональное

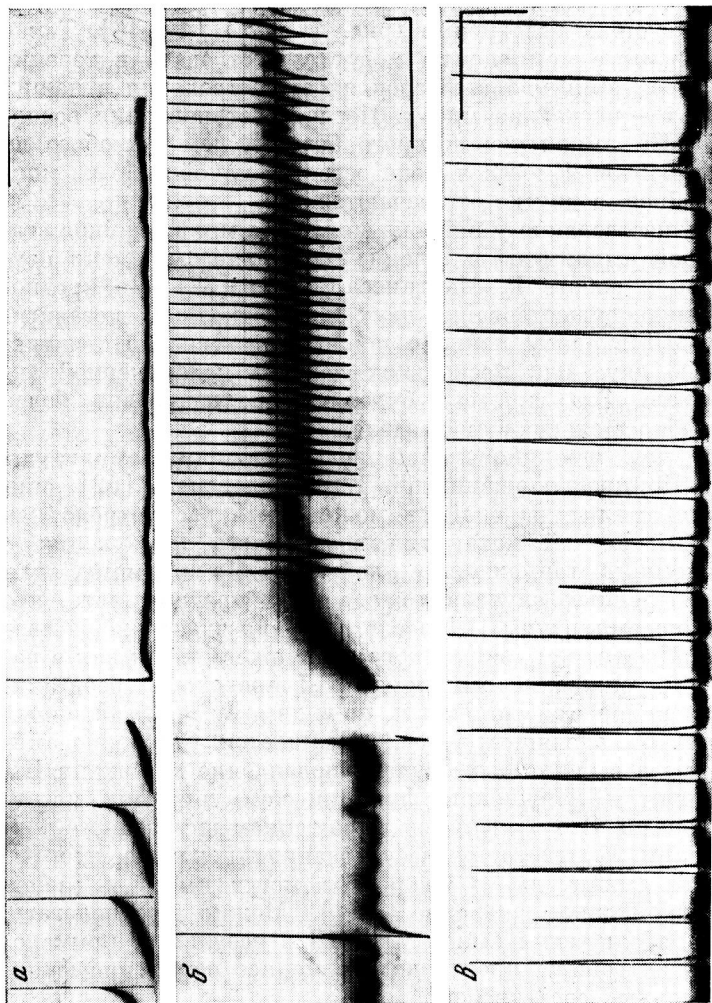
значение в кодировании информации. Показано их присутствие в работе нейронов моллюсков, рыб, раков и позвоночных животных [140, 247, 348, 349, 351].

Электрошок может приводить к образованию двух или нескольких стабильных микроспаек разной амплитуды, возникающих независимо (рис. 4, г. д.) [14, 16]. Такие независимые компоненты могут существовать в течение 1—2 час. Минимальный срок их существования в наших опытах — несколько минут. После восстановления возникает ПД, амплитуда которого больше, чем у любого из компонентов. Иногда в фоне остается какой-либо из микроспаек, а другие отключаются.

Существование у нейрона моллюска микроспаек стабильной амплитуды в течение длительного времени изучалось в работе Р. Мартинеса-Солера [32]. По предположению, существование двух или нескольких независимых ПД в одном нейроне может быть связано с активностью двух или нескольких локусов пейсмейкерной активности. Эта гипотеза будет проанализирована более подробно в следующем разделе.

В чем функциональная роль снижения амплитуды ПД? По предположению Л. Е. Цитоловского [52], снижение амплитуды спаек может быть рассмотрено как частный случай механизма внутреннего торможения — «экономного торможения» нейрона. По-видимому, для рассмотренных случаев тоже можно предположить, что падение амплитуды ПД после действия электрошока связано с развитием «экономного» торможения, так как в результате снижения амплитуды ПД происходит реорганизация нейронной системы и, по-видимому, число активных элементов, входящих в нее, сокращается. Снижение амплитуды и в некоторых случаях подавление генерации ПД приводит к нарушению функции коммуникации между нейронами. Это и является выражением внутреннего торможения. В некоторых исследованиях показано, что ПД разной амплитуды у моллюсков могут иметь и разное функциональное значение [351]. Можно предполагать, что при снижении амплитуды ПД в результате применения электрошока происходит временное изменение функциональных свойств нейронов.

Восстановление амплитуды ПД. После применения электрошока, независимо от вида вызванных им нарушений, постепенно происходит восстановление электри-



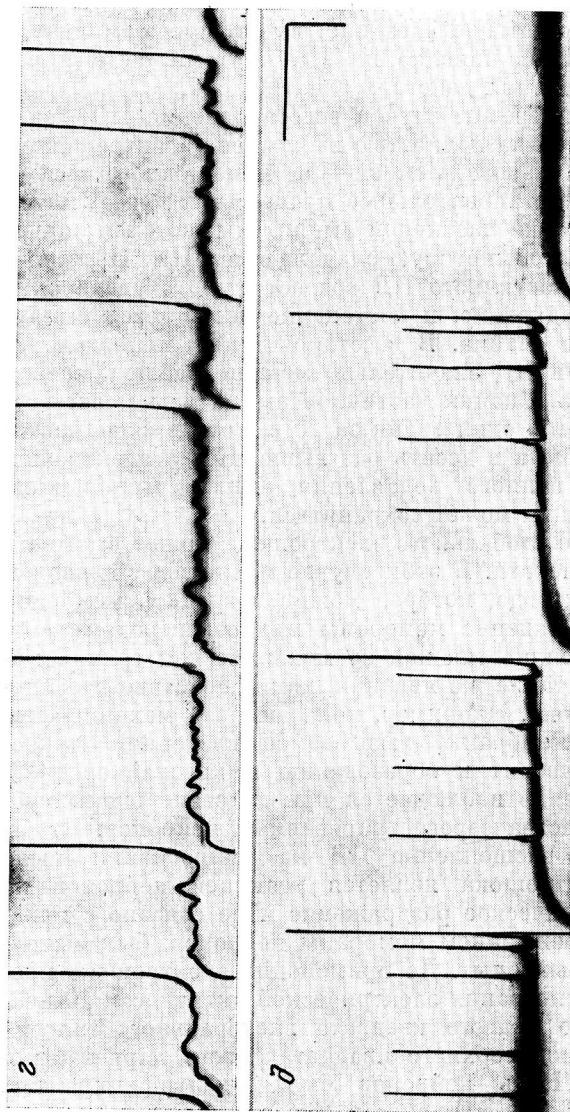


Рис. 4. Влияние глобального ЭПШ силой 2 мА и длительностью 1,5 с на фоновую электрическую активность нейрона

а — выключение генерации ПД после применения ЭПШ; калибровка: 10 мВ, 1 с; *б* — деполаризационное смещение МП и ускорение генерации ПД; калибровка: 10 мВ, 1 с; *в* — ПД разной амплитуды, зарегистрированные после применения ЭПШ через 40 мин; калибровка: 10 мВ, 1 с; *г*, *д* — изменение фоновой активности нейрона: *г* — электрическая активность нейрона до применения ЭПШ; *д* — активность нейрона после воздействия ЭПШ; калибровка: 10 мВ, 1 с

ческой активности нейронов до исходного уровня. Если электрошок вызвал дробление ПД на микрокомпоненты, то восстановление завершается в интервале до 2 час. Причем происходит оно внезапно: вместо низкоамплитудных микроспайков появляется ПД, который регистрировался до применения действия электрошока.

Особенно интересны случаи восстановления ПД, генерация которых была полностью выключена электрошоком. В течение длительного времени — не менее одного часа — развиваются восстановительные процессы, и в результате появляются спайки частичной амплитуды, которая значительно меньше той, которую сначала имел ПД. Постепенно амплитуда частичного ПД возрастает. Это увеличение происходит градуально, и постепенно достигается амплитуда исходного спайка. В восстановительный период частота генерации ПД значительно меньше наблюдавшейся в начале опыта. Спайки частичной амплитуды могут возникать с частотой один спайк за 20 с, хотя в фоне частота генерации была в десять раз выше. Когда электрошок не вызывает полного подавления амплитуды спайков, частота генерации может сохраняться.

Применение глобального электрошока может вызывать движение препарата. В этом случае происходит и движение микроэлектрода, которое может повредить мембрану нейрона. Повреждение мембраны микроэлектродом контролировать сложно, так как ее механическая травма может вызывать такие же явления, как и действие глобального электрошока. Например, показано, что механическое повреждение мембраны, вызываемое введением микроэлектрода, приводит к образованию микроспайков [42]. Такое же явление наблюдается при действии электрошоков у большинства зарегистрированных нейронов. Чтобы показать, что расщепление ПД на микроспайки после действия электрошока является реакцией нейронов на сильное электрическое раздражение и не связано с механическим повреждением мембраны нейронов, был выполнен контрольный опыт. До применения электрошока производилась регистрация электрической активности 10 нейронов нижнего правого квадрата висцерального ганглия и пяти нейронов верхнего квадрата левого париетального ганглия. Часть нейронов была идентифицирована, имелись записи их активности в разных экспериментах.

Все обследованные нейроны имели нормальную высо-

коамплитудную спайковую активность. Амплитуда ПД достигала 60—110 мВ. Уровень МП всех нейронов был не менее 40 мВ. Два нейрона не имели спайковой фоновой активности и принадлежали к типу молчащих.

При положении микроэлектрода вне обследованных нейронов, наносили электрошок. В этом случае все происшедшие изменения могли быть только реакцией на действие сильного электрораздражения, так как микроэлектрод не мог влиять на состояние мембраны нейронов. Сразу же после применения электрошока производилось тестирование состояния электрической активности нейронов. Результаты тестирования показали, что электрошок вызвал все ранее обнаруженные изменения фоновой электрической активности нейронов [15]. Из 15 обследованных нейронов у 9 найден распад ПД на микроспайки, 4 нейрона не имели спайковой активности, активность двух идентифицированных нейронов не изменилась после действия электрошока.

Результаты контрольного опыта показали, что изменения электрической активности, наблюдаемые после применения глобального электрошока, являются реакцией нейронов на сильное электрическое раздражение.

Было показано, что электрошок, примененный к интактному моллюску, приводит к нарушениям поведения.

Возвращаясь к результатам опытов, выполненных на нейронах, и сопоставляя длительность изменений, вызываемых электрошоком у интактных моллюсков, обнаруживаем, что такие периоды соответствуют друг другу. Так, фазе инактивации в поведении моллюска, которая продолжается в течение 40—60 мин, соответствует нарушение работы почти всех нейронов. В это самое время происходит расщепление ПД на микроспайки, подавление генерации ПД, групповая активность. Завершение фазы инактивации развивается параллельно с восстановлением электрической активности нейронов. Фаза усиления двигательной активности совпадает по времени с нормализацией активности нервных клеток.

Результаты опытов на уровне нейронов показывают, что инактивация и повышение двигательной активности моллюсков связаны с нарушением и последующим восстановлением электрической активности нервных единиц.

Действие электрошока на реакции нейронов, вызываемые тактильными раздражениями кожи. Для нанесения

тактильных стимулов на участки мантии или ноги моллюска применялась специальная касалка, которая приводилась в действие импульсами тока. Касалка состояла из стеклянной палочки и электрического реле типа ЭРС-10. Оно приводилось в действие при помощи электрических импульсов от электростимулятора ЭСЛ-2. Длительность их была равна 5—10 мс.

В предварительной серии опытов были найдены нейроны, имеющие четкие реакции на тактильное раздражение кожи мантии или ноги. Более 30% нейронов левого париеального и висцерального ганглия реагировали на раздражение кожи, имеющейся в данном препарате. Всего в опытах зарегистрировано 186 нейронов, отвечающих на тактильные стимулы. Реакции нейронов на тактильные стимулы были представлены ВПСИ и связанными с ними ПД, акселерацией пейсмекерных колебаний, ТПСИ, замедлением генерации пейсмекерных колебаний и ВПСИ с замещающим его ТПСИ. В целом они совпадают с описаниями таких реакций которые мы находим в литературе [324].

Пять нейронов, имеющих крупные размеры и особенности локализации, были идентифицированы. Их реакции на действие тактильных раздражений отличались по знаку и виду. Часть экспериментального материала получена при работе на идентифицированных нейронах.

Для того чтобы сохранить ситуацию, примененную в опытах на поведении моллюсков, на каждом исследованном нейроне вырабатывали привыкание к действию повторяющихся тактильных раздражений. В опытах на уровне поведения интактных моллюсков обучение анализировалось только по изменению числа требуемых стимулов, а в опытах на нейронах появлялась возможность анализа динамики обучения на уровне синаптических процессов.

Тактильные стимулы предъявлялись со скоростью одно раздражение в 5 с или одно раздражение в 10 с. Повторные применения раздражения к одному и тому же участку кожи приводили к постепенному снижению, а реже — усилению реакции нейрона. Если ответ представлен ВПСИ и ПД, то привыкание выражается в постепенном уменьшении числа возникающих спайков, затем они полностью исчезают и происходит постепенное снижение амплитуды ВПСИ вплоть до полного исчезнове-

ния. Привыкание на уровне синаптических потенциалов подробно анализируется в работах Е. Н. Соколова и А. Л. Ярмизиной [48], Дж. Брунера и Дж. Кхое [86], Дж. Брунера и Л. Тока [87].

В опытах привыкание доводилось до критерия обучения. Он заключался в том, что после 3—5 предъявлений стимула реакция отсутствовала полностью (полное привыкание) или отсутствовали ПД (частичное привыкание). Обычно для достижения критерия обучения требовалось 6—15 серий повторного предъявления стимулов.

Для растормаживания реакции применяли два способа: первый заключался в спонтанном восстановлении ответа при перерыве в нанесении стимулов, второй — в предъявлении экстрастимулов. Если в течение нескольких минут тактильные раздражения не предъявлялись, то происходило восстановление угасшей реакции. Время, необходимое для спонтанного восстановления ответа, зависит от числа примененных стимулов. В большинстве случаев после выполнения первой серии привыкания полное растормаживание, вызванное перерывом в нанесении стимулов, происходит через 1—3 мин. После восьмой — десятой серии оно достигает 30—50 мин. Время спонтанного восстановления индивидуально для каждого нейрона. У некоторых нейронов уже после первой серии нанесения стимулов для полного восстановления реакции необходимо 10—15 мин. Обычно это наблюдается у нейронов, имеющих реакцию на тактильное раздражение в виде длительного гиперполяризационного смещения МП.

В качестве экстрастимулов, применяемых для восстановления реакции, использовали раздражение того же самого участка кожи более сильным тактильным стимулом и раздражение другого участка кожи тем же самым тактильным стимулом. Когда экстрастимул вызывал полное восстановление угасшей реакции, начинали предъявление новой серии стимулов. Подробно растормаживающее действие экстрастимулов изучено в некоторых исследованиях [85, 196].

Число стимулов, необходимых для достижения критерия привыкания, в каждой серии уменьшается. В последней серии обычно привыкание развивалось после 3—5 тактильных раздражений. Среди обследованных в опытах единиц были нейроны, которые не обнаруживали ни малейшего изменения реакции даже при действии не-

скольких сотен стимулов. Особенно интересны результаты действия электрошока на такие нейроны. О них будет рассказано в следующем разделе.

Привыкание, полученное на уровне отдельных нейронов, удовлетворяет требованиям, предъявляемым к истинному привыканию [357].

В предыдущем разделе было показано, что глобальный электрошок, влияя на фоновую активность нейронов, изменяет электрогенез ПД и нарушает коммуникативную функцию нейрона [14, 16]. На примере реакций на тактильные стимулы рассматривается действие электрошока на синаптические процессы.

Каждый нейрон, зарегистрированный в наших экспериментах, отвечал на тактильное раздражение мантии или ноги. Как же электрошок влияет на синаптические потенциалы? После применения электрошока обнаружено несколько видов изменений реакции нейронов на тактильные раздражения [15].

У 35 из 50 нейронов, активность которых рассматривалась после применения электрошока, обнаружено полное исчезновение реакции на тактильные стимулы. Подавление реакции развивается на фоне полного выключения спайковой активности нейронов или на фоне расщепления ПД на микроспайки. Реакции полностью отсутствуют в течение 5—40 мин после применения электрошока. В течение этого времени тактильные раздражения не вызывают никаких признаков восстановления ответа. Спонтанные синаптические потенциалы, присутствовавшие в фоне до действия электрошока, также исчезают.

В девяти случаях применение электрошока привело к частичной депрессии реакции нейрона на тактильное раздражение (рис. 5). Частичное подавление ответа выражается в том, что исходная амплитуда ПСП значительно депрессируется (рис. 5, *а*, *б*). Хотя реакция сохраняется, развитие ее происходит на фоне сильного изменения активности нейрона (рис. 5, *б* — *г*). В дальнейшем в течение длительного времени происходит постепенное восстановление реакции (рис. 5, *в* — *е*).

У шести нейронов применение электрошока вызвало не подавление, а усиление реакции на тактильное раздражение кожи. Усиление ответа развивалось на фоне значительных нарушений генерации ПД. Такое усиление

реакции обычно наблюдалось у нейронов, обнаруживающих постепенное увеличение ответа при действии ритмической тактильной стимуляции. После применения электрошока реакция отсутствует в течение 20 мин, а затем появляется, причем каждое одиночное раздражение вызывает генерацию спайка. В то же время применение ритмической стимуляции, которая до действия электрошока вызывала реакцию, становится неэффективным.

В наших опытах обнаружены особенности действия электрошока на тормозные реакции нейронов. После применения электрошока такие реакции исчезают полностью. Восстановление тормозных ответов завершается в период от 2 до 2,5 часа после действия электрошока, т. е. для их нормализации требуется больше времени, чем для возбудительных ответов. Особенность восстановления ответа в том, что сначала возникает тормозная реакция, длительность которой превосходит имевшуюся до действия электрошока. Продолжительность гиперполяризационного смещения МП может возрасти в 10 раз. Постепенно развивается сокращение длительности торможения до тех пор, пока не достигается его исходная величина.

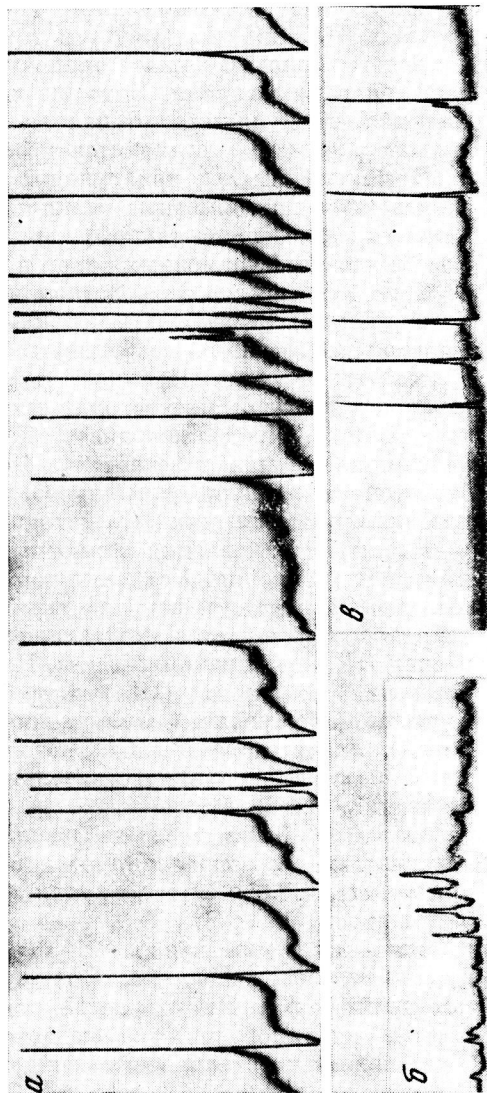
После восстановления тормозных реакций начинается период их усиления. Усиление торможения происходит в тот момент, когда в фоновой активности большей части нейронов наблюдается подавление генерации спайков, распад ПД на микрокомпоненты. По данным работы [52], снижение амплитуды ПД может быть рассмотрено как состояние внутреннего торможения в ЦНС. На уровне поведения в это время наблюдается период полной инактивации и изменение чувствительности к действию раздражений.

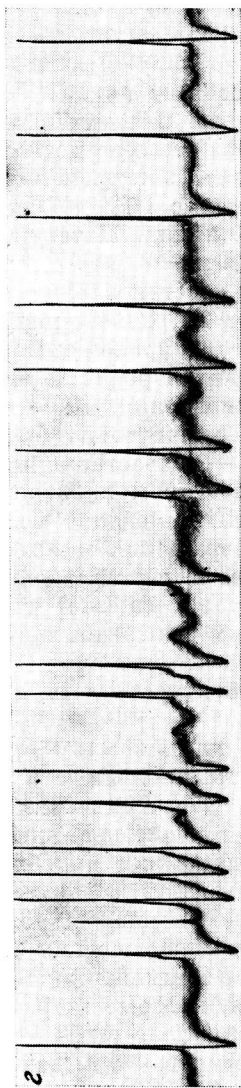
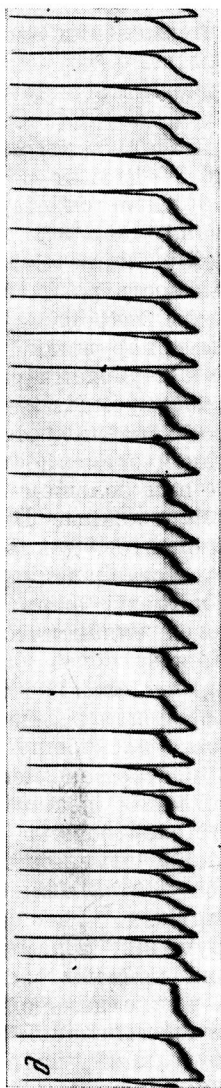
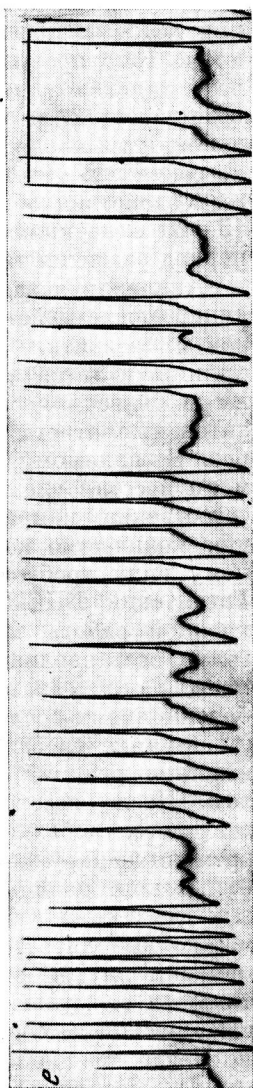
Через 5—40 мин после действия электрошока начинает развиваться восстановление реакций на тактильные раздражения. Время восстановления ответов индивидуально для каждого нейрона. Тестирование состояния реакций, выполняемое через каждые 5—15 мин, показывает градуальность этого процесса и постепенное возвращение к исходной форме. Иногда после действия электрошока в период восстановления наблюдается усиление реакции.

В период восстановления каждое следующее предъявление тактильного стимула приводит к возрастанию ответа. Когда реакция полностью восстанавливается, повторные действия тактильных раздражений вызывают изме-

Рис. 5. Влияние глобального ЭШ силой 1,5 мА и длительностью 2 с на реакцию нейрона, вызываемую применением тактильного стимула к коже моллюска

а — исходная форма реакции; **б** — реакция нейрона через 10 мин после применения ЭШ; **в** — реакция через 30, 40, 60, 75 мин после ЭШ; калибровка: 10 мВ, 1 с





нение, свойственное этому нейрону до применения электрошока — привыкание или фасилитацию.

Результаты опытов показали, что есть нейроны, реакции которых после применения электрошока не изменяются. Как правило, такие нейроны обнаруживаются в париетальном ганглии. Их реакции состоят из ВПСП и возникающих на их фоне ПД. Ответы этих нейронов изменяются после действия электрошока всего на несколько секунд. В течение 5—10 с от момента электрошокового воздействия обнаруживается отсутствие ПД, но через 15—20 с реакция принимает исходный вид. Латентный период развития такой реакции около 5 мс.

Анализируя зависимость развития восстановления реакций после действия электрошока от латентных периодов их развития, мы обнаружили, что нейроны с более длинными латентными периодами развития реакций имеют и более длительное время восстановления. Коротко: латентные ответы восстанавливаются значительно быстрее. По-видимому, такая зависимость — возрастание времени восстановления при большем латентном периоде — естественна, например, сложные ВПСП, имеющие большое количество компонентов, для возвращения к исходному виду требуют восстановления всех составляющих. Гигантский ВПСП, который формируется за счет синхронной работы многих синаптических контактов [50], тоже восстанавливается за более длинный интервал времени. Таким образом, чем сложнее структура ответа, тем больше время восстановления реакции.

Влияние глобального электрошока на динамику привыкания реакций к повторяющимся тактильным стимулам. После восстановления реакций, депрессированных действием глобального электрошока, в течение некоторого времени обнаруживаются изменения динамики привыкания к повторяющимся тактильным стимулам. В изменении динамики обнаружено несколько периодов. Так, можно выделить нарушения динамики пластических изменений внутри серии при повторном применении тактильных стимулов, а также изменения, которые затрагивают несколько серий предъявлений стимулов.

После появления реакций, депрессированных действием электрошока, в течение 30—60 мин обнаруживались изменения динамики пластических преобразований реакции. Так, если нейрон при повторном действии сти-

мулов проявлял привыкание, то после действия электрошока каждое очередное действие стимула приводит к усилению реакции. Длительность периода нарушений динамики изменения ответов индивидуальна для каждого нейрона. Затем внезапно, начиная с некоторого момента, усиление реакций сменяется их угасанием. У некоторых нейронов не обнаружено усиления реакции при повторном действии тактильных стимулов. Они, наоборот, демонстрируют очень быстрое угасание ответа. Иногда уже второе предъявление стимула не вызывает реакции. Такое ускоренное привыкание обнаруживается не только для частично восстановившихся реакций, но и для ответов, вернувшихся к исходному состоянию. Ускоренное привыкание после действия глобального электрошока типично для всех нейронов. Если у нейрона сначала обнаруживалось постепенное усиление реакции, то, достигнув определенного уровня, эта реакция при повторных применениях стимула очень быстро угасает, примерно к 4—5-му стимулу (рис. 6). Постепенно ускоренное привыкание сменяется нормальной динамикой этого процесса, так что происходит увеличение числа стимулов в каждой следующей серии (рис. 6).

При многократном проведении серий нанесения тактильных стимулов обнаружены еще более удивительные изменения динамики развития процесса привыкания. Число стимулов, необходимых для достижения критерия привыкания, после применения электрошока сильно снижается. Но в каждой следующей серии для достижения привыкания необходимо большее число раздражений. Это явление получило название «парадоксального» привыкания (рис. 7). Возрастание числа стимулов, необходимых для привыкания в каждой очередной серии, продолжается до некоторого уровня, затем динамика пластического преобразования реакции приобретает первоначальный вид (рис. 7). Можно предположить, что возрастание числа стимулов происходит до некоторого уровня, определяемого предыдущим «обучением» нейрона. В этом проявляется влияние энграммы памяти, которая сохранилась после применения электрошока. Аналогичное явление при нормализации процесса привыкания характерно и для интактных моллюсков.

Восстановление обычной динамики привыкания происходит через 2—3 часа от момента применения электро-

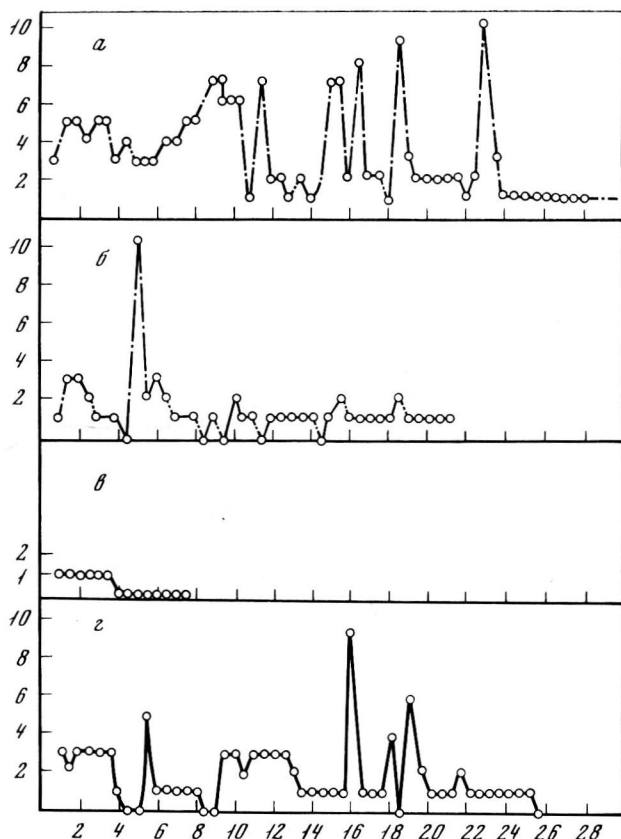


Рис. 6. Влияние глобального ЭШ силой 2 мА и длительностью 1,5 с на динамику привыкания нейрона к тактильным раздражениям ноги

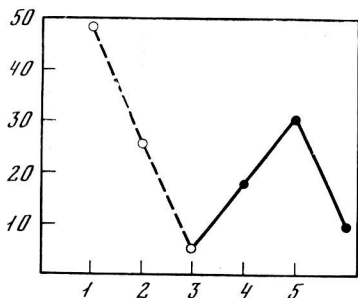
а — привыкание нейрона в первой серии; *б* — динамика привыкания в девятой серии; *в* — динамика изменения реакций через 40 мин после применения ЭШ; *г* — динамика привыкания через 2 часа после действия ЭШ. Ось абсцисс — номер стимула в серии; ось ординат — амплитуда ВПСП, возникающего в ответ на действие тактильного стимула

шока. Это примерно соответствует времени, в течение которого происходит восстановление реакций на тактильный стимул у всех обследованных нами нейронов.

Для нейронов, которые до применения электрошока

Рис. 7. Ретроактивное влияние ЭШ силой 2 мА и длительностью 800 мс на динамику привыкания реакции нейрона и ее восстановление до уровня, определяемого предыдущим обучением

Пунктир — динамика привыкания реакции до применения ЭШ; сплошная линия — динамика изменения реакций после действия ЭШ. Ось абсцисс — номер серии, ось ординат — число стимулов в серии



обнаруживали фасилитацию реакции, после действия электрошока показано развитие противоположного по направлению изменения — привыкания. Фасилитация реакции замещается ее постепенным ослаблением по мере применения стимулов. Все изменения динамики направления пластических модификаций ответа нормализуются через 2—3 часа.

Специфично ли ускорение динамики привыкания только для «обученных» нейронов? Для ответа на этот вопрос был выполнен контрольный опыт, в котором производилась регистрация электрической активности 10 нейронов из правого нижнего квадрата париеального ганглия и активности идентифицированных нейронов из висцерального и париеального ганглия. В одном эксперименте производилось «обучение» нейронов до применения электрошока, а в другом — через 2 часа после действия электрошока. Сопоставление результатов этих экспериментов показало, что динамика «обучения» зависит от времени применения электрошока — до «обучения» или после него. При действии электрошока до «обучения» для достижения критерия необходимо значительно меньше стимулов, чем при «обучении» перед электрошоком. Это говорит о том, что явление «ускоренного» привыкания является общим как для «обученных», так и для «необученных» нейронов. Но внимание привлекает и другой момент. Показано, что при ускорении привыкания от серии к серии число стимулов, необходимых для достижения критерия «обучения» возрастает. У «обученных» нейронов это увеличение числа стимулов в каждой серии продолжается до некоторого уровня, определяемого, по-видимому, предыдущим «обучением». Есть ли различие

в уровне, начиная с которого восстанавливается динамика привыкания у «обученных» и «необученных» нейронов? Для ответа на этот вопрос производилась регистрация электрической активности одного и того же идентифицированного нейрона. В одном опыте его «обучали», а затем наносили электрошок, в другом опыте его «не обучали», а после применения электрошока регистрировали развитие привыкания. Оказалось, что у «обученного» нейрона процесс привыкания после действия электрошока нормализуется со значительно меньшим количеством стимулов, чем у «необученного» нейрона. Этот результат позволяет сделать вывод о том, что после применения электрошока у «обученных» нейронов сохраняется энграмма, сформированная в предыдущем обучении.

Кратко суммируя результаты, полученные в опытах по действию электрошока на электрическую активность, и процесс привыкания у нейронов моллюска, приходим к таким выводам: глобальный электрошок приводит к нарушению электрической активности нейронов моллюска в форме прекращения генерации ПД, расщепления ПД на микроспайки. Электрошок приводит к временному полному или частичному подавлению реакций на тактильные стимулы у большинства нейронов. Он вызывает нарушения динамики привыкания в виде его значительного ускорения, и искажение динамики привыкания от серии к серии предъявлений тактильных раздражений. Многие нейроны обнаруживают изменения направления пластических перестроек реакции. Все явления оказываются временными, электрогенез ПД и реакции на тактильные стимулы полностью нормализуются в течение 2—3 час от момента действия электрошока.

4.3. Нейронные механизмы действия электрошока

Применение глобального электрошока влияет на все элементы ЦНС моллюска, включенные в данный препарат. Если он изменяет активность нейронов, состояние рецепторов на периферии и т. д., то тем самым затрудняет анализ механизмов обнаруженных нами явлений. Связано ли изменение динамики привыкания с разрушением нейронной цепи?

Выяснение причин ретроградной амнезии приводило к тому, что электрошок сначала локализовали в мозге,

затем в структурах мозга, наконец, в ядрах определенных структур [204, 255, 384]. Применяя препарат ЦНС моллюска, раздражение электрошоком также можно выполнить несколькими способами, причем такими, которые дают возможность наиболее полно анализировать причины обнаруженных изменений электрической активности.

Для ограничения сферы действия электрошока его влияние необходимо направить на отдельный нейрон. В этом случае есть две возможности для применения электрошока: через электрод, помещенный на поверхности мембраны исследуемого нейрона, и через электрод, введенный в исследуемый нейрон.

Рассмотрим более подробно преимущества и недостатки экстраклеточного и внутриклеточного способов применения электрошока.

При экстраклеточном электрошоке один микроэлектрод помещается на мембране нейрона, а второй вводится в нейрон для регистрации внутриклеточной активности. Был выполнен контроль локальности действия электрошока, наносимого через экстраклеточный микроэлектрод. Для этого регистрировали электрическую активность исследуемого нейрона и нейрона, расположенного рядом. Результаты опыта показали, что экстраклеточный электрошок влияет на электрическую активность близко расположенных клеток, их спайки после действия электрошока тоже изменялись. Это означало, что данный способ нанесения электрошока также не соответствует поставленной задаче, так как снова возникала необходимость анализировать взаимовлияния нейронов.

Внутриклеточный способ применения электрошока заключается в том, что он наносится через микроэлектрод, введенный внутрь исследуемого нейрона. Контрольный опыт, в котором производилась регистрация электроактивности соседних нейронов, показал, что при внутриклеточном действии электрошока их активность не изменяется, а амплитуда спайков раздражаемого нейрона значительно снижается. Именно этот способ применения электрошока использовался в дальнейшей работе. Сила электрошока равна 120—150 нА, длительность составляет от 300 мс до 3с, частота импульсов 60 Гц.

В условиях применения локального электрошока было зарегистрировано 130 нейронов. Опыты показали, что ло-

кальный электрошок сильно изменяет электрическую активность нейронов. Все зарегистрированные изменения можно разделить на три основных типа: первый тип — это кратковременные изменения электрической активности нейронов. Эти изменения заключаются в том, что после действия электрошока происходит нарушение частоты генерации ПД. Длительность таких нарушений не превышает нескольких минут. Изменения такого вида обнаружены у 40 нейронов.

Второй тип — это изменения электрической активности, которые не поддаются определенной классификации, так как регистрируются в единичных случаях. Такие изменения обнаружены у 20 нейронов. Эти нервные клетки чрезвычайно быстро компенсируют изменения электрической активности, вызванные применением локального электрошока. Обнаружено два типа реакции в зависимости от знака используемого электрического тока: временное подавление генерации ПД [5] или временное ускорение частоты ПД. Изменения продолжаются в течение 40—120 с. Затем происходит полное восстановление исходного уровня активности.

Длительность торможения генерации ПД, вызываемая применением деполяризационного электрошока, и длительность акселерации ПД после применения гиперполяризационного электрошока зависят от двух параметров: силы и длительности применяемого электрического раздражения. Чем больше сила и длительность электрошока, тем сильнее выражены изменения электрической активности нейрона и тем больше их длительность.

У 10 нейронов применение электрошока привело к подавлению генерации ПД. Отсутствие ПД в фоне происходило в течение 30—120 мин. Развившееся торможение не может быть объяснено гиперполяризационным смещением МП, которое могло бы привести к подавлению пейсмерной активности. Но измерения показали, что уровень МП не изменился. Остается предположить, что под влиянием электрошока актуальный пейсмеркер перешел в латентное состояние. По мере восстановления происходила активация этого механизма.

Если фоновая активность нейрона представлена спонтанными ПСП, то после действия электрошока они исчезают, так как происходит подавление синаптической передачи. Это будет показано в следующих разделах.

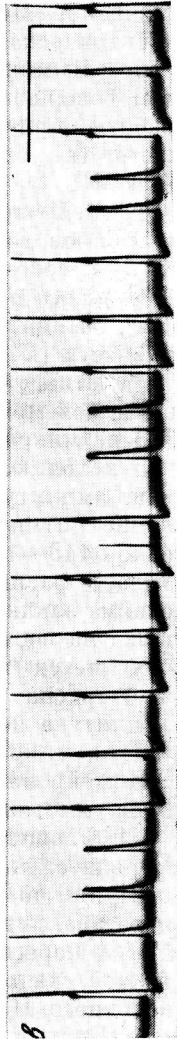
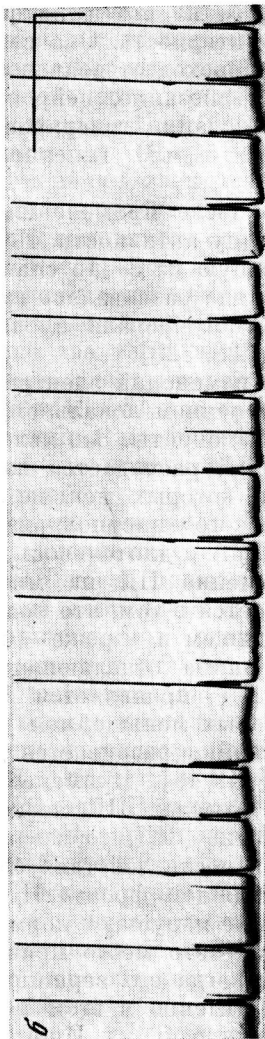
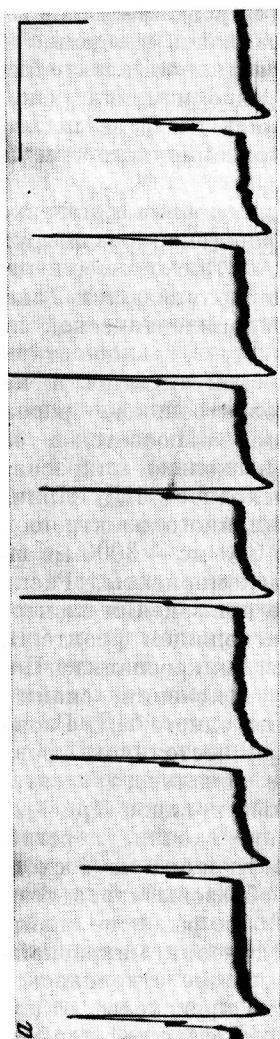
Только 3 нейрона после применения внутриклеточного электрошока продемонстрировали смещение уровня МП. Если действие электрошока вызывало деполяризационное смещение МП, то на его фоне формировалась волновая электрическая активность. Она сохранялась в течение не более 10 мин. Переход от волновой активности к спайковой совершался внезапно, нейрон резко изменял режим работы, причем спайки генерировались на фоне небольшого (не более 5 мВ) гиперполяризационного смещения МП.

8 нейронов после применения электрошока перешли к групповому типу активности. Нейрон генерировал группу ПД, состоящую из 3—15 спайков. После завершения группового разряда развивалась гиперполяризация. Такие же явления регистрировали в очаге эпилептической активности [246, 328, 329].

Третий тип изменений электрической активности, вызываемой применением локального электрошока, — распад ПД на микрокомпоненты. Это явление заключается в том, что исходный ПД распадается на несколько микроспайков, амплитуда которых меньше исходного ПД. Применение ритмического гиперполяризационного электрошока силой 145—150 нА и длительностью 300 мс — 3000 мс вызывает расщепление ПД на микрокомпоненты. Распад спайка заключается в том, что после применения электрошока на восходящем и — реже — нисходящем фронте ПД появляется вершина отделяющегося микроспайка. Полный распад ПД проявляется в появлении спайков, амплитуда которых меньше, чем у исходного ПД. Распад ПД на микроспайки развивается при постоянном уровне МП нейрона [44, 46]. Применение локального электрошока вызывает распад ПД нескольких видов (рис. 8).

1. Расщепление ПД, образование точки перегиба. В ряде случаев после действия электрошока на восходящем или нисходящем фронте ПД образовывались точки перегиба, которые нарушают нормальное развитие спайка. Точка перегиба — это место присоединения микроспайка на той стадии, когда его вершина еще не отделилась от основного ПД. Именно в этом месте происходит отделение вершины микроспайка. Иногда ПД с точкой перегиба чередуется с генерацией ПД нормального вида.

2. Микроспайки разной амплитуды. После действия электрошока чаще всего в фоновой активности нейрона



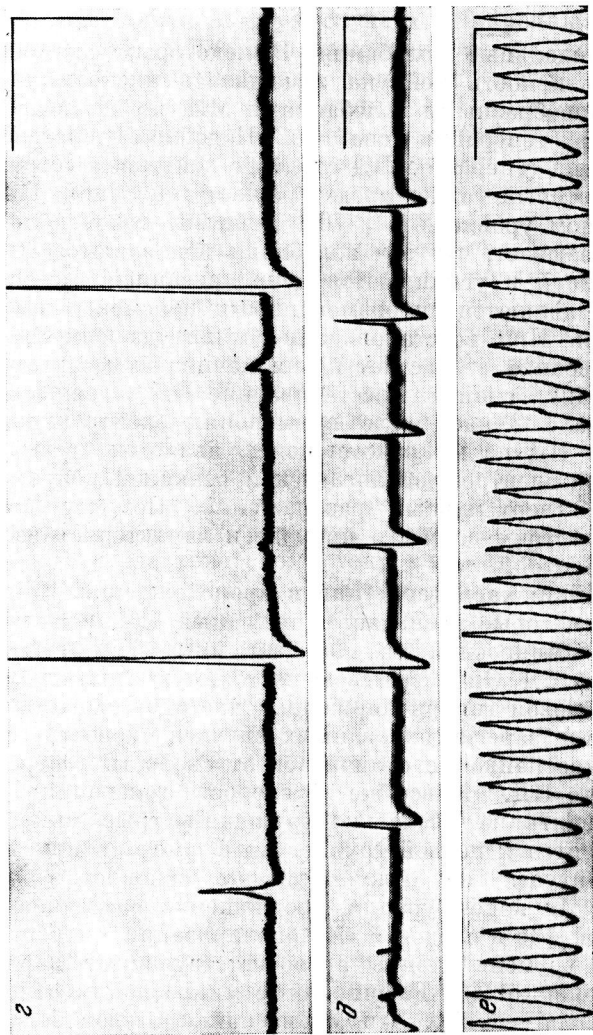


Рис. 8. Виды распада ПД, вызванные применением локального ЭШ силой 147 нА и длительностью 2000 мс
а, б — образование точки перегиба на восходящем (*а*) и нисходящем (*б*) фронте ПД после применения локального ЭШ;
в, г — отсоединение микрокомпонента от основного ПД; *б* — спайкообразные микрокомпоненты; *г* — синусоидальные колебания, вызванные действием ЭШ; калибровка: 10 мВ, 1 с

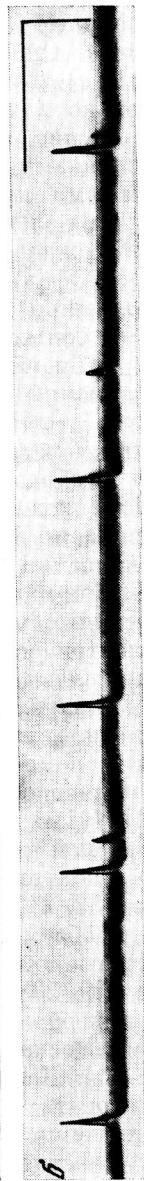
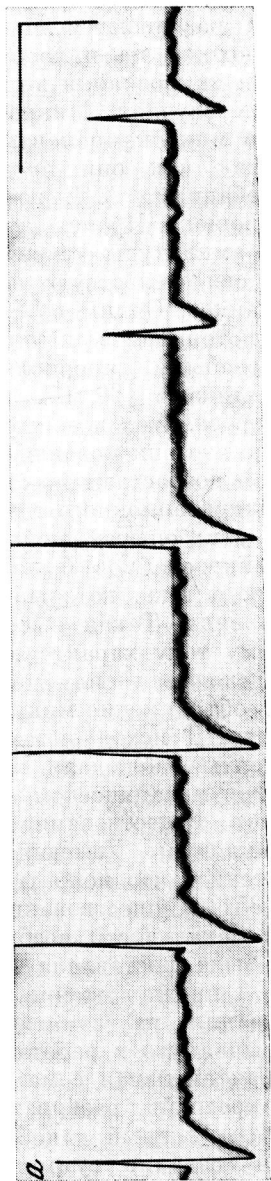
появляются ПД разной амплитуды, причем все они меньше исходного ПД, который генерировался до электрошока. Некоторые разноамплитудные ПД имеют точки перегиба, что говорит о возможности дальнейшего дробления спайка.

3. Синусоидальные колебания. В некоторых случаях спайковая активность нейрона замещалась низкоамплитудными волнообразными колебаниями МП, не достигающими порога генерации спайков. Подобное действие электрошока на генерацию ПД сходно с действием тетродотоксина, который также предотвращает генерацию ПД при постоянном уровне МП [376]. Действие токов поляризации показывает, что эти колебания подавляются гиперполяризацией и усиливаются деполяризацией. По-видимому, они являются видоизмененными пейсмекерными потенциалами. При восстановлении амплитуда синусоидальных колебаний возрастает и они начинают достигать порога генерации спайка. Восстановление ПД завершается в интервале 2 час после применения электрошока. Расщепление ПД на микрокомпоненты является чрезвычайно важной электрофизиологической реакцией нейрона на действие сверхсильных раздражений. Поэтому подробнее рассмотрим вопрос о природе и характеристиках микрокомпонентов.

Микроспайки: характеристики и происхождение. Компоненты, на которые распадается исходный ПД, получили название микроспайков. Каждый микроспайк — это миниатюрный ПД. Он имеет свою постоянную амплитуду, величину следовой гиперполяризации, частоту генерации. В большинстве зарегистрированных случаев скорость генерации микроспайка не отличалась от скорости генерации основного ПД. Но все же по скорости генерации их можно разделить на несколько групп. Быстрые микроспайки относятся к первой группе. По форме они ничем, кроме амплитуды, не отличаются от основного ПД (рис. 9, а). Их конфигурация, соотношение восходящей и нисходящей фаз и следовой гиперполяризации, скорость развития во времени сходны с соответствующими параметрами основного ПД. Расширенные микроспайки относятся ко второй группе. Эти микроспайки имеют более медленное развитие во времени и большую площадь, чем обычные ПД. Они могут существовать в фоне нормально работающего нейрона и после применения электрошока

(рис. 9, б, в). Замедленные микроспайки относятся к третьей группе. Они развиваются еще медленнее, чем расширенные. Они похожи на пилообразные колебания МП (рис. 9, в). Такие микроспайки в опытах зарегистрированы только в двух случаях. Микропики относятся к четвертой группе, это микрокомпоненты, которые нельзя назвать спайками, так как они представлены только волнообразными колебаниями МП, которые появляются после действия электрошока. Происходит не расщепление, а как бы вырождение амплитуды основного ПД (рис. 9, г).

Некоторые факты свидетельствуют об эндогенном происхождении микроспайков. Одним из способов определения пейсмекерных потенциалов является поляризация мембраны нейрона слабыми гиперполяризационными и деполяризационными токами [66, 67, 287]. Определение чувствительности микроспайков к действию слабых токов поляризации показало, что они подавляются при гиперполяризации мембраны и возрастают по амплитуде и частоте при действии деполяризационного тока (рис. 10). Сила тока, применяемого в этих опытах, меньше 0,5 нА. Обычно для активации микроспайков было достаточно тока 0,12 нА — минимального тока, который можно было получить в наших условиях. Такая высокая чувствительность к электрическому току характерна для пейсмекерных потенциалов. Увеличивая силу деполяризационного тока, можно получить объединение микрокомпонентов, которые, сливаясь, дают ПД исходной амплитуды. Распад ПД на микрокомпоненты наблюдали как случайное явление, возникающее при механическом повреждении мембраны [42]. Кроме того, существование у одного нейрона спайков разной амплитуды, имеющих определенное функциональное значение, неоднократно обсуждалось в литературе [52, 247, 351]. Существование нескольких ПД связано с проблемой локальности возбуждения на мембране. Впервые она была поставлена в работах В. Левенштейна [29, 238]. А предположение о локальных процессах спайкообразования на соматической мембране нейронов моллюска выдвинуто в работах Е. Н. Соколова и др. [42, 46]. Каждая активная соматическая зона может генерировать микроспайк, развивающийся при нормальном значении МП. Каждый такой активный локус принимает участие в создании суммарного ПД. После применения электрошока или каких-либо других воздей-



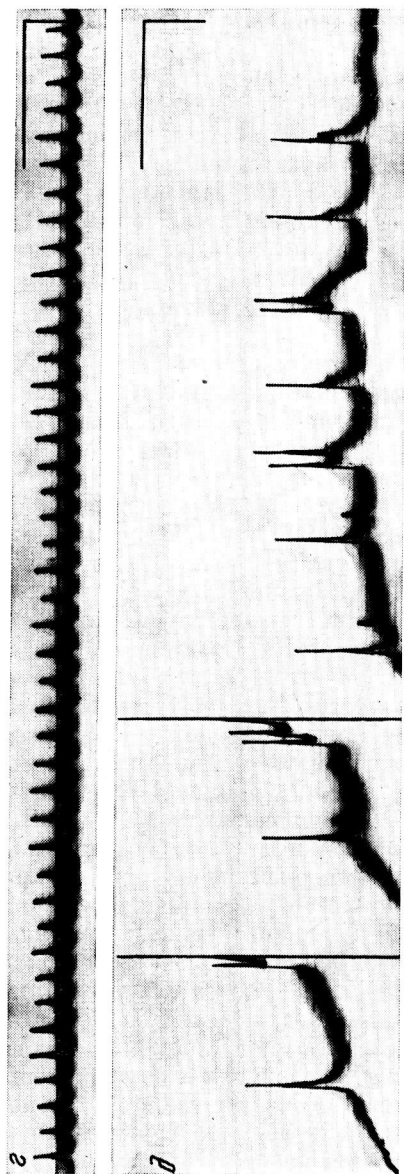


Рис. 9. Виды микроспайков, образовавшихся после действия локального ЭШ

а — спайкоподобные компоненты, образовавшиеся после действия локального ЭШ силой 152 нА и длительностью 1000 мс; *б* — микропики, вызванные ЭШ силой 143 нА и длительностью 1500 мс; *в* — пилообразные микрокомпоненты, возникающие после применения ЭШ силой 150 нА и длительностью 2000 мс; *г* — синусоидальные колебания МП, возникшие после применения ЭШ силой 150 нА и длительностью около 1000 мс; *д* — микроспайки, возникшие на фоне высокоамплитудной спайковой активности нейрона после ЭШ силой 145 нА и длительностью 1000 мс; калибровка: 10 мВ, 1 с

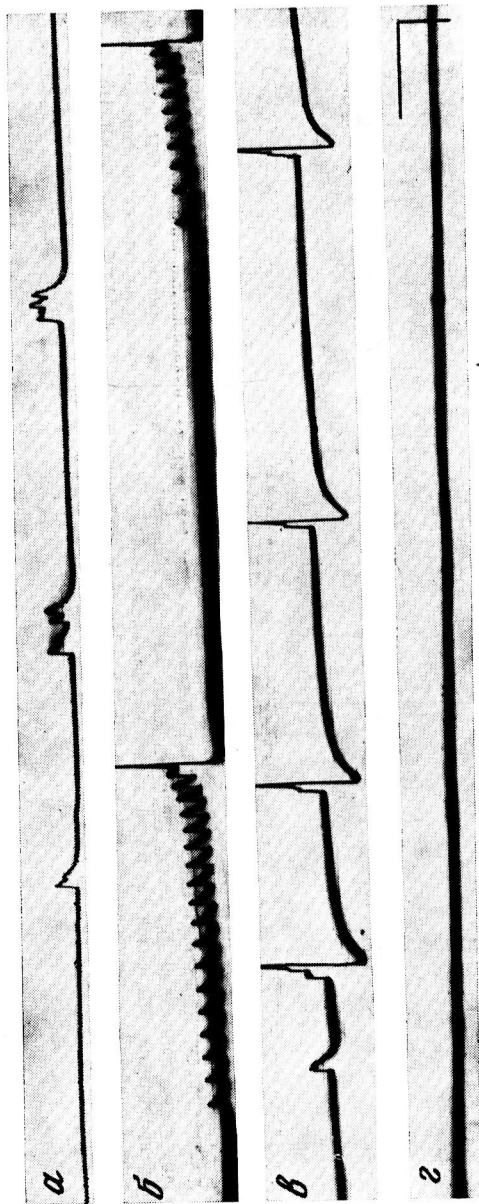


Рис. 10. Влияние внутриклеточной поляризации на микрокомпоненты, вызванные действием локального ЭШ силой 150 нА и длительностью 1800 мс
а — пилообразные микропайки; б — действие депполяризационного электрического тока, пропускаемого через второй внутриклеточный микроэлектрод; сила депполяризационного тока 0,12 нА; в — действие депполяризационного тока силой 0,4 нА; г — влияние гиперполяризационного тока силой 0,15 нА; калибровка: 10 мВ, 1 с

ствий возникает разобщение очагов эндогенной активности. Это является причиной распада ПД на отдельные независимые микрокомпоненты, так как каждая триггерная зона мембраны начинает работать самостоятельно [134]. Причиной распада ПД на микрокомпоненты, кроме электрошока, могут быть длительные воздействия ацетилхолина [34], пенициллина [207], длительная гиперполяризация мембраны [16, 46].

На фоне микроспайков гиперполяризационные импульсы тока, подаваемые через внутриклеточный микроэлектрод, приводят к запуску ПД, амплитуда которых зависит от длительности и силы применяемого тока (рис. 11).

Особое значение для понимания природы распада ПД имеют градуальные спайки, амплитуда которых определяется параметрами применяемого тока. При действии слабых токов или при их недостаточной длительности возбуждение ограничивается локальным процессом деполяризации (рис. 11, а). Локальное возбуждение может достигать порога, при котором происходит вовлечение активного участка мембраны в процесс генерации ПД (рис. 11, б, в). Наконец, при силе и длительности раздражения, достаточных для преодоления ареактивных участков, возникает ПД полной амплитуды (рис. 11, г).

По-видимому, градуальность ПД говорит об ограничении в распространении возбуждения. Ступени говорят о состоянии разобщенности отдельных активных зон мембраны, что препятствует распространению возбуждения и генерации ПД полной амплитуды [44].

Необходимость выяснения эндогенного происхождения микроспайков привела к опытам на изолированной соме нейрона. Изолированный нейрон выделен из ЦНС и лишен всех видов связей с какими-либо элементами. Для изоляции отдельных нейронов был использован известный метод классической трипсинизации [19], частично модифицированный в нашей лаборатории. Препарат ЦНС моллюска обрабатывали трипсином, а затем выделяли отдельные нейроны. Изолированная сома нейрона имела несколько видов активности, совпадающей с классификацией Д. Карпентера [98]. Около 20% из 220 нейронов имели фоновую спайковую активность. 30% нейронов не имели спайковой фоновой активности. Применение слабого тока деполяризации силой 0,12—0,3 нА приводило к

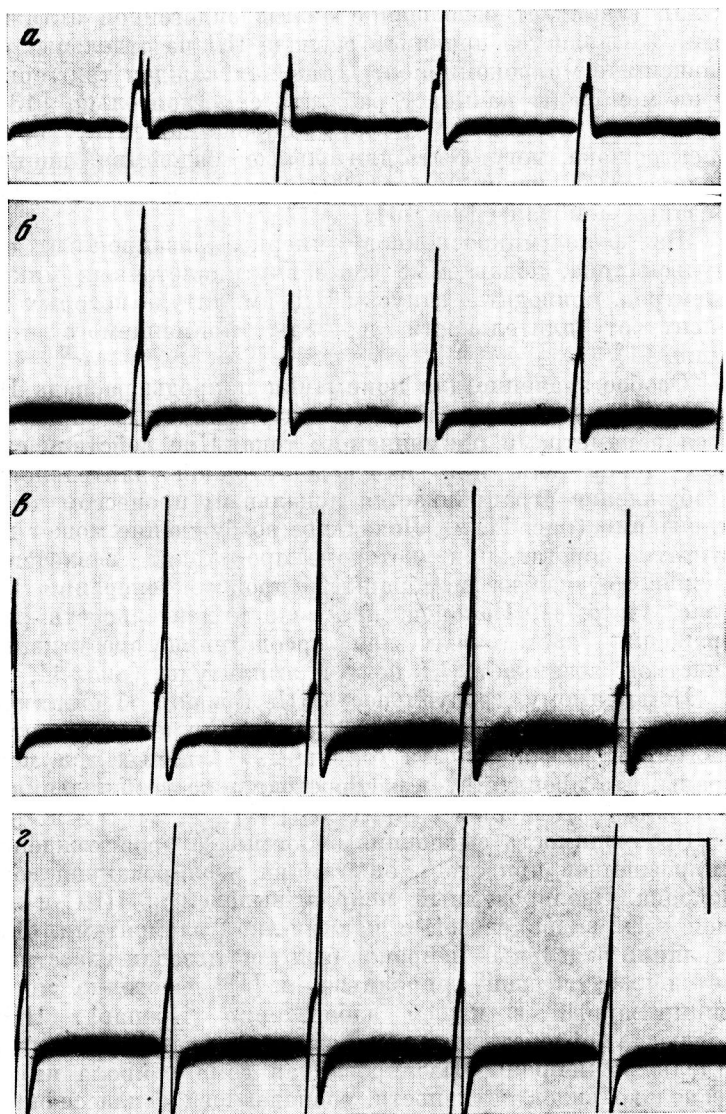


Рис. 11. Градуальные ПД соматической мембраны нейрона, полученные применением гиперполяризационных импульсов тока длительностью 50 мс

а — ПД, вызванные действием гиперполяризационных импульсов силой 0,5 нА; *б* — 0,8 нА; *в* — 0,9 нА; *г* — 1,2 нА; калибровка: 10 мВ, 1 с

развитию ПД на деполяризационном смещении МП. 50% нейронов имели фоновую электрическую активность, представленную синусоидальными или пилообразными осцилляциями МП, которые в литературе описаны как формы пейсмекерного потенциала [105, 285].

Применение внутриклеточного локального электрошока силой 145—150 нА к изолированной соме нейронов показало, что можно получить три типа электрической активности: прекращение генерации ПД, кратковременные изменения, расщепление ПД на микрокомпоненты (рис. 12).

В интервале 2—2,5 часа происходило восстановление электрической активности изолированной сомы нейронов. В целом все обнаруженные на этом препарате явления совпадают с рассмотренными ранее. Контрольные эксперименты на изолированной соме нейронов показали, что микроспайки имеют соматическое эндогенное происхождение. Следовательно, вызываемые электрошоком изменения электрической активности являются индивидуальной реакцией каждого нейрона на примененное электрическое воздействие и не могут быть объяснены влиянием цепи элементов.

Физические характеристики мембраны нейрона после действия электрошока. Постоянство уровня МП. После применения электрошока в большинстве случаев отмечается постоянный уровень МП нейронов, измеренного с точностью до 0,5 мВ. Но иногда электрошок вызывает изменение уровня МП. Вызванный сдвиг МП сохраняется в течение нескольких десятков минут. Микроспайки, которые возникают на фоне деполяризационного смещения МП, не исчезают после его возвращения к исходному уровню. Поэтому развитие микроспайков не может быть связано со смещением МП нейрона.

Для измерения сопротивления через второй микроэлектрод подавали импульсы тока длительностью 200 мс. Ток подбирался индивидуально для каждого нейрона так, чтобы он не изменял электрической активности. В цепь стимулятора «Нихон Коден» последовательно подсоединяли сопротивление 1 гОм. По изменению амплитуды электрических импульсов, регистрируемых отводящим микроэлектродом, можно было определить сопротивление мембраны,

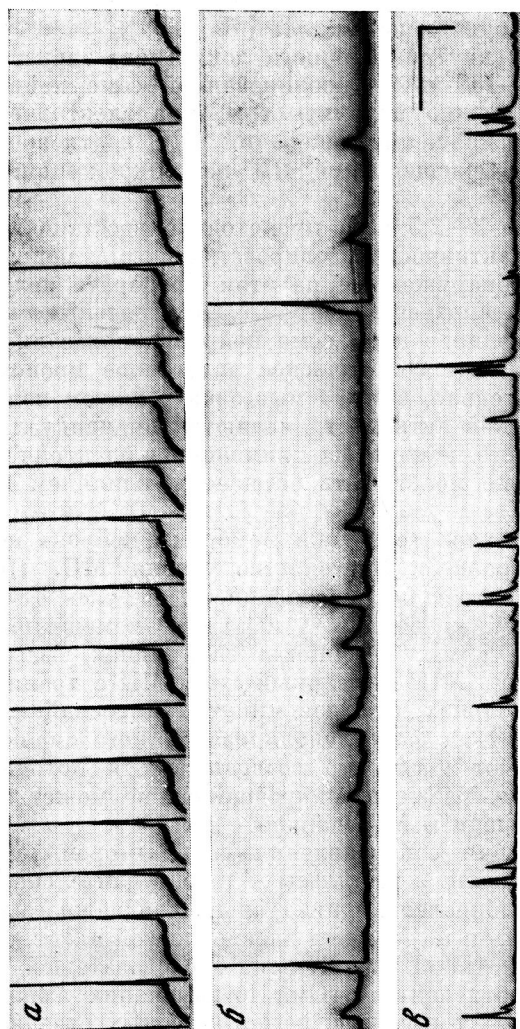


Рис. 12. Градуальные ПД соматической мембраны полностью изолированной сомы нейрона. Сила ЭШ 150 нА, длительность 1000 мс
а — фоновая активность изолированной сомы нейрона; *б* — активность изолированной сомы после первого применения ЭШ; *в* — микроспайки, полученные вторым применением ЭШ; калибровка: 10 мВ, 1 с

Измерения показали, что нет достоверных отличий между значением мембранного сопротивления до и после электрошока.

Многократное применение электрошока. Если после распада ПД на микрокомпоненты применить еще один электрошок, то произойдет дальнейшее расщепление микроспайков на более простые компоненты. Если же применить еще и третий электрошок, то амплитуда микроспайков не будет превышать 3 мВ.

Явление дальнейшего дробления ПД на более мелкие составляющие обнаруживается не у всех нейронов. Наоборот, в некоторых случаях вторичное действие электрошока может восстановить исходную форму электрической активности нейронов [16]. Такое двойственное влияние электрошока на микрокомпоненты трудно объяснить, но, по-видимому, этот эффект зависит от типа микрокомпонентов, на которые диссоциировал ПД после применения первого электрошока.

Восстановление фоновой электрической активности нейронов после применения электрошока. После применения локального электрошока происходит изменение процессов спайкогенерации, и вследствие этого нарушается функция коммуникации между нейронами. В свою очередь это приводит к изменению функционирования нейронной сети, в которую входит нейрон с нарушенной электрической активностью. Восстановление электрической активности может происходить спонтанно, но можно применить специальные способы, ускоряющие этот процесс.

Электрическая активность нейронов после применения электрошока спонтанно восстанавливается в течение 2 час [13]. Скорость процесса восстановления зависит от типа изменений, вызванных электрошоком, и индивидуальных особенностей нейронов.

Длительное действие ритмических гиперполяризационных импульсов может оказаться эффективным для восстановления спайковой активности нейронов. Если после действия электрошока фоновая активность преобразуется в синусоидальные колебания или расширенные спайки, то генерация исходных спайков происходит под влиянием внутриклеточных гиперполяризационных импульсов тока, которые подаются в течение 40—60 с. Длительность импульсов равна 100—200 мс при частоте 1 имп/с. Каждый

гиперполяризационный импульс восходящим фронтом запускает генерацию ПД. Амплитуда запускаемых импульсов изменяется по мере применения электрического раздражения. Постепенно она достигает максимального значения и стабилизируется. После прекращения стимуляции ПД не изменялись [16]. Восстановленная электрическая активность сохранялась в течение всего времени наблюдения.

Если спайковая активность нейрона после применения электрошока преобразовывалась в ПД разной амплитуды, то для восстановления исходной активности наиболее эффективными оказывались 5—10 гиперполяризационных импульсов длительностью 700—1000 мс. После выключения стимулов спайки сохранялись в течение всего времени наблюдения. Если такого количества импульсов недостаточно для окончательного восстановления ПД, то после прекращения стимуляции через несколько минут их амплитуда начинает снижаться и снова в фоне появляются микроспайки разной амплитуды. Тогда число гиперполяризационных импульсов нужно увеличить до 10—20. Особенностью этого способа восстановления по сравнению с ранее рассмотренным является то, что во время действия импульсов спайки не возникают.

Электрическую активность, подавленную действием электрошока, можно восстановить и применением внутриклеточной деполяризационной стимуляции. Опыты показали, что применение деполяризационного тока для восстановления электрической активности нейронов малоэффективно. Восстановление электрической активности нейрона происходит только во время действия деполяризационного тока. После ее выключения активность возвращается к прежнему состоянию. На фоне действия деполяризационного тока происходит объединение микроспайков и генерируются ПД высокой амплитуды, но после выключения деполяризации они не сохраняются.

В отличие от деполяризационного длительное действие постоянного тока гиперполяризации приводит к стабильному восстановлению спайковой активности. В некоторых случаях гиперполяризационный ток применяли в течение 40—60 мин, и после его выключения происходило полное восстановление генерации ПД, которая сохранялась в течение всего времени наблюдения. Также эффективно длительное применение ритмического гиперпо-

ляризации тока частотой 60 Гц. Такое восстанавливающее действие рассмотрено в некоторых работах [13, 16].

Таким образом, применение ритмического и постоянного гиперполяризационного тока приводит к стабильному восстановлению электрической активности, нарушенной действием электрошока.

Действие локального электрошока на реакции нейронов, вызываемые тактильными раздражениями. Эксперименты с применением локального электрошока выполнены как контрольные опыты для проверки вклада каждого нейрона в развитие изменений, вызываемых действием сильного электрораздражения. С этой целью выполнены опыты, в которых анализируется нарушение реакций на тактильные раздражения кожи. Опыты проведены на 80 нейронах левого парietального и висцерального ганглиев, демонстрировавших четкие реакции на действие тактильного стимула.

После применения локального электрошока обнаружено полное исчезновение ответов некоторых нейронов на тактильное раздражение кожи. Полное подавление реакции наблюдали у 70 из 80 нейронов. При этом исчезновение реакций не связано с изменением уровня мембранного потенциала.

Продолжительность депрессии реакции индивидуальна для каждой клетки. По группе зарегистрированных нейронов время восстановления ответов изменялось от нескольких секунд для реакций, представленных простым ВПСП, до 2—2,5 часа — для реакций в виде гигантского ВПСП.

10 нейронов из 80 обнаружили удивительную устойчивость ответов к действию сильного электрошока. Они полностью сохраняли исходную форму реакции. В отдельных случаях обнаруживалась частичная депрессия, которая продолжалась в течение 10—20 с. «Устойчивые» нейроны имели очень короткие латентные периоды развития реакций на тактильные стимулы (около 5 мс). Чаще всего применение электрошока приводило к разрушению фоновой активности нейрона. Но даже в этом случае ВПСП в ответ на действие тактильного раздражения возникал на фоне микроспайков и других видов изменений, вызванных электрошоком. Особенностью «устойчивых» нейронов является и отсутствие привыкания к многократным предъявлениям тактильных раздражений.

После периода депрессии реакций начинает развиваться восстановление чувствительности к действию тактильных стимулов. У всех нейронов восстановление ответа развивалось градуально: амплитуда ВПСР и ТПСР при каждом тестировании, которое выполнялось через 5—15 мин, возрастает. Восстановление нейронных ответов происходило при постоянном уровне МП.

У 5 нейронов в период восстановления реакции на тактильное раздражение кожи обнаружено изменение формы ответа. Восстановление у таких нейронов развивается в течение 30—50 мин. Динамика этого процесса отличается от обнаруженной у большинства нейронов. Возможно, эта особенность связана с другой: действие электрошока вызывает у таких нейронов смещение МП в сторону деполяризации, которое постепенно переходит в гиперполяризацию и через 5—10 мин возвращается к исходному уровню. Эти нейроны не имеют градуального восстановления реакции. Ответ появляется внезапно в измененной форме. Через 1—1,5 часа реакция возвращается к исходному виду.

В трех случаях после действия электрошока произошло изменение знака реакции. Например, у нейрона, имевшего возбuditельно-тормозный ответ, через 30 мин после применения электрошока произошло восстановление возбuditельной фазы. Возбuditельная реакция наблюдалась в течение 45 мин, затем она исчезла. Еще через 20 мин появился ответ, состоящий из возбуждения и торможения. Все изменения знаков реакции происходили на уровне постоянного МП нейрона.

Изменение знака реакции после действия электрошока наблюдали и в работах, выполненных с целью изучения электрических явлений при развитии судорожной активности мозга [248].

В отдельных случаях после применения электрошока происходило смещение МП. Как же в этом случае развивается восстановление ответа на тактильные раздражения?

Электрошок, вызвавший сдвиг МП, исключает все виды спайковой активности нейрона, которые связаны с приходом ПСП и с пейсмекерной активностью. Максимальное деполяризационное смещение МП, зарегистрированное в опытах, равно 15 мВ. По мере возвращения МП к исходному уровню начинают возникать микроспайки. Так-

тильные стимулы во время деполяризационного сдвига МП и во время его возвращения к исходному уровню не вызывают реакций. Депрессия ответов продолжается в течение 15—30 мин после восстановления исходного уровня МП. Через 1,5—3 часа происходит окончательное восстановление реакции нейрона.

Результаты, полученные в опытах с изменением уровня МП после действия электрошока, показывают, что восстановление реакции и появление микроспаек начинается только на фоне исходного уровня мембранного потенциала. Скорость восстановления МП, реакции на тактильное раздражение и генерации спаек не совпадают. Уровень МП не определяет скорости восстановления реакций нейрона и не влияет на восстановление генерации спаек. В литературе имеются данные об изменении уровня МП после действия сильных электрических внутриклеточных раздражений [10]. В проведенных нами опытах это явление встречалось в единичных случаях.

Применение электрошока — как глобального, так и локального — приводит к нарушению генерации ПД и реакций на тактильное раздражение. Существует ли связь между скоростью восстановления процессов спайкогенерации и скоростью восстановления реакций на периферическое раздражение?

В экспериментах получены данные, свидетельствующие об относительной независимости процессов восстановления коммуникации между нейронами и процессов, обеспечивающих реакции нейрона на раздражения (рис. 13). Например, реакция может восстановиться, но электрическая фоновая активность нейрона все еще представлена микроспайками. Кроме того, изменение одной функции нейрона не означает изменения другой. Например, после действия электрошока может обнаружиться нарушение генерации спаек, но реакции на тактильные раздражения сохранены. Какой-либо зависимости между скоростью восстановления спайкогенерации и реакциями на тактильные раздражения обнаружить не удалось. По-видимому, скорость восстановления зависит от степени взаимодействия электрошока с определенными внутриклеточными механизмами, что определяется положением электрода в нейроне.

Влияние локального электрошока на динамику прывыкания к тактильным стимулам. В опытах с примени-

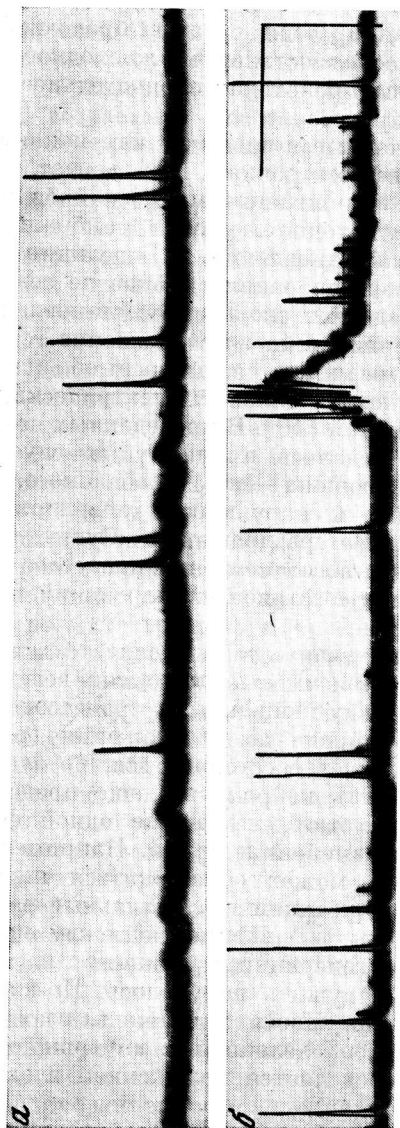


Рис. 13. Независимость восстановления спайковой электрической активности и реакций на тактильное раздражение кожи после применения локального ЭШ силой 150 нА и длительностью 2000 мс
 а — фоновая электрическая активность после действия ЭШ; б — фоновая электрическая активность через 40 мин после ЭШ и развивающийся на фоне микроспаивков ответ на тактильный стимул; калибровка: 10 мВ, 1 с

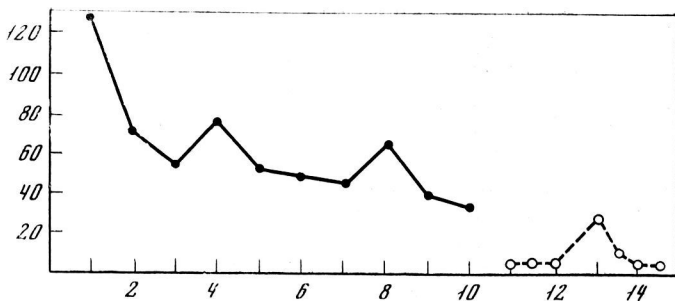


Рис. 14. Динамика привыкания реакции нейрона на тактильное раздражение кожи до и после применения ЭШ силой 155 нА и длительностью 2500 мс

Сплошная линия — динамика привыкания до применения локального ЭШ; пунктир — восстановление динамики привыкания после применения ЭШ. Ось абсцисс — номер серии; ось ординат — число стимулов в серии

ем локального электрораздражения, так же как и в экспериментах с использованием глобального электрошока, анализировались изменения динамики привыкания.

Опыты показали, что при действии локального электрошока происходит нарушение динамики привыкания. Обнаружено несколько этапов постепенного восстановления нейронной пластичности. Так, после восстановления реакции развитие привыкания значительно ускоряется (рис. 14). Затем происходит увеличение числа стимулов, требуемых в каждой серии для достижения критерия обучения (рис. 14). Когда достигается уровень, определяемый обучением, динамика привыкания нормализуется (рис. 14). Все особенности развития привыкания, обнаруженные после действия глобального электрошока, проявляются и после применения локального электрораздражения, затрагивающего один нейрон.

Действие локального электрошока на чувствительность соматической мембраны нейрона к ацетилхолину. Локализация электрошока сократила число возможных причин временной депрессии реакции нейрона на тактильное раздражение. Анализ экспериментальных данных показал, что основой депрессии ответов и изменения электрической активности нейронов являются события, связанные с нарушением деятельности каждой отдельной единицы. Это

предположение поддерживается результатами сопоставления данных, полученных при нанесении глобального и локального электрошока. Результаты во многом сходны, действие локального электрошока вызывало все основные виды изменения электрической активности нейронов, реакций на тактильные стимулы, изменения динамики привыкания. Фактически электрошок приводит к функциональной изоляции нейронов за счет нарушения коммуникации между ними. При действии глобального электрошока дезагрегация нейронных цепей возникает потому, что многие нейроны оказываются функционально изъятыми из «клеточных ансамблей», а локальный электрошок избирательно изолирует определенный нейрон. По-видимому, происходит функциональный «разрыв» нейронной цепи в пункте приложения локального электрошока. Электрогенез ПД у нейрона, подвергнутого локальному электрошоку, нарушается. Реакции, вызываемые действием периферического раздражения, или полностью отсутствуют, или искажаются. Возникает вопрос: является ли причиной функциональной изоляции нейрона нарушение выходной функции (генерации ПД) при сохранности входа или нарушаются входная и выходная функции?

Опыты, в которых для контроля за входной функцией нейрона использовали периферические раздражения, не могут обеспечить точных представлений о причинах исчезновения реакций на тактильные стимулы. Действие локального и глобального электрошока может вызывать поляризацию пресинаптических окончаний [181, 182], и это может стать причиной нарушения ответа при сохранной входной функции нейрона. Кроме того, глобальный электрошок, по-видимому, изменяет проводимость импульсов по нервам, передающим возбуждение с периферии. Возникает необходимость разделения участия пресинаптических и постсинаптических факторов в модификации реакций нейронов после применения электрошока. Если длительность нарушений, вызываемых действием локального электрошока на постсинаптическую мембрану, будет соответствовать длительности явлений, вызываемых действием электрошока на реакции, возникающие на тактильные стимулы, и в целом картина изменений будет совпадать, то можно будет предположить, что нарушение свойств постсинаптической мембраны определяет возникшие изменения.

Чтобы избежать влияния токов, которые затекают на пресинаптические окончания волокон и вызывают изменения реакций, были выполнены эксперименты для изучения действия электрошока на хемочувствительность соматической мембраны нейронов к микроаппликациям ацетилхолина (АХ).

Прямая микроаппликация медиатора на соматическую мембрану нейронов приводит к развитию возбудительных, тормозных и возбудительно-тормозных реакций [11, 34, 369]. Именно эта способность соматической мембраны отвечать на прямое действие медиатора стала основой наших опытов. Заменяв тактильное раздражение кожи действием АХ на поверхность соматической мембраны, можно получить модель для изучения локализации нарушений, вызываемых действием электрошока. На этой модели можно, не смешивая влияния электрошока на пресинаптическую и постсинаптическую мембрану, разделить эффекты электрошока.

Выбор АХ в качестве медиатора искусственного «синапса» обусловлен имеющимися сведениями о распространении этого вещества в ЦНС моллюсков [37, 351]. Легкость нахождения нейронов, проявляющих чувствительность к действию АХ, согласуется с этими данными.

Микроаппликация АХ осуществляется через стеклянный микроэлектрод, помещенный вблизи соматической мембраны и имеющий для фореза такую же толщину кончика, как и отводящий микроэлектрод. Микроэлектрофорез осуществляли при помощи электрических импульсов, подаваемых на микроэлектрод, заполненный медиатором. Длительность импульсов 5—1000 мс. Эксперименты выполнены на 30 нейронах, обладающих чувствительностью к действию АХ.

Реакции, возникающие при действии искусственного «синапса», обнаруживают сходство с ответами нейронов на тактильные стимулы (рис. 15, а, б, в). Практически любой тип реакции нейрона, вызванный действием тактильного стимула, имеет аналог, полученный микроаппликацией АХ к соматической мембране.

У одних нейронов обнаружены реакции одинакового знака при действии тактильного стимула и при микроаппликации АХ (рис. 15, а, б), у других — противоположного знака (рис. 15, в, г). Перемещение микроэлектрода, заполненного медиатором, по поверхности мембраны ней-

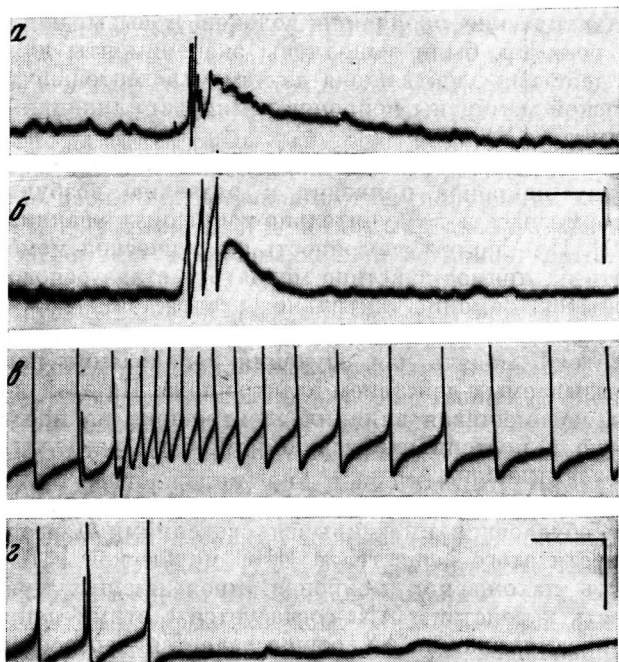


Рис. 15. Реакции нейронов на тактильное раздражение и микроаппликацию ацетилхолина (АХ)

а — реакция нейрона на тактильное раздражение кожи; *б* — реакция того же самого нейрона на микроаппликацию АХ к соме; *в*, *г* — реакция другого нейрона на микроаппликацию АХ (*в*) и тактильное раздражение (*г*), примененное к ноге моллюска, имеющие разные знаки; калибровка: 10 мВ, 1 с

рона показало существование участков, имеющих чувствительность разных знаков при действии одного и того же медиатора. Эти данные совпадают с идеей о гетерогенности хемочувствительной мембраны и с результатами, полученными в экспериментах, показывающих размещение рецепторов разных видов, имеющих чувствительность к медиаторам [32, 225]. Сходство реакций на прямую микроаппликацию медиатора с ответами нейронов на тактильные раздражения кожи дает возможность рассматривать механизмы действия электрошока на экспериментальной модели, которая дает ряд методических преимуществ для решения поставленной задачи.

Действие локального внутриклеточного электрошока приводит к исчезновению хемочувствительности соматической мембраны к действию АХ. Обнаружено полное и частичное изменение реакций на медиатор.

Для полного исчезновения характерно отсутствие каких-либо признаков сохранения чувствительности мембраны к действию медиатора: исчезает смещение МП, вызываемое действием медиатора, и ПД, сопровождающие это смещение. При частичной потере чувствительности сохраняется смещение МП, вызываемое АХ, и микроспайки, которые иногда развиваются на фоне изменения МП.

Потеря чувствительности может быть частичной — например, после действия электрошока может сохраниться деполяризационное смещение МП, а спайки полностью отсутствуют (рис. 16, а, б). Изменение чувствительности — обратимое явление. Для каждого нейрона обнаружено индивидуальное время восстановления реакции в пределах от 5 до 40 мин. Восстановление реакции развивается постепенно: если это возбудительный ответ, то сначала происходит восстановление деполяризационного смещения мембраны, а потом ПД (рис. 17, а—г). В течение 40 мин реакция возвращается к исходному виду.

У нейронов, имевших до применения электрошока тормозные реакции, после действия электрошока также происходит полная или частичная потеря чувствительности. Затем в течение 60 мин реакция восстанавливается. После применения электрошока может произойти изменение формы реакции, вызываемой микроаппликацией АХ. Зарегистрировано 5 случаев, когда в период восстановления реакция значительно отличалась от исходной. После действия электрошока чувствительность к АХ исчезает, что продолжается в течение нескольких минут или в течение часа. Затем АХ начинает вызывать реакцию, которая значительно отличается от исходной. Отличие заключается в сильном возрастании чувствительности мембраны к действию медиатора. Например, вместо развивающегося до применения электрошока сдвига МП, равного 3—5 мВ, он возрастает до 16—18 мВ. Кроме того, частота ПД, развивающихся на фоне деполяризационного сдвига, изменяется значительно меньше, чем до применения электрошока.

Так, в экспериментах, выполненных на модели, воспроизводящей работу синаптических контактов, были

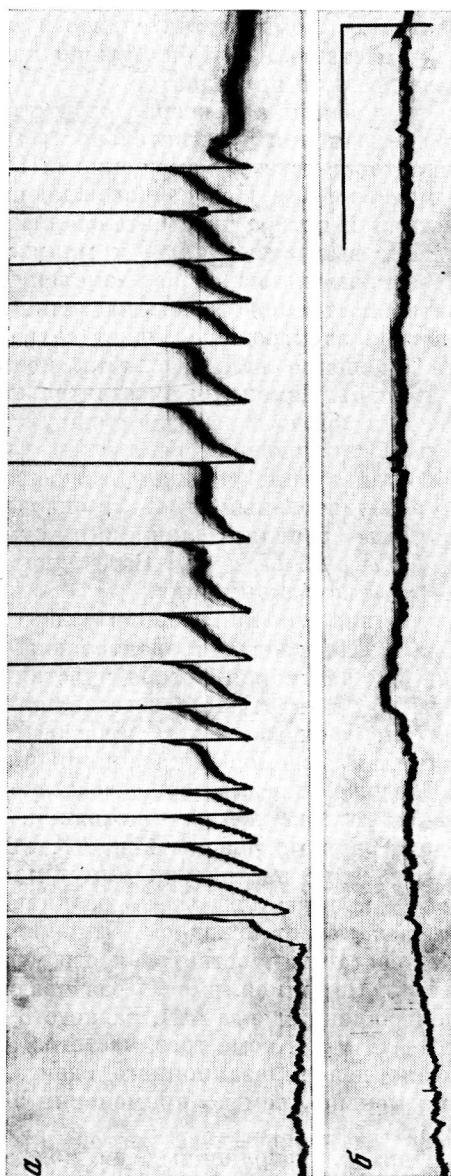


Рис. 16. Частичное подавление реакции нейрона на микроаппликацию АХ после применения локального ЭШ силой 155 нА и длительностью 1300 мс
 а — исходный ответ нейрона на микроаппликацию АХ; б — ответ через 5 мин после действия ЭШ; калибровка: 10 мВ, 1 с

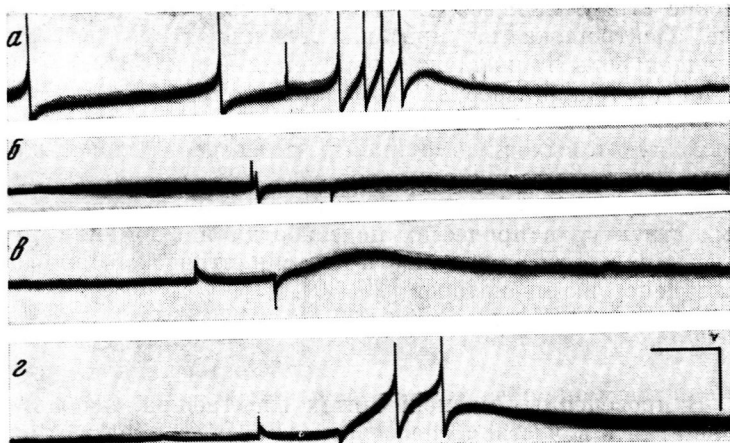


Рис. 17. Полное подавление реакции на АХ и ее постепенное восстановление. Сила ЭШ 145 нА, длительность 2000 мс

а — исходная реакция до применения ЭШ; б — исчезновение реакции на АХ через 3 мин после ЭШ; в, г — реакция на АХ через 20 и 50 мин после действия ЭШ. Калибровка: 10 мВ, 1 с

получены результаты, показывающие идентичность влияния электрошока на искусственные и естественные синапсы. Действие локального внутриклеточного электрошока вызывает временное подавление чувствительности соматической мембраны к действию медиатора. Восстановление реакций завершается в интервале от 5 до 40 мин. В период восстановления реакций наблюдается изменение формы некоторых ответов. Длительность тормозных реакций значительно возрастает. Нарушается координированная работа механизма спайкогенерации и смещения МП. Практически все закономерности, обнаруженные для реакций нейронов на тактильные раздражения, повторяются для ответов, вызываемых АХ. Поэтому можно предположить, что механизмом нарушения реакций на периферические стимулы является временное изменение чувствительности постсинаптической мембраны. Применение искусственных «синапсов» устранило из анализа возможных причин нарушения реакций поляризацию пресинаптических окончаний. Естественно, что при рассмотрении причин, лежащих в основе изменения реакций на перифери-

ческие стимулы, невозможно исключить полностью влияние электрошока на пресинаптические структуры. Но ведущая роль принадлежит изменениям, связанным с работой постсинаптической мембраны нейронов. Этот последний результат показывает, что электрошок нарушает и входную и выходную функции, что создает условия для функциональной изоляции нейрона. Такие результаты согласуются с предположениями о ведущей роли субклеточных структур в процессах переработки информации [4] и регуляции чувствительности постсинаптической мембраны к действию медиаторов [29, 30].

* * *

В проведенных экспериментах электрошок, использовавшийся в качестве амнестического агента, имел величины, сопоставимые с применяющимися в опытах на позвоночных животных. При стимуляции интактных моллюсков он был равен 6—10 мА, при прямом действии на ЦНС — 1—3 мА. В опытах на мышах и цыплятах при нанесении электрошока через вживленные электроды применяют ток 1,5—15 мА [220, 255, 388]. Этих значений достаточно для получения судорожной двигательной активности у мышей, крыс и кошек. Но установлено, что для нарушения памяти достаточно электрического раздражения меньшей силы [255]. Электрошок, использованный в опытах на моллюсках, немного превышал необходимые значения.

Показателем эффективности действия электрошока в опытах на позвоночных животных часто рассматривается появление судорожной двигательной активности. Этого показателя эффективности мы не могли применить к моллюскам, так как у них сокращение мышц очень медленное и может продолжаться часами [35]. Поэтому характерной чертой на действие электрошока является полное втягивание в раковину. Однако отсутствие двигательной судорожной активности на уровне поведения не означает ее отсутствия на уровне электрической активности мозга [221, 385]. Внутриклеточная регистрация электрической активности отдельных нейронов показала ее сильное изменение после применения электрошока.

Ретроградная амнезия у моллюсков выразилась в периодах нарушения поведения и динамики привыкания. Повторные предъявления раздражений после действия

амнестического агента показывают искажение динамики привыкания. Аналогичные изменения привыкания были обнаружены и на уровне внутриклеточной электрической активности отдельных нейронов. Переход на клеточный уровень исследования механизмов ретроградной амнезии показал, что в основе нарушения пластических реакций лежит изменение процессов спайкогенерации и чувствительности постсинаптической мембраны к действию медиатора.

Сопоставление длительности нарушений на уровне поведения и нейронной активности показывает, что определенным нарушениям поведения соответствуют изменения электрической активности нейронов. Обнаружены следующие соответствия.

Фаза инактивации поведения и нейронная активность. Период инактивации на уровне поведения интактного моллюска характеризуется полным отсутствием двигательной активности. На нейронном уровне непосредственно после применения электрошока любого вида происходит изменение фоновой электрической активности в виде распада ПД на микрокомпоненты, прекращения генерации ПД и групповой активности нейронов. По длительности эти изменения электрической активности нейронов совпадают с продолжительностью периода инактивации.

Исчезновение чувствительности к действию тактильных стимулов. Исчезновение реакций на уровне поведения соответствует полному подавлению нейронных ответов. Период изменения динамики привыкания совпадает по времени с восстановлением реакций нейронов на тактильные раздражения. В это время происходит усиление нейронной реакции при каждом очередном действии тактильного раздражения. Кроме того, изменение динамики привыкания на уровне поведения связано с ускорением привыкания после восстановления реакций на тактильные стимулы.

Восстановление привыкания. Эксперименты на уровне поведения и на уровне внутриклеточной электроактивности отдельных клеток показали, что через 2—3 часа происходит полное восстановление динамики привыкания. Этому соответствует полное восстановление амплитуды ПД всех нейронов, полное восстановление реакций на тактильные раздражения и динамики привыкания реакций у каждого нейрона.

Возникающие после применения электрошока электрофизиологические явления, развивающиеся на уровне отдельного нейрона, составляют основу обнаруженных периодов нарушения поведения интактного животного.

Опыты показали, что механизмом изменений электрической активности нейронов, развивающихся после применения электрошока, являются нарушения процессов спайкогенерации, функции коммуникации между нейронами и изменение чувствительности постсинаптической мембраны нейронов к действию медиатора. Соответственно механизм нарушения поведения составляют три явления: распад ПД на микрокомпоненты, подавление генерации ПД, депрессия реакций нейронов на действие тактильных стимулов.

Каждой фазе поведения животного соответствует определенный уровень электрической активности нейронов. Когда нейронная активность возвращается к норме, происходит восстановление двигательной активности животных, восстановление чувствительности к действию тактильных стимулов и восстановление динамики призывания на уровне поведения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты электрофизиологических исследований показали, что, во-первых, существуют амнестические «центры», локальное раздражение которых вызывает нарушение памяти при действии довольно слабых электрических раздражений, не вызывающих изменений в электрической активности мозга. Во-вторых, микроэлектродная регистрация показала, что у нейронов, подвергшихся действию электрошока, происходит нарушение электрической активности. Можно предположить, что при локальных раздражениях амнестических «центров» развиваются сходные изменения электрической активности нейронов, расположенных в зоне раздражения. Конечно, не может быть полного переноса всех явлений, обнаруженных в опытах на нейронах моллюсков, на изменения нейронной активности, вызываемой действием электрошока у позвоночных животных. Но все же имеющиеся данные о внутриклеточной активности нейронов позвоночных животных показывают, что нет каких-либо принципиальных различий между видами электрической активности нейронов позвоночных и беспозвоночных [56, 351]. Поэтому можно ожидать, что будущие опыты с использованием метода внутриклеточной регистрации нейронов позвоночных животных, подвергшихся действию электрошока, покажут аналогичные виды основных изменений: нарушение генерации ПД и изменение свойств постсинаптической мембраны.

Предположим, что основные результаты, полученные на моллюсках, справедливы и для позвоночных животных (существуют нейроны, испытывающие значительные изменения электрической активности в результате применения электрошока; существуют нейроны, обнаруживающие устойчивость к действию сильных электрораздражений — их электрическая активность не демонстрирует каких-либо сильных изменений, а ее модификации минимальны; изменяется хемочувствительность нейронов к приходящим синаптическим потенциалам; все изменения

временные и полностью исчезают через несколько часов). Тогда существование амнестических «центров» можно объяснить тем, что нейроны, образующие функциональную основу для осуществления реакции, приобретенной в результате «обучения», имеют разную чувствительность к действию электрошока. По-видимому, амнестические «центры» состоят из нейронов, наиболее чувствительных к сильным электрическим раздражениям. Электрошок, затрагивающий определенный амнестический «центр», нарушает электрическую активность образующих его нервных элементов. Нарушение генерации импульсной активности и изменение чувствительности к синаптическим сигналам приводят к функциональной изоляции нейронов амнестического «центра». А так как считывание энграммы требует участия данных элементов системы памяти, происходит нарушение заученной поведенческой реакции. Это подтверждает предположение о блокировании каналов, обеспечивающих считывание хранящегося следа памяти [229]. Причем блокирование канала считывания заключается в нарушении коммуникации между нейронами вследствие нарушения генераций ПД.

Если причиной нарушения памяти является временное изменение физиологических функций, имеющих совершенно определенный период восстановления, то как могут влиять на реконструкцию следа памяти такие методы, как ознакомление и напоминание? В разделе о восстановлении электрической активности нейронов после применения электрошока рассмотрено несколько способов. Наиболее интересным является восстановление реакции при повторной стимуляции сенсорного входа. Конечно, пока трудно понять влияние методов восстановления памяти на нормализацию электрической активности отдельных нейронов. Но специальные опыты, в которых будет рассмотрено влияние методов восстановления энграммы на электрическую активность нейронов, помогут понять эти явления.

Результаты опытов по изучению возможности разрушения следа памяти показывают, что он обладает исключительной устойчивостью к действию сильных агентов [20]. Нарушение памяти связано с временными изменениями электрической активности нейронов, участвующих в считывании энграммы памяти, а след памяти остается неизменным.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Азарашвили А. А., Черкашин А. Н.* Диссоциированное обучение на фоне действия холинергических веществ.— *ЖВНД им. И. П. Павлова*, 1973, т. 23, с. 1225—1231.
2. *Александровская М. М., Кругликов Р. И.* Влияние электрошока на функцию памяти и глио-нейрональные отношения в головном мозге крысы.— *Докл. АН СССР*, 1974, т. 197, с. 1216—1217.
3. *Александровская М. М., Кругликов Р. И., Шевцов В. В.* Структуры и белковый метаболизм коры головного мозга при повторных электрошоках.— *Докл. АН СССР*, 1972, т. 203, с. 251—254.
4. *Анохин П. К.* Системный анализ интегративной деятельности нейрона и понятие о его степенях свободы.— В кн.: *Системный анализ интегративной деятельности нейрона*. М.: Наука, 1974, с. 3—10.
5. *Бабский Е. Б., Ульянинский Л. С., Бердяев С. Ю.* и др. Автоматия водителей ритма сердца и ее подавление высокой частотой возбуждения.— *Физиол. журн. СССР им. И. М. Сеченова*, 1974, т. 55, с. 1199—1209.
6. *Батуев А. С.* Лобные доли больших полушарий как аппарат межанализаторной интеграции у собак.— *ЖВНД им. И. П. Павлова*, 1969, т. 19, с. 270—278.
7. *Батуев А. С.* Эволюция лобных долей и некоторые механизмы условнорефлекторной памяти.— В кн.: *Гагрские беседы*. Тбилиси: Мецниереба, 1972, с. 57—70.
8. *Виноградова О. С.* Динамическая классификация нейронов гиппокампа.— *ЖВНД им. И. П. Павлова*, 1965, т. 15, с. 500—509.
9. *Гамбарян Л. С., Коваль И. Н.* Гиппокамп.— *Усп. физиол. наук*, 1972, т. 3, с. 21—51.
10. *Герасимов В. Д., Костюк П. Г., Майский В. А.* Реакция гигантских нервных клеток на размыкание гиперполяризационных токов.— *Физиол. журн. СССР им. И. М. Сеченова*, 1965, т. 51, с. 703—710.
11. *Гершенфельдт Х. М.* Фармакология синаптической передачи у моллюсков.— В кн.: *Физиология и фармакология синаптической передачи*. Л.: Наука, 1973, с. 146—176.
12. *Голант Р. Я.* О расстройствах памяти. Л.; М.: Госиздат, 1935. 133 с.
13. *Греченко Т. Н.* Внутриклеточные механизмы функциональных состояний.— В кн.: *функциональные состояния мозга*. М.: Изд-во МГУ, 1974, с. 187—203.
14. *Греченко Т. Н.* Действие электрошока на электрическую активность нейронов моллюска.— *ЖВНД им. И. П. Павлова*, 1976, т. 26, с. 1211—1213.

15. *Греченко Т. Н.* Действие электрошока на поведенческие и нейронные реакции виноградной улитки.— ЖВНД им. И. П. Павлова, 1977, т. 27, с. 202—205.
16. *Греченко Т. Н., Шехтер Е. Д.* Влияние электрошока на электрическую активность нейронов моллюска.— В кн.: Морфофункциональная организация головного мозга. М.: Наука, 1975, с. 137—138.
17. *Гэйто Дж.* Молекулярная психобиология. М.: Мир, 1969. 276 с.
18. *Дельгадо Х.* Мозг и сознание. М.: Мир, 1971. 264 с.
19. *Дорошенко П. А., Костюк П. Г., Крышталь О. А.* Действие кальция на мембрану сомы нейрона моллюска.— Нейрофизиология, 1973, т. 5, с. 621—627.
20. *Ильющенок Р. Ю.* Фармакологический анализ воспроизведения следа памяти.— В кн.: Механизмы модуляции памяти. Л.: Наука, 1976, с. 118—119.
21. *Карякин А. В., Надводнюк А. И.* Электрофизиологическое исследование анатомических связей нейронов виноградных улиток.— В кн.: Электрофизиологические исследования нервных клеток. Кишинев: Штиинца, 1970, с. 26—34.
22. *Клоторский Ю.* Интегративная деятельность мозга. М.: Мир, 1970. 412 с.
23. *Копытова Ф. В., Рабинович М. Я.* «Сцепление» следов поляризации со следами звуковых стимулов на уровне нейронов двигательной коры.— ЖВНД им. И. П. Павлова, 1970, т. 20, с. 153—165.
24. *Корсаков С. С.* Болезненные расстройства памяти и их диагностика. М.: Изд-во И. Ф. Аппенского, 1890. 122 с.
25. *Коштоянц Х. С.* Основы сравнительной физиологии. М.: Изд-во АН СССР, 1955. 524 с.
26. *Крауз В. А.* Взаимоотношение между вентральным и дорзальным гиппокампом при улучшении и ухудшении краткосрочной памяти.— ЖВНД им. И. П. Павлова, 1974, т. 24, с. 33—41.
27. *Крауз В. А.* Функциональная организация лимбико-ретикулярной и неокортикальной систем мозга при различных уровнях запоминания.— В кн.: Механизмы модуляции памяти. Л.: Наука, 1976, с. 125—128.
28. *Кругликов Р. И.* О феномене напоминания.— ЖВНД им. И. П. Павлова, 1971, т. 21, с. 419—422.
29. *Левенштейн В.* Возбуждение и инактивация в рецепторной мембране.— В кн.: Современные проблемы электробиологии. М.: Мир, 1964, с. 181—195.
30. *Магазаник Л. Г.* О механизме десенситизации постсинаптической мембраны мышечного волокна.— Биофизика, 1968, т. 13, с. 199—203.
31. *Магазаник Л. Г.* Исследование функциональной организации постсинаптической мышечной мембраны.— В кн.: Биофизика мембран: Материалы симпозиума по вопросу биофизики мембран. Паламга, 1971 г. Каунас, 1971, т. 1, с. 562—571.
32. *Мартинес-Солер Р.* Локальная пластичность пейсмекерных нейронов моллюсков: Канд. дис. М., 1975. В надзаг.: МГУ.
33. *Мартинес-Солер Р., Греченко Т. Н., Соколов Е. Н.* О возможной роли гетерогенности мембраны нейронов моллюска в организации рецептивных полей.— ЖВНД им. И. П. Павлова, 1976, т. 26, с. 433—435.

34. *Михельсон М. Я., Зеймаль Э. В.* Ацетилхолин. Л.: Наука, 1970. 327 с.
35. *Ониани Т. Н.* Вопросы сравнительной физиологии перво-мышечного аппарата. Тбилиси: Мецниереба, 1964. 274 с.
36. *Рибо Т.* Память в ее нормальном и болезненном состоянии. СПб.: Изд-во В. И. Губинского, 1898. 168 с.
37. *Сахаров Д. А.* Генеалогия нейронов. М.: Наука, 1974. 183 с.
38. *Соколов В. А.* Исследования обучения у моллюсков и насекомых.— В кн.: Исследование обучения. М.: Изд-во АН СССР, 1952, с. 518—572.
39. *Соколов Е. Н.* Нейронные механизмы «привыкания» как простейшей формы условного рефлекса.— ЖВНД им. И. П. Павлова, 1965, т. 15, с. 249—254.
40. *Соколов Е. Н.* Механизмы памяти. М.: Изд-во МГУ, 1969. 175 с.
41. *Соколов Е. Н.* О роли пейсмекерного потенциала нейрона в механизмах поведения.— ЖВНД им. И. П. Павлова, 1973, т. 23, с. 1241—1243.
42. *Соколов Е. Н., Аракелов Г. Г., Пакула А.* Адаптация пейсмекерного нейрона висцерального ганглия прудовика к введенному в него микроэлектроду.— В кн.: Системная организация физиологических функций. М.: Медицина, 1969, с. 65—75.
43. *Соколов Е. Н., Греченко Т. Н.* Градуальные потенциалы действия соматической мембраны нейронов моллюска.— Нейрофизиология, 1974, т. 6, с. 186—191.
44. *Соколов Е. Н., Греченко Т. Н.* Обратимое ослабление постсинаптических реакций нейронов моллюска после сильного прямого гиперполяризационного раздражения.— Нейрофизиология, 1974, т. 6, с. 192—196.
45. *Соколов Е. Н., Греченко Т. Н.* Множественные и градуальные потенциалы действия нейронов виноградной улитки.— Биол. науки, 1977, 10, с. 203—220.
46. *Соколов Е. Н., Тулгаева Т. С.* Нарушение генерации потенциалов действия гигантского нейрона моллюска под влиянием предварительной гиперполяризации его мембраны.— Нейрофизиология, 1974, т. 6, с. 81—87.
47. *Соколов Е. Н., Ярмизина А. Л.* Привыкание гигантского нейрона моллюска к повторяющимся внутриклеточным электрическим раздражениям.— В кн.: Нейронные механизмы ориентировочного рефлекса. М.: Изд-во МГУ, 1970, с. 11—117.
48. *Соколов Е. Н., Ярмизина А. Л.* Соотношение синаптических и пейсмекерных потенциалов и моллюска.— ЖВНД им. И. П. Павлова, 1972, т. 22, с. 536—547.
49. *Соколов Е. Н., Ярмизина А. Л.* Пейсмекерный потенциал в процессах кратковременной памяти.— В кн.: Механизмы формирования и торможения условных рефлексов. М.: Наука, 1973, с. 163—183.
50. *Тавшарашвили Т. А., Пакула А.* Периодические гигантские ВПСИ в нейронах моллюсков.— Биофизика мембран: Материалы симпозиума по вопросу биофизики мембран. Паланга, 1971 г. Каунас, 1972, т. 2, с. 433—441.
51. *Тамбиев А. Э., Самарин А. И.* Восстановление импульсной активности нейронов зрительной коры крысы после вызванных судорожных разрядов.— ЖВНД им. И. П. Павлова, 1972, т. 22, с. 432—447.

52. Цитоловский Л. Е. Экономное торможение нейрона.— Докл. АН СССР, 1973, т. 209, с. 1247—1249.
53. Черкашин А. Н., Азарашвили А. А. Фармакологические исследования памяти.— ЖВНД им. И. П. Павлова, 1972, т. 22, с. 504—509.
54. Шовен Р. Поведение животных. М.: Мир, 1972. 487 с.
55. Экклз Дж. Физиология синапсов. М.: Мир, 1966. 395 с.
56. Экспериментальная психология. М.: Прогресс, 1973, т. 4. 342 с.
57. Adams H. E., Calhoun K. S. Indices of memory recovery following electroconvulsive shock.— *Physiol. and Behav.*, 1972, vol. 9, p. 783—787.
58. Adams H. E., Calhoun K. S., Davis Y., Peters D. Effect of isolation on retrograde amnesia produced by ECS in multiple trial learning.— *Physiol. and Behav.*, 1974, vol. 12, p. 499—501.
59. Adams H. E., Lewis D. J. Electroconvulsive shock, retrograde amnesia and competing responses.— *J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1962, vol. 55, p. 299—301.
60. Adams H. E., Peakock L. J. Electroconvulsive shock and one-trial learning: retrograde amnesia or disinhibition? — *Physiol. and Behav.*, 1967, vol. 2, p. 435—437.
61. Agranoff B. W., Davis R. E., Carolr G. B. Actinomycin-D blocks formation of memory of shock avoidance in goldfish.— *Science*, 1967, vol. 158, p. 1600—1603.
62. Albert D. F. The effect of spreading depression on the consolidation of learning.— *Neuropsychology*, 1966, vol. 4, p. 49—64.
63. Albert D. F. The effect of polarizing currents on the consolidation of learning.— *Neuropsychologia*, 1966, vol. 4, p. 65—77.
64. Alpern H. P., McGough J. L. Retrograde amnesia as a function of duration of electroshock stimulation.— *J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1968, vol. 65, p. 265—269.
65. Alving B. O. Spontaneous activity in isolated somata of *Aplysia* pacemaker neurons.— *J. Gen. Physiol.*, 1968, vol. 51, p. 29—45.
66. Alving B. O. Differences between pacemaker and nonpacemaker neurons of *Aplysia* on voltage clamping.— *J. Gen. Physiol.*, 1969, vol. 54, p. 512—531.
67. Amson L. K., Walker R. J., Kerkut G. A. Chemical changes in molluscan ganglion associated with learning.— *J. Physiol. (London)*, 1970, vol. 210, p. 223—229.
68. Andry D. K., Luttges M. W. Memory traces: experimental separation by cycloheximide and electroconvulsive shock.— *Science*, 1972, vol. 178, p. 518—520.
69. Andry O. J., Webster C. L., Mukawa J., Bonn P. Electrophysiological comparison of the dorsal and ventral hippocampus.— In: *Physiologie de l'Hippocampe*. Paris: CNRS, 1962, vol. 512, p. 112—147.
70. Anschel C., Anschel S. The effects of hippocampal seizure on self-stimulation in squirrel monkeys.— *EEG and Clin. Neurophysiol.*, 1969, vol. 26, p. 436—443.
71. Antelman S. M., Brown T. S. Hippocampal lesion and shuttle-box avoidance behavior: a fear hypothesis.— *Physiol. and Behav.*, 1972, vol. 9, p. 15—20.
72. Aquino-Cias J., Aneiros-Rimba R., Fernandez-Yero F., Hernandez-Mesa N. Effect of epileptic foci in the visual cortex of the rat

- on passive avoidance learning.— *Physiol. and Behav.*, 1972, vol. 8, p. 957—961.
73. *Aricson C. W.* The effects of electroconvulsive shock on rats: Master's Thesis. Stanford: Stanford Univ., 1947.
 74. *Atkinson R., Shiffrin R.* The control of short-term memory.— *Sci. Amer.*, 1971, N 8, p. 18—23.
 75. *Avis D., Carlton A.* Retrograde amnesia produced by hippocampal spreading depression.— *Science*, 1968, vol. 161, p. 73—75.
 76. *Azmitia E. C., McEwen B. S., Quartermain D.* Prevention of ECS-induced amnesia by re-establishing continuity with the training situation.— *Physiol. and Behav.*, 1972, vol. 8, p. 853—855.
 77. *Banker L., Hunt E., Pagano R.* Evidence supporting the memory disruption hypothesis of electroconvulsive shock action.— *Physiol. and Behav.*, 1969, vol. 4, p. 895—899.
 78. *Barondes S. H., Cohen H. D.* Arousal and the conversion of «short-term» to «long-term» memory.— *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1968, vol. 61, p. 923—926.
 79. *Barrett R. J., Ray S.* Attenuation of habituation by electroconvulsive shock.— *J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1969, vol. 69, p. 133—135.
 80. *Black M.* Incubation of discriminated avoidance responses: ECS does not disrupt long-term memory consolidation.— *Pap. Eastern Psychol. Assoc. Philadelphia*, 1969.
 81. *Block V.* Facts and hypothesis concerning memory consolidation processes.— *Brain Res.*, 1970, vol. 24, p. 561—575.
 82. *Block V., Deweer B., Hannevin E.* Suppression de l'amnesia retrograde et consolidation d'un apprentissage e essai unique par stimulation réticulaire.— *Physiol. and Behav.*, 1970, vol. 5, p. 1235—1241.
 83. *Brady J.* The effect of electroconvulsive shock on emotional condition response: the permanence of the effect.— *J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1951, vol. 44, p. 507—511.
 84. *Braun H. W., Patton R. A., Barnes H. W.* Effect of electroshock convulsions upon the learning performance of monkey.— *J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1952, vol. 45, p. 231—238.
 85. *Braun H. W., Russell R. W., Patton R. A.* Duration of decrease in learning and retention following electroshock convulsions in the white rats.— *J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1949, vol. 42, p. 87—106.
 86. *Bruner J., Kehoe J.* Long-term decrements in the efficacy in mollusc and crustacean.— In: *Short-term Changes in Neural Activity and Behavior*. New York: Univ. Press, 1970, p. 323—359.
 87. *Bruner J., Tauc L.* Plasticity at the synaptic level in Aplysia.— *Nature*, 1966, vol. 210, p. 37—39.
 88. *Bruner J., Tauc L.* Long-lasting phenomena in the molluscan nervous system.— In: *Nervous and Hormones Mechanisms of Integration: Symp. Soc. Biol. Paris: Gamler*, 1967, vol. 20, p. 457—475.
 89. *Brunner R., Rossi R., Hastings L.* Electroconvulsive shock-produced disruption or facilitation of discriminated active avoidance performance in rats.— *Physiol. and Behav.*, 1973, vol. 10, p. 847—850.
 90. *Buckholtz N. S., Bouman R. E.* Incubation and retrograde amnesia studied with various ECS intensities and duration.— *Physiol. and Behav.*, 1972, vol. 8, p. 113—117.

91. *Bullock T., Horridge G. A.* Structure and Function in the Nervous System of Invertebrates. San Francisco; London: Freeman, 1965. 798 p.
92. *Burešova O., Bureš J.* The effect of an electroconvulsive shock on retention.— *Physiol. and Behav.*, 1966, vol. 3, p. 155—162.
93. *Burnham W. H.* Retroactive amnesia: illustrative cases and tentative explanation.— *Amer. J. Psychol.*, 1903, vol. 14, p. 382—396.
94. *Butler C.* Is there a memory impairment in monkeys after inferior temporal lesion? — *Brain Res.*, 1969, vol. 23, p. 383—903.
95. *Carew T. J., Kandel E. R.* Acquisition and retention of long-term habituation in *Aplysia*: correlation of behavioral and cellular processes.— *Science*, 1973, vol. 182, p. 1158—1160.
96. *Carew T. J., Pinsker H. M., Kandel E. R.* Long-term habituation of a defensive withdrawal reflex in *Aplysia*.— *Science*, 1972, vol. 175, p. 451—454.
97. *Carletti V., Bini L.* Electric shock treatment.— *Boll. Acad. med. Roma*, 1938, vol. 64, p. 36—38.
98. *Carpenter D. O.* Temperature effects of pacemaker generation membrane potential and critical firing level.— *J. Gen. Physiol.*, 1967, vol. 50, p. 1469—1484.
99. *Caul W., Barrett R.* Electroconvulsive shock effects on consolidation heart rate and suppression of drinking.— *Physiol. and Behav.*, 1972, vol. 8, p. 287—290.
100. *Caul W. F., Miller R. E.* Effect of delay conditioning and pseudo-conditioning on heart rate and suppression of drinking.— *Psychonom. Sci.*, 1960, vol. 18, p. 284—285.
101. *Caul W. F., Miller R. E., Banks J. H.* Effect unconditioned intensity on heart rate in delay conditioning and pseudo-conditioning.— *Psychonom. Sci.*, 1970, vol. 18, p. 263—264.
102. *Cherkin A.* Kinetics of memory consolidation: role of amnesic treatment parameters.— *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1969, vol. 63, p. 1094—1101.
103. *Cherkin A.* Retrograde amnesia: impaired memory consolidation or impaired retrieval? — *Commun. Behav. Biol. A*, 1970, vol. 5, p. 183—190.
104. *Cherkin A.* Retrograde amnesia in the chick: resistance to the reminder effect.— *Physiol. and Behav.*, 1972, vol. 8, p. 949—955.
105. *Chen G. F., Baumgarten R. von, Takeda R.* Pacemaker properties of completely isolated neurons in *Aplysia californica*.— *Nature*, 1971, vol. 223, p. 27—29.
106. *Chevalier J. A.* Permanence of amnesia after a single post-trial electroconvulsive shock.— *J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1965, vol. 759, p. 125—127.
107. *Chorover S., Shiller P. H.* Short-term retrograde amnesia in rats.— *J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1965, vol. 59, p. 73—78.
108. *Chorover S., Shiller P. H.* Re-examination of prolonged retrograde amnesia in one-trial learning.— *J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1966, vol. 61, p. 34—43.
109. *Chorover S., De Luca A.* Transient changes in EEG reactions to electroconvulsive shock in the rat following foot-shock.— *J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1969, p. 141—149.
110. *Cook W.* Habituation in a freshwater snail (*Limnaea stagnalis*).— In: *Animal Behavior*. New York: Acad. Press, 1970. 142 p.

111. *Creutzfeldt O. D.* Some neurophysiological considerations concerning «memory».— In: *Memory and Transfer of Information*. New York; London: Plenum Press, 1973, p. 147—157.
112. *Chronholm B., Lagergen A.* Memory disturbances after electroconvulsive therapy.— *Acta psychiat. et neurol. scand.*, 1959, vol. 34, p. 283—310.
113. *David-Remacle M.* Attenuation of anoxia-induced retrograde amnesia in rats by a pretraining injection.— *Physiol. and Behav.*, 1973, vol. 10, p. 693—696.
114. *Davis R. E., Agranoff B. W.* Stages of memory formation in goldfish: evidence for environmental control trigger.— *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1966, vol. 55, p. 555—559.
115. *Davis R. E.* Environmental control of memory fixation in goldfish.— *J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1968, vol. 72, p. 65—72.
116. *Davis R. E., Klinger P. O.* Environmental control of amnesic effects of various agent in goldfish.— *Physiol. and Behav.*, 1969, vol. 4, p. 269—271.
117. *Davis R. E., Hitzel M. S.* Invironmental control of ECS-produced retrograde amnesia in goldfish.— *Physiol. and Behav.*, 1970, vol. 5, p. 1089—1092.
118. *Davis W. D.* Plasticity in the invertebrates.— *Conf. Neurobiol. Mechanisms of Learning and Memory*. Asilomar, June, 1974.
119. *Davis W. D., Pinneo I. M., Mpitsos L. I., Ram J. L.* The behavioral hierarchy of the mollusc *Pleurobrancha*. III. The effect of situation on dominance of feeding behavior.— *J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1974, vol. 86, p. 25—37.
120. *Dawson B. L., McGaugh J.* Electroconvulsive shock and reactivated memory traces: futher examination.— *Science*, 1969, vol. 166, p. 525—527.
121. *Dawson B. L., BcGaugh J.* ECS-produced retrograde amnesia: analysis of the familiarization effect.— *Communs Behav. Biol. A*, 1970, vol. 12, p. 537—541.
122. *Deadwyler S. A., Wyers E. J.* Disruption of habituation by caudate nuclear stimulation in the rat.— *Behav. Biol.*, 1972, vol. 7, p. 55—67.
123. *De Toledo L., Black A.* Heart rate: changes during conditioned supression in the rats.— *Science*, 1966, vol. 152, p. 1404—1406.
124. *De Vietty T. L., Larson R.* ECS effects: evidence supporting state-dependent learning.— *J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1971, vol. 74, p. 407—415.
125. *De Vietty T. L., Holliday J. H.* Retrograde amnesia produced by electroconvulsive shock after reactivation of a consolidated memory traces: a replication.— *Psychonom. Sci.*, 1972, vol. 29, p. 137—138.
126. *De Vietty T. L., Hopfer T. M.* Complete amnesia induced by ECS and complete recovery of memory following reinstatement treatment.— *Physiol. and Behav.*, 1974, vol. 4, p. 599—604.
127. *Deutsch J. A.* The physiological basis of memory.— *Annu. Rev. Psychol.*, 1969, vol. 20, p. 85—105.
128. *Dorfman L., Jarvik M.* A parametric study of electroshock retrograde amnesia in mice.— *Neuropsychologia*, 1968, vol. 6, p. 373—380.
129. *Doty R. D.* Electrical stimulation of the brane, and behavior.— *Annu. Rev. Psychol.*, 1969, vol. 20, p. 75—134.

130. *Douglas R. J., Pagano R. R., Lovely R. H., Peterson J. J.* The prolonged effects of a single electroconvulsive shock on behavior related to hippocampal function.— *Behav. Biol.*, 1973, vol. 8, p. 611—611.
131. *Duncan C. P.* Habit reversal induced by electroconvulsive shock in the rat.— *J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1948, vol. 41, p. 11—16.
132. *Duncan C. P.* The retroactive effect of electroconvulsive shock on learning.— *J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1949, vol. 42, p. 32—44.
133. *Duncan N., Hunt E.* Reduction of ECS produced retrograde amnesia by post-trial introduction of strychnine.— *Physiol. and Behav.*, 1972, vol. 9, p. 295—300.
134. *Eccles J. C., Libet B., Young R.* The behavior of chromatolized motoneurons studied by intracellular recording.— *J. Physiol. (London)*, 1958, vol. 143, p. 11—40.
135. *Emson P., Walker R. J., Kerkut G. A.* Chemical changes in a molluscan ganglion associated with learning.— *J. Comp. and Biochem. Physiol.*, 1971, vol. 40B, p. 223—239.
136. *Epstein R., Taub L.* Heterosynaptic facilitation and post-tetanic potentiation in *Aplysia* nervous system.— *J. Physiol. (London)*, 1970, vol. 209, p. 1—24.
137. *Esplin D. U., Freston J. W.* Physiological and pharmacological analysis of spinal cord convulsions.— *Pharmacol. and Exp. Ther.*, 1960, vol. 130, p. 68—80.
138. *Fischel C. D.* T-maze learning in snail.— *J. Physiol. (London)*, 1936, vol. 96, p. 32—39.
139. *Flexner A., Flexner J., Roberts M. K.* Memory in mice analysed with antibiotics.— *Science*, 1967, vol. 155, p. 1377—1383.
140. *Fuortes M. G. F., Frank K., Beeker M. C.* Steps in the production of motoneuronal spikes.— *J. Gen. Physiol.*, 1957, vol. 40, p. 735—752.
141. *Galeano C.* Electrophysiological studies of learning on simplified nervous system preparations.— In: *The Structure and Function of Nervous Tissue*. New York: Acad. Press, 1972, vol. 5, p. 507—549.
142. *Galluscio E.* Retrograde amnesia induced by ECS and carbon dioxide anesthesia.— *J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1971, vol. 75, p. 136—140.
143. *Gardner E., Glick S., Jarvik M.* ECS dissociation of learning and one-way cross dissociation with physostigmine and scopolamine.— *Physiol. and Behav.*, 1972, vol. 8, p. 11—17.
144. *Garth A., Mitchell B.* Snail's behavior in learning.— *J. Comp. Physiol.* 1926, vol. 6, p. 103—109.
145. *Geller A., Jarvik M.* Electroconvulsive shock-induced amnesia and recovery.— *Psychonom. Sci.*, 1968, vol. 10, p. 15—16.
146. *Geller A., Jarvik M., Robustelli F.* Permanence of a long temporal gradient of retrograde amnesia induced by electroconvulsive shock.— *Psychonom. Sci.*, 1970, vol. 19, p. 257—259.
147. *Geller A., Jarvik M.* Time relations of ECS-induced amnesia.— *Psychonom. Sci.*, 1968, vol. 12, p. 169—170.
148. *Geller A., Jarvik M.* The role of consolidation in memory of brain.— In: *Biochemistry of Brain and Behavior*. New York: Acad. Press, 1970, p. 245—277.

149. Gerard R. W. The material basis of memory.— *J. Verb. Learn. and Verb. Behav.*, 1963, vol. 2, p. 22—33.
150. Glaser E. M. The Physiological Basis of Habituation. Oxford: Univ. Press, 1966. 102 p.
151. Glickman S. E. Deficits in avoidance learning produced by stimulation of the ascending reticular formation.— *Canad. J. Psychol.*, 1958, vol. 12, p. 97—102.
152. Glickman S. E. Preservative neural processes and consolidation of the memory trace.— *Psychol. Bull.*, 1961, vol. 58, p. 218—233.
153. Gold P. E., Farrell W., King P. A. Retrograde amnesia after localized brain shock in passive avoidance learning.— *Physiol. and Behav.*, 1971, vol. 7, p. 709—712.
154. Gold P. E., King P. A. Amnesia: tests of the effect of delayed foot-shock-electroconvulsive shock pairing.— *Physiol. and Behav.*, 1972, vol. 8, p. 797—800.
155. Gold P. E., King P. A. Caudate stimulation and RA: amnesia threshold and gradient.— *Behav. Biol.*, 1972, vol. 7, p. 709—715.
156. Gold P. E., Haycock J. W., Macri J., McGough J. L. Retrograde amnesia and the «reminder» effect: an alternative interpretation.— *Science*, 1973, vol. 180, p. 1199—1201.
157. Gold P. E., Macri J., McGough J. L. Retrograde amnesia gradient: effect of direct cortical stimulation.— *Science*, 1973, vol. 179, p. 1343—1345.
158. Gold P. E., McGaugh J. L. Relationship between amnesia and brain seizures in rats.— *Physiol. and Behav.*, 1973, vol. 10, p. 41—46.
159. Gold P. E., Zornetzer S. F., McGaugh J. L. Electrical stimulation of the brain: effect on memory storage.— *Adv. Psychobiol.*, 1974, vol. 2, p. 193—224.
160. Goldrich P. M., Livesey P. Electrically-induced afterdischarges in the inferotemporal cortex of monkeys: effects on visual discrimination-reversal performances.— *Neuropsychologia*, 1970, vol. 8, p. 417—429.
161. Greenough W. T., Switzgebel R. L., Fulcker J. L. Permanence of ECS-produced retrograde amnesia as function of test condition.— *J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1968, vol. 66, p. 554—556.
162. Gross D. J., Bender K. L. Visual receptive fields of neurones of inferotemporal cortex of the monkey.— *Science*, 1969, vol. 166, p. 1303—1304.
163. Hamilton L., Isaacson R. L. Changes in avoidance behavior following epileptogenic lesions of the mesencephalon.— *Physiol. and Behav.*, 1970, vol. 5, p. 1165—1167.
164. Haycock J. W., Gold P. E., Macri J., McGaugh J. L. Noncontingent foot-shock attenuation of retrograde amnesia: a generalization effect.— *Physiol. and Behav.*, 1973, vol. 11, p. 99—102.
165. Haycock J. W., Deadwyler S. A., Sideroff S. I., McGaugh J. L. Retrograde amnesia and holinergic systems in the caudate-putamen complex and dorsal hippocampus of the rat.— *Exp. Neurol.*, 1973, vol. 41, p. 201—213.
166. Hebb D. O. The Organization of Behavior. New York, 1949. 335 p.
167. Hayes M. Cognitive and emotional effect of electroconvulsive shock.— *J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1948, vol. 41, p. 40—57.

168. *Heriot J. P., Coleman P. D.* The effect of electroconvulsive shock on retention of modified «one-trial» conditioned avoidance.— *J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1962, vol. 55, p. 1082—1084.
169. *Herz M. J., Peeke H. V.* ECS-produced retrograde amnesia: permanence versus recovery over repeated testing.— *Physiol. and Behav.*, 1968, vol. 3, p. 517—521.
170. *Herz M. J., Peeke H. V.* Impairment of extinction with caudate nucleus stimulation.— *Brain Res.*, 1971, vol. 33, p. 519—524.
171. *Hinde R. A.* Behavioral habituation.— In: *Short-Term Changes in Neural Activity and Behavior*. Cambridge: Univ. Press, 1970, p. 3—40.
172. *Hine B., Paolino R. M.* Retrograde amnesia production of skeletal but not cardiac response gradient by electroconvulsive shock.— *Science*, 1970, vol. 169, p. 1224—1226.
173. *Hinderliter C., Smith S., Misanin J.* Effects of pretraining experience on retention of passive avoidance task following electroconvulsive shock.— *Physiol. and Behav.*, 1973, vol. 10, p. 671—675.
174. *Hirano T.* Effect of functional disturbances of the limbic system on the memory consolidation.— *Jap. Psychol. Res.*, 1965, vol. 7, p. 171—182.
175. *Hirano T., Best P., Olds J.* Units during habituation, discrimination learning and extinction.— *EEG and Clin. Neurophysiol.*, 1970, vol. 28, p. 127—135.
176. *Holmgren B., Frank S.* Inhibitory phenomena and «habituation» at the neuronal level.— *Nature*, 1961, vol. 192, p. 1294—1296.
177. *Horn L.* Changes in neuronal activity and behavior.— In: *Short-term Changes in Neural Activity and Behavior*. Cambridge: Univ. Press, 1970, p. 567—606.
178. *Horridge L. A., Scholes J. H., Shaw S., Tanstall J.* Extracellular recordings from single neurones in the optic lobe of brain of the locust.— In: *Physiology of the Insect Central Nervous System*. London; New York: Acad. Press, 1965, p. 165—202.
179. *Hostetter L.* Hippocampal lesion in rat weakens the retrograde amnesia effect of electroconvulsive shock.— *J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1968, vol. 66, p. 349—353.
180. *Howard R. L., Meyer D. R.* Motivational control of retrograde amnesia in rats: a replication and extension.— *J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1971, vol. 74, p. 37—40.
181. *Hubbard J. I., Willis W. D.* Mobilization of transmitter by hyperpolarization.— *Nature*, 1962, vol. 193, p. 174—175.
182. *Hubbard J. I., Gage P.* Abolition of post-tetanic potentiation.— *Nature*, 1964, vol. 202, p. 299—300.
183. *Hubbard J. I., Willis W. D.* Reduction of transmitter output by depolarization.— *Nature*, 1962, vol. 193, p. 1294—1295.
184. *Hudspeth W. J., McGaugh J. L., Thompson C. W.* Aversive and amnesic effects of electroconvulsive shock.— *J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1964, vol. 57, p. 61—64.
185. *Hughes R. A.* Retrograde amnesia in rats produced by hippocampal injection of potassium chloride: gradient of effect and recovery.— *J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1969, vol. 68, p. 637—644.
186. *Hughes R. A., Barrett R. J., Ray O. S.* Training to test interval as a determinant of temporally graded electroconvulsive shock-produced response decrement in rats.— *J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1970, vol. 71, p. 318—324.

187. *Humphrey G.* The Nature of Learning (and Its Relation to the Living Systems). London: Trubner et al., 1933. 273 p.
188. *Hunt H. F.* Electroconvulsive shock and learning.— *Trans. N. Y. Acad. Sci.*, 1965, vol. 27, p. 923—945.
189. *Jamieson R. A., Albert D. J.* Amnesia from electroconvulsive shock. The effect of pairing ECS and foot-shock.— *Psychonom. Sci.*, 1970, vol. 18, p. 14—15.
190. *Jensen R., Riccio D.* Effects of prior experience upon retrograde amnesia produced by hypothermia.— *Physiol. and Behav.*, 1970, vol. 5, p. 1291—1294.
191. *Jarvik M., Kopp R.* An improved one-trial passive avoidance situation.— *Psychol. Rept.*, 1967, vol. 21, p. 221—222.
192. *Kandel E. R., Castellucci V., Pinsker H., Kupfermann J.* The role of synaptic plasticity in the short-term modification of behavior.— In: *Short-Term Changes in Neural Activity and Behaviour*. Cambridge: Univ. Press, 1970, p. 281—322.
193. *Kandel E. R., Frazier D. B., Wazery J. L., Coggeshall N.* Direct and common connections among identified neurons in *Aplysia*.— *J. Neurophysiol.*, 1967, vol. 30, p. 1352—1376.
194. *Kandel E. R., Spencer A. D.* Cellular neurophysiological approaches in the study of learning.— *Physiol. Revs.*, 1968, vol. 48, p. 65—134.
195. *Kandel E. R., Tauc L.* Mechanism of prolonged heterosynaptic facilitation in a giant ganglion cell of *Aplysia depilans*.— *Nature*, 1964, vol. 202, p. 145—147.
196. *Kandel E. R., Tauc L.* Heterosynaptic facilitation in neurones of abdominal ganglion of *Aplysia depilans*.— *J. Physiol.*, (London), 1965, vol. 181, p. 1—27.
197. *Kandel E. R., Tauc L.* Mechanisms of heterosynaptic facilitation in the giant cell of the abdominal ganglion of *Aplysia depilans*.— *J. Physiol.* (London), 1965, vol. 181, p. 28—54.
198. *Kapp B. S., Kaufman J. D., Repole D. A.* Hippocampal stimulation and memory: effects of stimulation parameters and reinforcement magnitude.— *Physiol. and Behav.*, 1974, vol. 13, p. 47—55.
199. *Kesner R. P., D'Andrea J. P.* Electroconvulsive shock disrupts both information storage and retrieval.— *Physiol. and Behav.*, 1971, vol. 7, p. 73—76.
200. *Kesner R. P., Conner H. S.* Independence of short- and long-term memory: a neural system analysis.— *Science*, 1972, vol. 176, p. 432—434.
201. *Kesner R. P., Conner H. S.* Effect of electrical stimulation of the rat limbic system and midbrain reticular formation upon short-term and long-term memory.— *Physiol. and Behav.*, 1974, vol. 12, p. 5—12.
202. *Kesner R. P., McDonough J., Doty R. W.* Diminished amnestic effect of a second electroconvulsive seizure.— *Exp. Neurol.*, 1970, vol. 27, p. 224—227.
203. *Kesner R. P., Doty R. W.* Amnesia produced in cats by local seizure activity initiated from the amygdala.— *Exp. Neurol.*, 1968, vol. 21, p. 58—68.
204. *Kesner R. P., Wilburn M. W.* A review of electrical stimulation of the brain in the context of learning and retention.— *Behav. Biol.*, 1974, vol. 12, p. 14—19.
205. *Kimble D. P., Gostnell D.* Role of cingulate cortex in shock avoi-

- dance behavior in rats.— *J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1968, vol. 65, p. 290—294.
206. *Kincaid J.* Permanence of amnesia after single post-trial treatments of metrazol or electroconvulsive shock.— *Psychonom. Sci.*, 1967, vol. 9, p. 59—60.
 207. *King R. A.* Consolidation of the neuronal trace in memory: investigation with one-trial avoidance conditioning and electroconvulsive shock.— *J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1965, vol. 59, p. 283—284.
 208. *King R. A., Glasser R. D.* Duration of ECS-induced amnesia in rats.— *Physiol. and Behav.*, 1970, vol. 5, p. 335—340.
 209. *Klee M., Heiss W.* Strychnine-induced repetitive firing in Aplysia neurons.— *Exerp. Med. Amsterdam. Inter. Conf. Ser.*, 1969, vol. 193, p. 12—13.
 210. *Kohlenberg R., Trabasso T.* Recovery of conditioned emotional response after one or two electroconvulsive shock.— *J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1968, vol. 65, p. 270—273.
 211. *Kopp R., Bohdanecky L., Jarvik M.* A long temporal gradient of retrograde amnesia for well-discriminated stimulus.— *Science*, 1966, vol. 153, p. 1547—1549.
 212. *Kopp R., Bohdanechy L., Jarvik M.* Proactive effect of a single electroconvulsive shock on a step-through performance of native and punished mice.— *J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1967, vol. 64, p. 22—25.
 213. *Koppenaar R. J., Jagoda E., Cruce J. A. J.* Recovery from electroconvulsive shock-produced retrograde amnesia following a reminder.— *Psychonom. Sci.*, 1967, vol. 9, p. 293—294.
 214. *Krasne F. B.* The use of invertebrate system for gaining insight into the nature of learning and memory.— *Conf. Neurobiol. Mechanisms of Learning and Memory. Asilomar, June, 1974.*
 215. *Kristan W. B.* Plasticity of firing patterns in neurons of Aplysia pleural ganglion.— *J. Neurophysiol.*, vol. 34, p. 321—336.
 216. *Kupferman J.* A circadian locomotor rythm in Aplysia.— *Physiol. and Behav.*, 1968, vol. 3, p. 179—181.
 217. *Kupferman J., Carew T. J., Kandel E. R.* Local reflex and central commands controlling gilland and siphon movements in Aplysia.— *J. Neurophysiol.*, 1975, vol. 37, p. 996—1019.
 218. *Kupferman J., Castellucci V., Pinsker H., Kandel E. R.* Neuronal correlated of habituation and dishabituation of the gill-withdrawal reflex in Aplysia.— *Science*, 1975, vol. 167, p. 1743—1745.
 219. *Kupferman J., Kandel E. R.* Reflex function of some identified cells in Aplysia.— *Fed. Proc.*, 1968, vol. 27, p. 277—278.
 220. *Lee-Teng M. K.* Retrograde amnesia in relation to current intensity and seizure pattern in chick.— *Proc. 75th Annu. Conf. Amer. Psychol. Assoc.*, 1967, vol. 2, p. 87—88.
 221. *Lee-Teng M. K.* Retrograde amnesia in relation to subconvulsive current in chick.— *J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1968, vol. 67, p. 135—139.
 222. *Lee-Teng M. K., Guaquinto A.* EEG-following threshold transcranial electroconvulsive shock for retrograde amnesia.— *Exp. Neurol.*, 1969, vol. 23, p. 485—490.
 223. *Leonard D. J., Zavala A.* Electroconvulsive shock, retrograde amnesia and the single-shock method.— *Science*, 1964, vol. 146, p. 1073—1076.

224. *Levine M. S., Goldrich S. L.* Retrograde amnesia effect of infero-temporal and amygdaloid seizures upon conditioned suppression of lever-pressing in monkeys.—*Neurophysiologia*, 1970, vol. 8, p. 431—442.
225. *Levitan H., Tauc L.* Acetylcholine receptors: topographic distribution and pharmacological properties of two receptors types on a single molluscan neuron.—*J. Physiol.*, 1972, vol. 222, p. 537—558.
226. *Lewis D. J.* Sources of experimental amnesia.—*Psychol. Rev.*, 1969, vol. 76, p. 461—472.
227. *Lewis D. J., Bregman N. J.* Source of cue for cue-dependent amnesia in rats.—*J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1973, vol. 85, p. 421—426.
228. *Lewis D. J., Bregman N. J., Mahan J. J.* Cue-dependent amnesia in rats.—*J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1972, vol. 81, p. 243—247.
229. *Lewis D. J., Maher B. A.* Neural consolidation and electroconvulsive shock.—*Psychol. Rev.*, 1965, vol. 72, p. 225—239.
230. *Lewis D. J., Miller R. R., Misanin J. A.* Control of retrograde amnesia.—*J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1968, vol. 66, p. 48—52.
231. *Lewis D. J., Miller R. R., Misanin J. R., Richter N. L.* Electroconvulsive shock-induced retrograde amnesia for one-trial active avoidance.—*Psychonom. Sci.*, 1967, vol. 8, p. 485—486.
232. *Lewis D. J., Miller R. R., Misanin J. R.* Selective amnesia in rats produced by electroconvulsive shock.—*J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1969, vol. 69, p. 136—140.
233. *Lewis D. J., Misanin J. R., Miller R. R.* Recovery of memory following amnesia.—*Nature*, 1968, vol. 220, p. 704—705.
234. *Li R. K.* Condition reflexes in snail.—*J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1950, vol. 49, p. 19—25.
235. *Lidsky T. Y., Levepe M. S., Kreinick C. J., Schwartzbaum J. S.* Retrograde effects of amygdaloid stimulation on condition suppression in rats.—*J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1970, vol. 63, p. 135—149.
236. *Lippman G. G., Gallici M., Tompson L. J.* Ice-water as amnesic agent.—*J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1969, vol. 69, p. 456—462.
237. *Loco I. V.* Plasticity of neural function of learning and retention.—*RNA and Brain Funct.*, 1964, vol. 2, p. 135—138.
238. *Loewenstein W. R.* Cell surface membranes in close contact. Role of calcium and magnesium ions.—*J. Colloid and Interface Sci.*, 1967, vol. 25, p. 34—36.
239. *Luttges M. W., McGaugh J. L.* Permanence of retrograde amnesia produced by electroconvulsive shock.—*Science*, 1967, vol. 156, p. 408—410.
240. *McGaugh J. L.* Time-dependent processes in memory storage.—*Science*, 1966, vol. 153, p. 1351—1353.
241. *McGaugh J. L.* A multi-trace view on memory storage processes.—*Intern. Symp. on Recent Adv. Learn. Retention. Rome: Univ. Sassari*, 1967, p. 365—369.
242. *McGaugh J. L.* Memory storage processes.—*In: Biology of Memory. New York: Acad. Press*, 1970, p. 51—60.
243. *McGaugh J. L.* Modification of learning and memory by CNS stimulations of the brain.—*In: Brain, Nerve and Synaps. Bazel*, 1973, vol. 4, p. 39—45.

244. *McGaugh J. L., Alpern H. P.* Effect of electroconvulsive shock on memory. Amnesia without convulsion.— *Science*, 1966, vol. 152, p. 665—666.
245. *McGaugh J. L., Gold P. E.* Modulation of memory by electrical stimulation of the brane.— *Conf. Neurobiol. Mechan. Learn. Memory*. Asilomar, 1974.
246. *McGaugh J. L., Landfield P. W.* Delayed development of amnesia following electroconvulsive shock.— *Physiol. and Behav.*, 1970, vol. 5, p. 1109—1113.
247. *McGaugh J. L., Longacre B.* Effect of electroconvulsive shock on performance of a well-learned avoidance response: contribution of the convulsion.— *Communs Behav. Biol. A*, 1969, vol. 4, p. 177—181.
248. *McGaugh J. L., Madsen M. C.* Amnesic and punishing effects of electroconvulsive shock.— *Science*, 1964, vol. 144, p. 182—183.
249. *McGaugh J. L., Petrinivich L. M.* Neural consolidation and ECS re-examined.— *Physiol. Revs*, 1966, vol. 73, p. 382—392.
250. *McGaugh J. L., Zornetzer S.* Amnesia and brain seizure activity in mice: effects of diethyle anesthesia prior to electroconvulsive shock stimulation.— *Communs Behav. Biol. A*, 1970, vol. 5, p. 243—248.
251. *McGinny E.* Changes in the performance of albino rats subjected to ECS.— *J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1947, vol. 40, p. 31—36.
252. *McIntyre C., Molino A.* Amygdala lesions and learning: long-term effect of kindling.— *Physiol. and Behav.*, 1972, vol. 8, p. 1055.
253. *McIver A. H., Nielson H. C.* Effect of electroconvulsive shock on open field behavior.— *J. Comp. and Physiol. Psychol.*, vol. 62, p. 102—107.
254. *Macri J. R., Gold P. E., McGaugh J. L.* Retrograde amnesia gradient: effects of direct cortical stimulation.— *J. Undergraduate. Res. Biol. Sci.*, 1972, vol. 2, p. 271—291.
255. *Madsen M. C., McGaugh J. L.* Amnesic and punishment effect of electroconvulsive shock.— *J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1961 vol. 54, p. 522—525.
256. *Magnus J., Lee-Teng M. K.* The absence of residual memory consolidation following transcranial current.— *Physiol. and Behav.*, 1971, vol. 7, p. 113—116.
257. *Mah C. J., Albert D. J.* Reversal of electroconvulsive shock-induced amnesia by post-trial ECS injection of amphetamine.— *Pharmacol., Biochem. and Behav.*, 1975, vol. 3, p. 1—6.
258. *Mah C. J., Albert D. J., Jameison J. L.* Memory storage: evidence that consolidation continues following electroconvulsive shock.— *Physiol. and Behav.*, 1972, vol. 8, p. 283—286.
259. *Mahut H.* Effects of subcortical electrical stimulation on discrimination learning in cats.— *JCPP*, 1964, vol. 58, p. 390—391.
260. *Marsan C.* Excitatory and inhibitory phenomena in the epileptic process.— *Exerp. Med. Amsterdam. Intern. Congr. Surv.*, 1969, vol. 193, p. 140—141.
261. *Martinez F. F., Crill W. E., Kennedy T.* Electrogenesis of cerebellar Purkinje cell responses in cats.— *J. Neurophysiol.*, 1971, vol. 34, p. 348—356.
262. *Matsumoto H., Ajimone G., Marsan C.* Cortical cellular phenomena in experimental epilepsy: ictal manifestation.— *Exp. Neurol.*, 1964, vol. 9, p. 305—326.

263. *Mayse J., De Vietty T.* A comparison of state-dependent learning induced by electroconvulsive shock and pentobarbital.— *Physiol. and Behav.*, 1971, vol. 7, p. 717—720.
264. *Mendoza J., Adams H.* Does electroconvulsive shock produce retrograde amnesia? — *Physiol. and Behav.*, 1969, vol. 4, p. 307—309.
265. *Miller A. J.* Variations in retrograde amnesia with parameters of electroconvulsive shock and time of testing.— *J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1968, vol. 66, p. 40—47.
266. *Miller R. R.* Effects of environmental complexity on amnesia induced by electroconvulsive shock.— *J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1970, vol. 70, p. 42—45.
267. *Miller R. R., Misanin R. J.* Critique ECS-induced retrograde amnesia: analysis of familiarization effect.— *Commun. Behav. Biol. A*, 1969, vol. 4, p. 255—256.
268. *Miller R. R., Misanin R. J., Lewis D. J.* Amnesia as a function of events during the learning-ECS interval.— *J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1969, vol. 67, p. 145—148.
269. *Miller R. R., Springer A. D.* Induced recovery of memory in rats following electroconvulsive shock.— *Physiol. and Behav.*, 1972, vol. 8, p. 641—651.
270. *Miller R. R., Springer A. D.* Amnesia, consolidation and retrieval.— *Psychol. Rev.*, 1973, vol. 80, p. 69—79.
271. *Milner B.* Amnesia following operation on the temporal lobe.— In: *Amnesia*. London, 1966, p. 109—153.
272. *Minz B., Domino E.* Effects of epinephrine and norepinephrine on electrically-induced seizure.— *J. Pharmacol. Exp.*, 1953, vol. 107 p. 204—218.
273. *Misanin J. R., Lewis D. J.* Sensitivity and reactivity to foot-shock following ECS stimulation.— *Physiol. and Behav.*, 1970, vol. 5, p. 392—405.
274. *Misanin J. R., Miller R. R., Lewis D. J.* Retrograde amnesia produced by electroconvulsive shock after reactivation of a consolidated memory trace.— *Science*, 1968, vol. 160, p. 554—557.
275. *Morrell J. H.* Electrophysiological contributions to the neural basis of learning.— *Physiol. Revs*, 1961, vol. 41, p. 443—474.
276. *Müller G., Piltzecker A.* Experimentelle Beiträge zur Lehre vom Gedächtniss.— *Z. Psychol.*, 1900, Erbd. 1, S. 1—228.
277. *Nachman M.* Limited effects of electroconvulsive shock on memory of taste stimulation.— *J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1970, vol. 73, p. 31—37.
278. *Nachman M., Meinecke R. O.* Lack of RA effects of repeated electroconvulsive shock and carbon dioxide treatment.— *J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1969, vol. 68, p. 631—636.
279. *Nachman M., Meinecke R. O., Baumbach H. D.* Temporal gradient of recovery of a conditioned emotional response following a single electroconvulsive shock.— *Psychonom. Sci.*, 1969, vol. 17, p. 137—138.
280. *Naiton P.* Selective impairment of Pavlovian condition responses by electroconvulsive shock.— *Physiol. and Behav.*, 1971, vol. 7, p. 291—296.
281. *Nielson H. C.* Evidence that electroconvulsive shock alter memory retrieval rather than memory consolidation.— *Exp. Neurol.*, 1968, vol. 20, p. 3—20.

282. *Nielson H. C., Fleming R.* Effect of electroconvulsive shock and prior stress on brain amine levels.— *Exp. Neurol.*, 1968, vol. 20, p. 21—30.
283. *No L. de.* Transmission of impulses through cranial motor nuclei.— *J. Neurophysiol.*, 1939, vol. 2, p. 402.
284. *Pagano R., Bush D., Martin B.* Duration of retrograde amnesia as a function of electroconvulsive shock intensity.— *Physiol. and Behav.*, 1969, vol. 4, p. 19—21.
285. *Pakula A., Sokolov E. N.* Habituation in gastropoda: behavioral, interneuronal and endoneuronal aspects.— In: *Habituation*. New York; London: Acad. Press, 1973, p. 35—107.
286. *Paolino R. M., Hine B.* EEG seizure anomalies following supramaximal intensities of cortical stimulations: relationship with passive avoidance retention in rats.— *J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1973, vol. 83, p. 285—293.
287. *Paolini R. M., Quartermain D.* Different temporal gradient of retrograde amnesia produced by carbone dioxide anesthesia and electroconvulsive shock.— *J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1966, vol. 62, p. 270—274.
288. *Paolino R. M., Quartermain D., Levy H. M.* Effect of electroconvulsive shock duration on the gradient of retrograde amnesia.— *Physiol. and Behav.*, 1969, vol. 4, p. 147—149.
289. *Peeke H. V. S., Herz M. J.* Caudate nucleus stimulation retroactivity impairs complex maze learning in the rat.— *Science*, 1971, vol. 173, p. 80—82.
290. *Penfield W., Jasper H. H.* *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain*. Boston: Little Brown, 1967. 896 p.
291. *Penfield W., Milner B.* Memory deficit produced by bilateral lesions in the hippocampal zone.— *AMA Arch. Neurol. Psychiatr.*, 1958, vol. 79, p. 475—497.
292. *Peters R. D., Calhoun K. S., Adams H. E.* Modification of retrograde amnesia produced by electroconvulsive shock.— *Physiol. and Behav.*, 1973, vol. 11, p. 889—892.
293. *Pfingst B. E., King M. J.* Effect of posttraining electroconvulsive shock on retention performance involving choice.— *J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1969, vol. 68, p. 645—649.
294. *Piéron H.* La loi d'évanouissement des traces mnémoniques en fonction du temps chez la Limnée.— *C. r. Acad. sci.*, 1909, vol. 143, p. 513.
295. *Piéron H.* L'adaptation aux obscurations répétées comme phénomène de mémoire chez les animaux inférieurs. La loi de l'oubli chez la Limnée.— *Arch. psychol.* Genève, 1910, vol. 9, p. 39—50.
296. *Piéron H.* Recherches expérimentales sur les phénomènes de mémoire.— *Ann. psychol.*, 1913, vol. 19, p. 91—193.
297. *Pinel J. P.* Evaluation of the one-trial passive avoidance task as a tool for studying ECS-produced amnesia.— *Psychonom. Sci.*, 1968, vol. 13, p. 131—132.
298. *Pinel J. P.* A short gradient of ECS-produced amnesia in one-trial appetitive learning situation.— *J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1969, vol. 68, p. 650—655.
299. *Pinsker H. M., Hening W. A., Carew T. J., Kandel E. R.* Long-term sensitization of a defensive withdrawal reflex in *Aplysia*.— *Science*, 1973, vol. 182, p. 1039—1042.
300. *Pirch J. H.* Temporary improvement in shuttle-box performance

- electroconvulsive shock treatment.— *Physiol. and Behav.*, 1969, vol. 4, p. 517—521.
301. *Porter N., Stone L.* Electroconvulsive shock in rats under ether anesthesia.— *J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1947, vol. 40, p. 441—456.
 302. *Postluns D., Vandervolf C. H.* Amnesic and disinhibitory effects of electroconvulsive shock in the rat.— *J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1970, vol. 73, p. 291—306.
 303. *Potts W. J.* The effect of different environments prior to electroconvulsive shock on the gradient of retrograde amnesia.— *Physiol. and Behav.*, 1971, vol. 7, p. 161—165.
 304. *Pritsker S., Revell T.* Retrograde amnesia induced by electrical stimulation in the caudate nucleus and hippocampus.— *J. Undergraduate Res. Biol. Sci.*, 1972, vol. 2, p. 261—276.
 305. *Quartermain D. B., McIven B. S.* Temporal characteristics of amnesia induced by protein synthesis inhibition: determination by shock level.— *Nature*, 1970, vol. 228, p. 677—678.
 306. *Quartermain D. B., McIven B. S., Azmitia E.* Amnesia produced by electroconvulsive shock or cycloheximide: conditions for recovery.— *Science*, 1970, vol. 169, p. 683—686.
 307. *Quartermain D. B., Paolino R. M., Banriatizi A.* Effect of electroconvulsive shock on retention of a one-trial approach and one-trial avoidance response in T-maze.— *Commun. Behav. Biol. B*, 1968, vol. 2, p. 121—127.
 308. *Quartermain D. B., Paolino R. M., Miller N.* A brief temporal gradients of retrograde amnesia independent of situational changes.— *Science*, 1965, vol. 149, p. 1116—1118.
 309. *Racine R.* Modification of seizure activity by electrical stimulation.— *EEG and Clin. Neurophysiol.*, 1972, vol. 32, p. 269—274.
 310. *Ray O. S., Barrett R. J.* Disruptive effects of electroconvulsive shock as a function of current level and mode of delivery.— *J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1969, vol. 67, p. 110—116.
 311. *Ray O. S., Barrett R. J.* Step-through latencies in mice as a function of electroconvulsive shock-test interval.— *Physiol. and Behav.*, 1969, vol. 4, p. 583—586.
 312. *Ray O. S., Bivens L. W.* Reinforcement magnitude as a determinant of performance decrement after ECS.— *Science*, 1968, vol. 160, p. 330—332.
 313. *Rebert Ch., Pryor G., Shalffer J.* Slow cortical potentials consequences of electroconvulsive shock in rats.— *Physiol. and Behav.*, 1974, vol. 12, p. 131—134.
 314. *Reitz S., Gerbrandt L.* Pre-and-post-trial temporal lobe seizures in monkey and memory consolidation.— *J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1971, vol. 74, p. 179—184.
 315. *Resztai J., Adam G.* Learning phenomena in giant neurons of the snail.— *J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1974, vol. 47, p. 165—171.
 316. *Riccio D. C., Stikes E. R.* Persistent but modifiable retrograde amnesia produced by hypothermia.— *Physiol. and Behav.*, 1969, vol. 4, p. 649—652.
 317. *Riddell W. I.* Effect of electroconvulsive shock: permanent or temporary retrograde amnesia.— *J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1969, vol. 67, p. 140—143.
 318. *Ringham C. L.* Origin of nerve impulse in slowly adapting stretch receptors of crayfish.— *J. Neurophysiol.*, 1971, vol. 34, p. 773—784.

319. *Robins T.* Retrograde amnesia produced by localized electrical stimulation.— *Psychonom. Sci.*, 1968, vol. 12, p. 291—292.
320. *Robustelli F., Geller A., Jarvik M.* Combined action of two amnesic treatments.— *Commun. Behav. Biol. A*, 1969, vol. 4, pt 2, p. 221—230.
321. *Robustelli F., Jarvik M.* Retrograde amnesia from detention.— *Physiol. and Behav.*, 1968, vol. 3, p. 543—547.
322. *Routtenberg A., Kay K. E.* Effect of one electroconvulsive shock on rat behavior.— *J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1965, vol. 59, p. 285—288.
323. *Routtenberg A., Holtzman N.* Memory disruption by electrical stimulation of substantia nigra, pars compacta.— *Science*, 1973, vol. 181, p. 83—85.
324. *Rozsa K. S., Salanki J.* Single neurone response to tactile stimulation of the heart in the snail.— *J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1973, vol. 84, p. 267—279.
325. *Rush S., Driscoll D.* Current distribution in the brain from surface electrodes.— *Anesth. and Analg. Curr. Res.*, 1968, vol. 47, p. 719—723.
326. *Sara S. J.* Recovery from hypoxia and electroconvulsive shock-induced amnesia after a single exposure to training environment.— *Physiol. and Behav.*, 1973, vol. 10, p. 85—89.
327. *Sara S. J.* Delayed development of amnesic behavior after hypoxia.— *Physiol. and Behav.*, 1974, vol. 13, p. 693—696.
328. *Sawa M., Marayama N., Kaji S.* Intracellular potentials during electrically-induced seizures.— *EEG and Clin. Neurophysiol.*, 1963, vol. 15, p. 209—220.
329. *Sawa M., Kaji S., Usuki L.* Intracellular phenomena in electrically-induced seizures.— *EEG and Clin. Neurophysiol.*, 1965, vol. 19, p. 246—255.
330. *Schiller P. H., Chorover S. L.* Short-term amnesic effect of electroconvulsive shock in a one-trial maze learning paradigm.— *Neuropsychologia*, 1967, vol. 5, p. 155—163.
331. *Schneider A. M., Kapp W.* Neuronal seizure pattern and ECS-induced amnesia.— *Pap. 41st Annu. Meeting Eastern Psychol. Assoc.*, 1970.
332. *Schneider A. M., Kapp W., Aron C., Jarvik M.* Retroactive effect of transcorneal and transpinnate electroconvulsive shock on step-through latencies of mice and rats.— *J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1969, vol. 69, p. 506—509.
333. *Schneider A. M., Malter A., Advocat C.* Pretreatment effect of a single electroconvulsive shock and foot-shock plus electroconvulsive shock on step-down latencies of trained and untrained rats.— *J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1969, vol. 68, p. 627—630.
334. *Schneider A. M., Scherman W. B.* Amnesia: a function of the temporal relation of foot-shock to electroconvulsive shock.— *Science*, 1968, vol. 159, p. 219—221.
335. *Scoville W., Milner B.* Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesion.— *J. Neurol. Neurosurg. and Psychiat.*, 1957, vol. 20, p. 11—21.
336. *Shihkman P. G., Kaufman K. P.* Time course of retroactive effect of hippocampal stimulation on learning.— *Exp. Neurol.*, 1972, vol. 34, p. 476—483.
337. *Soumireu-Moural B., Cardo B.* Deep hypothermia in the mouse

- perturbations in cephalic electrical activity and approach learning.—*Physiol. and Behav.*, 1972, vol. 9, p. 183—190.
338. *Spivack K., Suboski M.* A confounding of conditioned suppression in passive avoidance electroconvulsive shock effect.—*Psychonom. Sci.*, 1967, vol. 9, p. 23—24.
 339. *Springer A., Miller R. R.* Retrieval failure induced by electroconvulsive shock: reversal with dissimilar training and recovery agents.—*Science*, 1972, vol. 117, p. 628—630.
 340. *Spratt R. L.* Retrograde amnesia in two strains of mice.—*Psychol. Rept.*, 1966, vol. 19, p. 1247—1250.
 341. *Stainbrook E. J., Löwenbach H.* The reorientation and maze behavior of the rat after noise-bright and ECS.—*J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1942, vol. 35, p. 293—299.
 342. *Stephens C. L.* Relative contribution of synaptic and nonsynaptic influences to response decrements in a post-synaptic neuron.—*J. Exp. Biol.*, 1973, vol. 59, p. 315—321.
 343. *Stephens C. L.* Progressive decrements in the activity of Aplysia neurones following repeated intracellular stimulation: implications for habituation.—*J. Exp. Biol.*, 1973, vol. 58, p. 411—423.
 344. *Still A. W.* The effect of electroconvulsive shock upon spontaneous alternation in rat.—*Physiol. and Behav.*, 1974, vol. 12, p. 301—304.
 345. *Stone C. P., Bakhtiarly A. B.* Effects of electroconvulsive shock on maze relearning in albino rats.—*J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1956, vol. 49, p. 318—320.
 346. *Strumwasser E. R.* The demonstration and manipulation of a circadian rhythm in a single neuron.— In: *Circadian Clocks*. Amsterdam: North-Holland Publ., 1965, p. 442—462.
 347. *Suboski M., Black M., Lütner J.* Long-and-short-term effect of electroconvulsive shock following one-trial discriminant avoidance conditioning.—*Neuropsychologia*, 1969, vol. 7, p. 349—356.
 348. *Tauc L.* Site of origin and propagation of spike in the giant neuron of Aplysia.—*J. Gen. Physiol.*, 1962, vol. 45, p. 1077—1099.
 349. *Tauc L.* Identification of active membrane areas in the giant neuron of Aplysia.—*J. Gen. Physiol.*, 1962, vol. 45, p. 1099—1115.
 350. *Tauc L.* Presynaptic inhibition in the abdominal ganglion of Aplysia.—*J. Physiol.*, 1965, vol. 181, p. 282—291.
 351. *Tauc L.* Transmission in invertebrate and vertebrate ganglia.—*Physiol. Revs.*, 1967, vol. 47, p. 3.
 352. *Tauc L., Epstein R.* Heterosynaptic facilitation as a distinct mechanism in Aplysia.—*Nature*, 1967, vol. 214, p. 724—725.
 353. *Tharp B. R.* EEG in transient global amnesia.—*EEG and Clin. Neurophysiol.*, 1969, vol. 26, p. 96—99.
 354. *Thompson T. N.* Classical conditioning in snails.—*J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1936, vol. 37, p. 467—473.
 355. *Tenen S. S.* Retrograde amnesia from electroconvulsive shock in a one-trial appetitive learning task.—*Science*, 1965, vol. 148, p. 1248—1250.
 356. *Thompson R.* The effect of intracranial stimulation on memory in cats.—*JCPP*, 1958, vol. 51, p. 421—422.
 357. *Tompson R. F., Spencer W. A.* Habituation: a model phenomenon for the study of neural substrates of behavior.—*Psychol. Rev.*, 1966, vol. 173, p. 16—43.

358. *Tulving E., Osler S.* Effectiveness of retrieval cues in memory for words.— *J. Exp. Psychol.*, 1968, vol. 77, p. 593—601.
359. *Uretsky E., McCleary R.* Effect of hippocampal isolation on retention.— *J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1969, vol. 68, p. 1—8.
360. *Vardaris R. M., Gaebelin C., Riccio D. C.* Retrograde amnesia from hypothermia-induced brain seizures.— *J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1973, vol. 1, p. 204—208.
361. *Vardaris R. M., Gehres L.* Brain seizure patterns and ESB-induced amnesia for passive avoidance.— *Physiol. and Behav.*, 1970, vol. 5, p. 1271—1275.
362. *Vardaris R. M., Schwartz K.* Retrograde amnesia for passive avoidance produced by stimulation of dorsal hippocampus.— *Physiol. and Behav.*, 1971, vol. 6, p. 131—135.
363. *Walker E. L.* Memory storage as a function of arousal and time.— *J. Verb. Learn. and Verb. Behav.*, 1963, vol. 2, p. 113—119.
364. *Weiskrantz L.* Experimental studies of amnesia.— In: *Amnesia*. London, 1966, p. 1—35.
365. *Weissman A.* Effect of electroconvulsive shock intensity and seizure pattern on retrograde amnesia in rats.— *J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1963, vol. 56, p. 806—810.
366. *Weissman A.* Drugs and retrograde amnesia.— *Intern. Rev. Neurobiol.*, 1967, vol. 10, p. 167—198.
367. *Wiener N.* ECS-induced impairment and enhancement of learned escape response.— *Physiol. and Behav.*, 1970, vol. 5, p. 971—974.
368. *Wilburn M. W., Kesner R. P.* Differential amnesic effects produced by electrical stimulation of the caudate nucleus and nonspecific thalamic systems.— *Exp. Neurol.*, 1972, vol. 34, p. 45—52.
369. *Wilgenburg H., Leeuwen A.* Pharmacological characterization of neurons in the visceral and parietal ganglion of *Helix pomatia*.— *Curr. Mod. Biol.*, 1971, vol. 3, p. 335—341.
370. *Williams G. J.* The effect of electroconvulsive shock on an instrumental conditioned emotional response («conflict»).— *J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1961, vol. 54, p. 633—637.
371. *Williams J. L.* Response contingency and effect of punishment changes in autonomic and skeletal responses.— *J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1969, vol. 68, p. 118—125.
372. *Willows A. O. D., Dorsett D. A., Hoyle G.* The neuronal basis of behavior in tritonia.— *Neurobiologia*, 1973, vol. 4, p. 207—234.
373. *Worchel P., Narcisso J. C.* The nature of memory decrement following electroconvulsive shock.— *J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1950, vol. 43, p. 325—328.
374. *Worrington E. K., Shallise T.* The selective impairment of auditory verbal short-term memory.— *Brain*, 1969, vol. 92, p. 885—896.
375. *Wyers E. J., Deadwyler S. A.* Duration and nature of retrograde amnesia produced by stimulation of caudate nucleus.— *Physiol. and Behav.*, 1971, vol. 6, p. 97—101.
376. *Wyers E. J., Peeke H. V. S., Welliston J. S., Herz M. J.* Retroactive impairment of passive avoidance learning by stimulation of the caudate nucleus.— *Exp. Neurol.*, 1968, vol. 22, p. 350—362.
377. *Young A. G., Day H. D.* Electroconvulsive shock effects following continuous and partial reinforcement training.— *Psychonom. Sci.*, 1970, vol. 21, p. 131—132.
378. *Zerbolio D. J.* Memory storage: the first post-trial hour.— *Psychonom. Sci.*, 1969, vol. 15, p. 57—58.

379. Zerbolio O. J. The proactive effect of electroconvulsive shock on memory storage: with and without convulsion.— *Communs Behav. Biol. B*, 1969, vol. 4, p. 4—7.
380. Zieglgänsberger B., Puil E. A. Tetrodotoxin interference of CNS excitation by glutamic acid.— *Nature*, 1972, vol. 239, p. 204—205.
381. Zinkin S., Miller A. Recovery of memory after amnesia induced by electroconvulsive shock.— *Science*, 1972, vol. 155, p. 102—104.
382. Zornetzer S. F., Chronister R. B. Neuroanatomic localization of memory disruption: relationship between brain structure and learning task.— *Physiol. and Behav.*, 1973, vol. 10, p. 747—750.
383. Zornetzer S. F., Chronister R. B., Rose B. The hippocampus and retrograde amnesia: localization of some positive and negative memory disruptive sites.— *Behav. Biol.*, 1973, vol. 8, p. 507—518.
384. Zornetzer S. F., Hamrich M., Boast C. Neuroanatomic localization and memory processing in mice: the role of the dentate gyrus of hippocampus.— *Physiol. and Behav.*, 1974, vol. 13, p. 569—575.
385. Zornetzer S. F., McGaugh J. L. Effects of electroconvulsive shock upon inhibiting avoidance. The persistence and stability of amnesia.— *Communs Behav. Biol. B*, 1969, vol. 3, p. 173—180.
386. Zornetzer S. F., McGaugh J. L. Effects of frontal brain electroconvulsive shock activity and memory in rats: relationship to ECS-produced retrograde amnesia.— *Neurobiologia*, 1970, vol. 1, p. 379—394.
387. Zornetzer S. F., McGaugh J. L. Retrograde amnesia and brain seizures in mice.— *Physiol. and Behav.*, 1971, vol. 7, p. 401—408.
388. Zornetzer S. F., McGaugh J. L. Retrograde amnesia and brain seizures in mice: a further analysis.— *Physiol. and Behav.*, 1971, vol. 7, p. 841—846.
389. Zornetzer S. F., McGaugh J. L. Electrophysiological correlates of frontal cortex-induced retrograde amnesia in rats.— *Physiol. and Behav.*, 1972, vol. 8, p. 233—238.
390. Zubin J., Barrera S. E. Effect of electroconvulsive shock therapy on memory.— *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1941, vol. 48, p. 596—597.

УКАЗАТЕЛЬ ТЕРМИНОВ

Амнестический агент — химическое, электрическое или механическое воздействие, применение которого до или после «обучения» вызывает нарушение памяти в форме антероградной или ретроградной амнезии.

Амнестический градиент — соотношение между силой амнестического агента и временем, прошедшим после обучения, при котором все еще возникает ретроградная амнезия.

Амнестический интервал — время после обучения, в течение которого применение амнестического агента вызывает нарушение памяти в форме ретроградной амнезии.

Возбуждающий постсинаптический потенциал (ВПСП) — деполаризационное смещение уровня мембранного потенциала нейрона, возникающее в результате активации возбуждающего синаптического контакта.

Возбуждающий постсинаптический потенциал, простой (простой ВПСП) — возбуждающий постсинаптический потенциал, вызванный активностью одного синаптического входа.

Возбуждающий постсинаптический потенциал, сложный (сложный ВПСП) — возбуждающий постсинаптический потенциал, возникновение которого связано с активацией нескольких возбуждающих входов нейрона.

Глобальный электрошок — электрошок, действие которого затрагивает все элементы ЦНС, включенные в данный препарат виноградной улитки. Применяется через электроды, помещенные на церебро-висцеральных коннективах.

✓ **Долговременная память** — стабильное состояние энграммы, обеспечивающее ее сохранение в течение длительного времени, соизмеримого с продолжительностью жизни.

✓ **Консолидация** — гипотетический процесс, переводящий след памяти из кратковременного хранения в долговременное.

✓ **Кратковременная память** — активное состояние энграммы, готовой к воспроизведению.

✓ **Локальный электрошок** — электрошок, влияющий на активность определенных нейронов.

Мембранный потенциал (МП) — уровень поляризации, постоянно удерживаемый нейроном в состоянии покоя.

Метод «напоминания» (reminder) — специальный способ восстановления следа памяти, депрессированного действием амнестического агента. Он заключается в предъявлении «напоминания» — стимула, похожего на использовавшийся во время обучения до применения электрошока или другого воздействия.

Метод «ознакомления» (familiarization) — специальный способ восстановления следа памяти, депрессированного амнестическим агентом. Он заключается в предварительном знакомстве животного с экспериментальной камерой и проводится до обучения. Эффективность фамилиаризации зависит от времени «ознакомления» с камерой.

Микроспайки — миниатюрные компоненты, на которые распадается потенциал действия после применения электрошока. Микроспайки характеризуются амплитудой от 3 до 60 мВ, определенной глубиной следовой гиперполяризации, скоростью развития во времени. Они способны к дальнейшему дроблению.

Отрицательное подкрепление — стимул, используемый для обучения поведению пассивного и активного избегания. Отрицательное подкрепление вызывает болевое или неприятное ощущение. В качестве отрицательного подкрепления применяются электрический ток, химические вещества и физические воздействия.

Память — свойство центральной нервной системы человека и животных фиксировать, хранить и воспроизводить информацию.

Пейсмекерные осцилляции, пейсмекерные потенциалы — деполяризационные колебания мембранного потенциала нейрона, обусловленные работой эндогенного механизма.

Персеверация — продолжение нервных процессов, обеспечивающих обучение определенного вида, после его завершения.

Потенциал действия (ПД) — быстрая деполяризация мембраны нейрона, вызванная повышением проводимости для определенных катионов.

Проактивный эффект электрошока — действие электрошока или любого другого амнестического агента, предъявленного перед тренировкой, на «обучение».

Распад потенциала действия, расщепление потенциала действия, диссоциация потенциала действия — образование из исходного потенциала действия двух или нескольких микроспайков, отличающихся по амплитуде от основного ПД.

Реверберация — явление многократного прохождения нервной импульсной активности по одному и тому же пути через одни и те же синаптические контакты.

Реминисценция — постепенное ослабление процесса персеверации.

Ретроградная амнезия — нарушение памяти после применения сверхсильных агентов, связанное с временной депрессией энграммы и нарушением воспроизведения. Ретроградную амнезию вызывают химические, механические и электрические стимулы.

Тормозный постсинаптический потенциал (ТПСП) — гиперполяризационное смещение мембранного потенциала нейрона, вызванное активацией тормозных синапсов.

Транскорнеальный электрошок — электрошок, примененный через электроды, помещенные на роговице глаза.

Транскортикальный электрошок — электрошок, примененный через электроды, помещенные на толстой оболочке мозга.

Транскраниальный электрошок — электрошок, наносимый через электроды, закрепленные на кости черепа.

Транспинеальный электрошок — электрошок, предъявленный через электрод, прикрепленный к мочке уха.

Энграмма — сформированный след памяти.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	3
Глава I	
Исследование процессов памяти на уровне поведения методом экспериментальной ретроградной амнезии	5
1.1. Гипотеза консолидации следа памяти	5
1.2. Амнестическое действие электрошока	9
1.3. Определение амнестического градиента	26
Глава II	
Восстановление следа памяти	35
Глава III	
Электрофизиологические методы в исследовании механизмов ретроградной амнезии	55
3.1. Электрофизиологические показатели и ретроградная амнезия	55
3.2. Роль структур мозга в процессах памяти	58
Глава IV	
Нейронные механизмы ретроградной амнезии	74
4.1. Ретроградная амнезия у интактных моллюсков	76
4.2. Влияние глобального электрошока на электрическую активность и пластичность нейронов	87
4.3. Нейронные механизмы действия электрошока	108
Заключение	139
Литература	141
Указатель терминов	162

ТАТЬЯНА НИКОЛАЕВНА ГРЕЧЕНКО
НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ
МЕХАНИЗМЫ
ПАМЯТИ

Утверждено к печати

Институтом психологии АН СССР

Редактор *Л. Г. Родионова*

Художник *С. Б. Генкина*

Художественный редактор *И. В. Разина*

Технический редактор *В. И. Зудина*

Корректор *К. П. Лосева*

ИБ № 15490

Сдано в набор 13.08.79.

Подписано к печати 13.11.79.

Т-18951. Формат 84×108¹/₃₂.

Бумага типографская № 1.

Гарнитура обыкновенная.

Печать высокая.

Усл. печ. л. 8,82. Уч.-изд. л. 9,5.

Тираж 3300 экз. Тип. зак. 2248.

Цена 95 коп.

Издательство «Наука»

117864 ГСП-7, Москва, В-485,

Профсоюзная ул., 90

2-я типография издательства «Наука»

121099, Москва, Г-99, Шубинский пер., 10

В ИЗДАТЕЛЬСТВЕ «НАУКА» ГОТОВЯТСЯ К ПЕЧАТИ:

Азарашвили А. А.

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМОВ ПАМЯТИ С ПОМОЩЬЮ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ. 15 л. 2 р. 30 к.

На основе собственных и литературных данных показано, что разнообразные фармакологические вещества способны действовать на память по трем типам. Разбираются механизмы мозга, благодаря которым вещество оказывает тот или иной тип действия. Особое внимание уделено процессу возникновения диссоциированных состояний, механизму диссоциированного облучения. Изложены современные представления о механизмах кратковременной и долговременной памяти.

Книга рассчитана на физиологов, фармакологов, психологов, клиницистов.

Громова Е. А.

ЭМОЦИОНАЛЬНАЯ ПАМЯТЬ И ЕЕ МЕХАНИЗМЫ. 13 л. 2 р.

В монографии приведены новейшие данные по нейрофизиологическим и нейрохимическим основам эмоциональной памяти. Рассмотрена роль моноаминергических систем мозга в механизмах памяти, эмоций и внимания. Показано значение эмоциональной памяти в сложных формах поведения животных и человека в норме и патологии. Дано экспериментальное обоснование возможности направленных влияний на эмоциональную память через обмен биогенных аминов.

Книга представляет интерес для широкого круга специалистов: физиологов, психологов, биохимиков и клиницистов.

В МАГАЗИНАХ «АКАДЕМКНИГА» ИМЕЕТСЯ В ПРОДАЖЕ:

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В НЕЙРОФИЗИОЛОГИИ. 1977.
332 с., 3 вкл. 3 р. 48 к.

В сборник включены работы ряда выдающихся отечественных и зарубежных ученых. Статьи посвящены изучению физиологии центральной нервной системы, резервных возможностей мозга, эволюции мозга и его мембран, органов чувств, двигательной функции, изучению поведения, роли гипоталамуса и репродуктивной функции организма и другим вопросам.

Книга представит большой интерес для широкого круга биологов и врачей.

Заказы просим направлять по одному из перечисленных адресов магазинов «Книга — почтой» «Академкнига»:

480091 Алма-Ата, 91, ул. Фурманова, 91/97; 370005 Баку, 5, ул. Джапаридзе, 13; 734001 Душанбе, проспект Ленина, 95; 252030 Киев, ул. Пирогова, 4; 443002 Куйбышев, проспект Ленина, 2; 197110 Ленинград, П-110, Петрозаводская ул., 7; 220012 Минск, Ленинский проспект, 72; 117192 Москва, В-192, Мичуринский проспект, 12; 630090 Новосибирск, 90, Академгородок, Морской проспект, 22; 620000 Свердловск, ул. Мамина-Сибиряка, 137; 700187 Ташкент, ул. Дружбы народов, 6; 450059 Уфа, 59, ул. Р. Зорге, 10; 720001 Фрунзе, бульвар Дзержинского, 42; 310003 Харьков, Уфимский пер., 4/6.

95 коп.