

Российская Академия Наук  
Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И.М. Сеченова.

*На правах рукописи*

ФИЛАТОВА  
Елена Владимировна

НЕЙРОННАЯ АКТИВНОСТЬ СКОРЛУПЫ МОЗГА ОБЕЗЬЯНЫ, ОБУЧЕННОЙ  
ОПЕРАНТНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ.

03.00.13 – физиология человека и животных

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук

Санкт-Петербург  
2006

Работа выполнена в лаборатории интегративных функций мозга (заведующий-профессор доктор медицинских наук Б.Ф. Толкунов) института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН.

**Научный руководитель:**

Доктор медицинских наук, профессор Б.Ф.Толкунов

**Официальные оппоненты:**

Доктор биологических наук, профессор М.Н. Цицерошин

Доктор медицинских наук, профессор А.Ф.Якимовский

**Ведущее учреждение:**

Институт физиологии им.И.П.Павлова РАН

Защита состоится 16 января 2007 года в 11 часов на заседании диссертационного совета Д 002.127.01 при институте эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, по адресу:

194223 Санкт-Петербург, пр. М.Тореза, д. 44, конференц-зал.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН.

Автореферат разослан\_\_ декабря 2007г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор биологических наук

М.Н.Маслова

## **Общая характеристика работы.**

### **Актуальность проблемы.**

Исследование нейрофизиологических особенностей различных структур мозга, в частности структур входящих в состав базальных ганглиев представляет несомненный интерес. Это связано с ключевой ролью стриатума и связанных с ним структур в формировании и выполнении нормальных форм поведения (Толкунов 1978, Шуваев 2001, Graybiel 1995). Нарушения в работе базальных ганглиев приводят к, необратимым в первую очередь, двигательным патологиям (обзор: Якимовский 2006). В связи с этим, сложились представления об экстрапирамидной системе и первостепенной роли стриатума именно в двигательной сфере. Современные представления о базальных ганглиях базируются на морфологических исследованиях, с одной стороны, формирующих представления о базальных ганглиях, как системе открытых и закрытых функционально сегрегированных петель, замкнутых на различные отделы коры и связывающие миндалевидное тело, черное вещество, бледный шар и ядра таламуса со стриатумом. С другой стороны, перекрывающиеся проекции практически из всех зон коры создают возможности широчайшей интеграции на уровне стриатума. (Parent & Nazrati 1995, Nambu et al 2002).

Исследования нейронной активности стриатума в разнообразных экспериментах обнаруживают участие данной структуры помимо двигательной сферы в эмоциональных и когнитивных аспектах поведения. Эксперименты показывают корреляции нейронной активности стриатума с поведением, связанным с оценкой подкрепления, с памятью, с обучением новым формам поведения (обзор: Packard et al. 2002). Также показано изменение ответов клеток в зависимости от условий опыта, степени обученности животного (Jog et al. 1999). По-видимому, это связано с различными методическими подходами и моделями экспериментов с одной стороны и широким спектром активности исследуемых нейронов с другой. В связи с этим при исследовании нейронной активности стриатума представляется целесообразным использовать поведенческую программу, включающую в себя этапы, связанные с различными аспектами поведения. Таким требованиям отвечает цепной бимануальный инструментальный рефлекс альтернативного пространственного выбора, поскольку при этом животное

осуществляет целостный поведенческий акт, состоящий из последовательной цепи разнородных этапов. Исследования нейронной активности скорлупы обезьяны, выполняющей последовательные этапы такой поведенческой программы, показали, что нейроны скорлупы вовлекаются в организацию как сенсорно-когнитивных, так и моторных этапов поведения, при этом одни и те же клетки могут входить в состав нейронных мозаик разных конфигураций, соответствующих разным моментам поведения (Толкунов с соавт. 1998). Последующие эксперименты с использованием той же поведенческой модели показали, что число реагирующих нейронов от этапа к этапу меняется незначительно. Меняется состав реактивных клеток. При этом на каждом этапе он формируется преимущественно из числа клеток активных на предыдущем этапе (Толкунов с соавт. 2002). Использование подобной поведенческой программы позволяет исследовать как специфические клеточные реакции, связанные с конкретным действием животного, так и неспецифические, охватывающие разнородные действия животного. В связи с этим встает вопрос о роли различного типа клеточной активности в механизмах формирования мозаик реагирования.

Многочисленные работы указывают на наличие в стриатуме 2х типов функционально специализированных нейронов, которые преимущественно участвуют в тех или иных формах поведения (Alexander & DeLong. 1985, Kimura et al. 1984). Нейроны с низкой частотой фоновой активности (1-2имп/с) первого типа относят к проекционным нейронам, составляющим около 95% нейронов стриатума, а клетки с более высокой частотой (3-10имп/с) второго типа относят к холинэргическим интернейронам. Активность первого типа клеток связывают с подготовкой и исполнением движения различных частей тела и глаз, при ориентировочных реакциях и подкреплении (DeLong 1972). В активности клеток второго типа такие реакции не наблюдаются, в то время как в процессе обучения эти клетки приобретают способность к координированным реакциям на условный сигнал (обзор: Apicella 2002). Несмотря на выделение функциональных классов нейронов, исследователи показывают наличие в скорлупе клеток, одинаково реагирующих в различных условиях эксперимента и отвечающих более чем на одном этапе поведенческой программы (Kimura et al. 1992, Inase et al. 1997). Кроме того, в связи с наличием различных реакций у клеток одного типа, исследователи вынуждены выделять разнообразные подтипы участвующие в тех или иных формах

поведения (Yamada et al 2004). Таким образом, вовлечение нейронов в формирование поведенческого ответа не однозначно зависит от их принадлежности к тому или иному типу. В экспериментах, где не было специального отбора того или иного типа клеток, было показано, что в ходе выполнения обезьяной последовательно разнородных этапов поведенческой программы при переходе от одного этапа к другому преимущественно вовлекаются одни и те же клетки (Толкунов с соавт. 2002). Это позволяет предположить, что если бы за выполнение разного рода деятельности отвечали бы разные типы клеток, то на последовательных этапах активировались бы разные клетки. В связи с этим возникает вопрос, каким образом достигается специфичность выполнения разнообразных поведенческих моментов.

### **Цель работы.**

Исследовать характер нейронной активности скорлупы мозга обезьяны, обученной выполнению многокомпонентной поведенческой программы и выявить особенности специализированных и неспециализированных нейронных реакций.

### **Задачи работы.**

1. Исследовать характер реагирования нейронов скорлупы. Определить типы клеточных реакций и наличие специфического участия разных типов клеток.
2. На основе сравнения импульсной активности, зарегистрированной во время выполнения животным правостороннего и левостороннего задания выявить роль различных типов реагирования в дифференцировке задачи.
3. Выяснить, находит ли отражение в нейронной активности целостность выполняемого поведения.

### **Научная новизна результатов исследования.**

Обнаружены функционально специализированные реакции, присутствующие у большинства исследованных нейронов, относимых к различным функциональным типам.

К таким реакциям относятся тонические и фазические реакции, играющие различную роль в формировании нейронного ответа.

Показанная в данной работе роль тонических реакций, присущих большинству клеток скорлупы, в формировании блоков, входящих в состав целостного акта позволяет по-новому взглянуть на вопрос о функциональной специализации клеток. Блоки нейронной активности формируются в связи с близлежащими целями, промежуточными по отношению ко всей задаче и охватывают не просто набор движений, а именно целенаправленные действия входящие в состав целостного акта.

#### **Основные положения, выносимые на защиту.**

1. Количество вовлекаемых нейронов скорлупы не отражает специфику этапов выполняемой программы. Оба типа, выделенных по частоте фоновой активности нейронов, активны на всех этапах программы.
2. Все обнаруженные типы реакций присутствуют как у высокочастотных, так и у низкочастотных нейронов. Реакции различного типа: возбуждающие, тормозные, фазические, тонические, дифференцирующие и недифференцирующие, контра и ипсилатеральные обладают спецификой в отношении различных периодов поведенческой программы.
3. С поведенческими аспектами программы наиболее тесно коррелирует дифференцирующая активность клеток, в особенности, их тоническая часть и, в еще большей мере, контралатеральные тонические реакции.
4. Установлено, что тонические реакции группируются в отдельные блоки, приуроченные к ключевым моментам поведения, связанным с достижением промежуточных целей в рамках общей задачи.

#### **Теоретическая и практическая значимость работы.**

Подробное исследование специализированных реакций нейронов скорлупы позволило приблизиться к пониманию нейрофизиологических механизмов, лежащих в основе осуществления целостного поведения, состоящего из отдельных действий. Результаты работы показали приоритетную роль способа вовлечения клеточных элементов в формирование нейронного ответа над типом участвующих клеток.

### **Апробация работы.**

Основные материалы диссертации были доложены и обсуждены VIII Международном симпозиуме «Базальные ганглии и поведение в норме и патологии» (Санкт Петербург 2002), XIX Съезд Физиологического общества им. И.П.Павлова (Екатеринбург 2004), на I Съезде физиологов СНГ (Дагомыс, 2005), XIII международное совещание и VI школа по эволюционной физиологии (Санкт-Петербург 2006), на второй международной конференции по когнитивной науке (Санкт-Петербург 2006). По материалам диссертации опубликовано 7 научных статей в рецензируемых журналах и 7 тезисов докладов на российских конференциях.

### **Структура диссертации.**

Диссертация изложена на 130 страницах и состоит из введения, трех глав (обзора литературы, материалов и метода исследования, результатов и обсуждения), выводов, списка литературы (включает 203 источника). Диссертация иллюстрирована 27 рисунками и 1 таблицей.

### **Материалы и метод.**

Работа выполнена на двух самцах обезьян (*Macaca nemestrina* и *Macaca mulatta*). В процессе эксперимента обезьяна находилась в приматологическом кресле. Поведенческая программа представляла собой цепной инструментальный рефлекс пространственного альтернативного выбора, состоящий из ряда последовательных действий и операций. После предупреждающего сигнала и паузы открывался экран, закрывающий доступ к рычагам и обезьяна выполняла поведенческое задание, в случае успешного выполнения которого получала пищевое подкрепление. Для сопоставления выполняемых действий и параллельно регистрируемой активности нейронов использовали следующие отметки. Начало предупреждающего сигнала, открытие экрана, момент, когда обезьяна нажимала обеими руками на два рычага, появление условного сигнала, который включался автоматически после паузы в 300 мс, снятие одной из рук с рычага, момент прикосновения пальцев этой руки к рычажкам включения кормушки, включение кормушки. По этим меткам выделяли 15 этапов выполнения поведенческой программы. 1. Ответ на предупреждающий сигнал; 2. Ожидание

пускового сигнала; 3. Ответ на пусковой сигнал (открытие экрана); 4. Начало движения двух рук к рычагам; 5. Захват и нажатие двух рычагов; 6. Ожидание условного сигнала (УС), который появляется через 300 мс после того, как оба рычага нажаты. 7. Реакция на УС (загорание лампочки слева или справа). 8. Принятие решения и инициация движения; 9. Снятие выбранной руки с рычага и начало ее движения к манипулятору включения кормушки при одновременном удержании другого рычага; 10. Конец движения выбранной руки; 11. Включение пальцами этой руки манипулятора, управляющего кормушкой; 12. Щелчок автомата подкрепления; 13. Ожидание появления подкрепления (хлебный шарик); 14. Захват пищи и перемещение ее ко рту; 15. Поедание приманки.

Когда животное было обучено выполнять поведенческую программу, под кетаминным наркозом производили хирургическую операцию по вживлению микроэлектродной системы. Координаты введения направляющей в 1 серии эксперимента – правая скорлупа (А 16,5; L 8; Н 4,5-8), во 2 серии – левая скорлупа (А 16,5; L 8; Н 5-7,5), в 3 серии – левая скорлупа (А 15,5; L 8; Н 6,5-8.) (атлас Sneider S. A. and Lie J. C. 1961).

Микроэлектродная система состояла из микроманипулятора, посредством которого независимо перемещались семь платиноиридиевых заточенных микроэлектродов в кварцевой изоляции ( $d=60\text{мкм}$ ) и направляющей, представляющей из себя гребенку склеенных микрокапилляров в каждом из которых располагается микроэлектрод (Орлов А.А. и др. 1989; Калмыков И.Ф., Орлов А.А. 1994).

Через миниатюрный предусилитель сигналы подавались на входы усилителей и через восьмиканальный АЦП фирмы “Юпитер” (время преобразования 125 мс) накапливались *on line* в памяти компьютера. Амплитудная дискриминация нейронной активности и запись проводилась под контролем осциллографа. В анализ нейронной активности вошли только правильные реализации программы, при которых животное получало подкрепление. Отдельно рассматривалась нейронная активность, зарегистрированная во время выполнения лево и право - стороннего рефлексов. Анализ нейронной активности проводился путем построения релятивных гистограмм (Толкунов Б.Ф. 1997.). Для каждой группы клеток производилась запись импульсной активности в течение 30-40 предъявлений экспериментальной программы. Перед каждой программой регистрировалась фоновая активность нейронов. Реакцией считалось статистически



значимое ( $P < 0,05$ ) повышение или снижение частоты импульсной активности клетки по сравнению с фоновой по t-критерию Стьюдента. Отклонения в большую сторону классифицировались как возбуждательные реакции, в меньшую как тормозные. Были выделены два типа реакций - фазический и тонический. Первый, когда реакция клетки ограничена пределами одного этапа программы, второй, когда активность охватывает два и более этапов подряд.

Реакции каждой клетки сравнивались при право- и лево - стороннем задании на каждом этапе поведенческой программы отдельно. Если клетка, на конкретном этапе, одинаково реагировала при правых и левых реализациях то такая реакция считалась недифференцирующей. Дифференцирующей на этапе, считалась реакция, когда клетка при правых и левых реализациях реагировала различным образом, сюда входили случаи, когда реакция наблюдалась только при реализациях на одну сторону или когда они носили разный характер (возбуждение и торможение). Если при сравнении левых и правых реализаций частота импульсной активности на отдельном этапе была выше, когда сторона подкрепления была противоположной исследуемому полушарию, то такое превышение считалось контралатеральным, в противном случае - ипсилатеральным. С целью сравнения активности клеток, отличающихся по своим базовым параметрам были выделены две группы клеток: высоко и низкочастотные нейроны. Критериями отбора служили принятые в литературе признаки, присущие TANs (тонически активным нейронам) и PANs (фазически активным нейронам). (Alexander GE & DeLong MR 1985, Kimura M, et al 1984, 1990, Wilson CJ 1993). Основным критерием отбора являлась частота фоновой активности. К низкочастотным нейронам относили клетки с частотой ниже 3имп/сек, к высокочастотным – от 3имп/сек и выше. Дополнительными критериями служили интервальные гистограммы.

### **Результаты и обсуждение.**

Была зарегистрирована активность 148 нейронов в трех областях скорлупы. Из них - в одной области правого полушария- 36нейронов (группа А) и в двух областях левого полушария - 53нейрона (группа В) и 59нейронов (группа С) .

Средняя частота импульсной фоновой активности зарегистрированных нейронов скорлупы варьировала в диапазоне от 0,1 имп/с до 25 имп/с. В каждой группе клеток,

зарегистрированных в трех зонах скорлупы двух полушарий присутствуют как высоко так и низкочастотные клетки. В целом, из 148 нейронов 51 клетка обладала низкой частотой фоновой активности (до 3имп/сек) и 97 – высокой (выше 3имп/сек).

Для анализа динамики изменения нейронной активности по этапам поведенческой программы использовали релятивные постстимульные гистограммы. Эти гистограммы строятся в относительных единицах времени, обусловленных реальной длительностью выполнения животным последовательных действий.

Анализ релятивных гистограмм показал, что клетки проявляют как тормозные, так и возбуждающие реакции, причем на одном и том же этапе программы одни клетки возбуждаются, а другие тормозятся. Также наблюдаются отличия в активности одних и тех же клеток при правых и левых реализациях (дифференцирующие и недифференцирующие реакции). Кроме того, наблюдаемые достоверные реакции присутствуют как на отдельных этапах поведения, так и продолжаются в течение нескольких последовательных этапов (фазические и тонические реакции). Анализ динамики изменения от этапа к этапу числа активных нейронов показал, что активные клетки присутствуют на всех этапах поведенческой программы. При этом реактивность клеток скорлупы к отдельным этапам программы мало отличается на всем ее протяжении (рис.1).

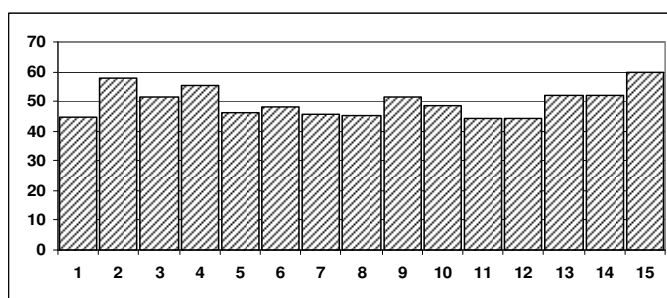


Рис.1. Общая динамика распределения числа реактивных нейронов по этапам поведенческой программы. Среднее по трем экспериментальным сериям (148 нейронов). По оси ординат - процент реактивных клеток на каждом этапе программы от числа зарегистрированных. По оси абсцисс – этапы программы.

Средний уровень численности отвечающих на поведенческих этапах клеток в разных зонах регистрации колеблется около половины от числа зарегистрированных нейронов. При сравнении числа реакций при правых и левых реализациях, при незначительных отличиях в численности реакций, обнаруживается корреляция для всех трех исследованных зон в динамике колебаний численности реакций при правых и левых реализациях от этапа к этапу (коэффициент корреляции  $-0.6$  в 1 и второй группах  $-0.6$ , в третьей  $-0.9$ ).

Проведенный анализ показал, что как низко, так и высокочастотные нейроны участвуют во всех этапах поведенческой программы, причем в сравнимых процентных соотношениях по отношению к их числу.

Высокий уровень числа активных клеток на всех этапах программы, по-видимому, свидетельствует об участии исследуемой структуры во всех моментах поведения.

Наличие ответов у обоих типов клеток на разнородных этапах, связанных как с целенаправленным движением, так и с появлением условного сигнала или получением подкрепления указывает на то, что любой момент поведения требует участия всех клеточных элементов. Отсутствие значимых отличий в численности активных клеток по этапам программы дает возможность предположить, что при очевидном участии структуры в исследуемом поведении, реактивность как таковая, не отражает специфичности этого участия в тех или иных моментах поведения. В связи с этим был проведен более детальный анализ активности нейронов, с учетом наблюдаемых различных типов реакций.

Обнаружено, что все типы наблюдаемых изменений клеточной активности присутствовали как у низко - так и у высокочастотных фоновых активных нейронов, причем во всех трех зонах регистрации в сравнимых количественных соотношениях.

Исследование динамики изменения по этапам программы возбуждающих и тормозных реакций показало, что на всех этапах программы встречаются оба типа ответов, при этом возбуждающих реакций значительно больше, чем тормозных. Динамика тормозных и возбуждающих реакций различна в трех разных точках регистрации. Сравнение тормозных и возбуждающих реакций при правых и левых реализациях выявляет более дифференцированное отношение к задаче, чем картина реактивности. Обнаруживается отличие в числе тех или иных реакций после появления условного сигнала. При этом

среди возбуждающих реакций правого полушария преобладание имеют ответы, наблюдаемые при левых реализациях, а среди тормозных – при правых реализациях.

Сравнение динамики тонических и фазических реакций во всех трех точках регистрации показал, что процент тонических реакций на всех этапах поведенческой программы в трех зонах регистрации выше, чем фазических. Динамика численности тонических и фазических реакций по этапам программы не одинакова.

Для двух исследованных групп клеток наблюдается повышение числа фазических реакций в начале и в конце программы и некоторое понижение в средней части, связанной непосредственно с выполнением задачи. В третьей группе клеток помимо начала и конца программы наблюдается повышение числа фазических реакций также на этапах связанных с принятием решения и движением руки. Тонические же реакции распространены по этапам программы более равномерно. При этом в их динамике наблюдаются три волны, причем это отмечается для всех исследованных зон. Таким образом, тонические и фазические реакции, очевидно, играют различную роль в вовлечении клеток скорлупы в формирование эфферентного потока, при этом тонический тип реагирования является преобладающим в количественном отношении.

Соотношение числа дифференцирующих и недифференцирующих реакций показывает преобладание численности недифференцирующих реакций в первой части программы и обратное соотношение во втором периоде. После предъявления условного сигнала наблюдается рост дифференцирующих реакций на определенных этапах (рис.2).

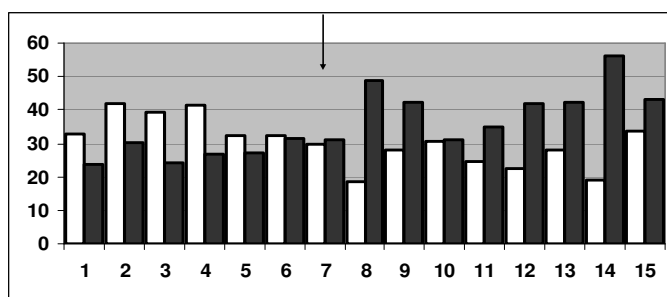


Рис.2. Соотношение недифференцирующих (левые столбики) и дифференцирующих (правые столбики) реакций. Среднее по трем экспериментальным сериям (148 нейронов). По оси ординат - процент клеток с данным типом реакции на каждом этапе программы. По оси абсцисс – этапы программы. Стрелкой обозначен момент предъявления условного сигнала.

Необходимо отметить два типа дифференцирующей активности на поведенческих этапах: есть реакция – нет реакции и наличие реакций разного знака при правых и левых заданиях. Причем последних было значительно меньше. Такого рода реакции во всех трех зонах отведения наблюдались исключительно во второй части программы (рис.3).

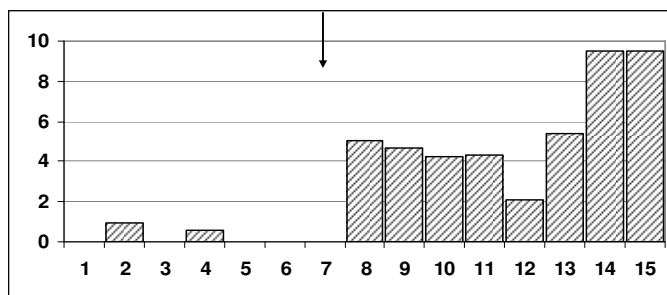


Рис. 3. Динамика дифференцирующих реакций разного знака (реакция возбуждения при левостороннем рефлексе и торможения при правостороннем и наоборот). Среднее по трем экспериментальным сериям (148 нейронов). По оси ординат - процент клеток с данным типом реакции на каждом этапе программы. По оси абсцисс – этапы программы. Стрелкой обозначен момент предъявления условного сигнала.

Отдельно проведено сравнение активности низко и высокочастотных нейронов по признаку дифференцирования стороны подкрепления. Оказалось, что количество дифференцирующих реакций в обеих клеточных популяциях не отличается на всех этапах программы. Напротив, число недифференцирующих реакций для группы нейронов с высокой фоновой частотой, начиная с 7 этапа, значительно превышает количество таких реакций для группы низкочастотных нейронов с высокой степенью достоверности ( $P < 0,008$ ) по критерию Вилкоксона. Можно предположить, что механизмы выполнения поведенческой программы связаны с двумя процессами, протекающими одновременно с участием одних и тех же нервных элементах скорлупы. Один из них связан с закрепленной в памяти последовательностью сложных оперантных навыков и к этому, по-видимому, имеет непосредственное отношение недифференцирующая активность нейронов скорлупы, которая в большей степени связана с морфологическими особенностями структуры. В отличие от этого дифференцирующая активность связана с пространственной ориентировкой по поводу

условного сигнала, которая формирует направление текущей деятельности. Таким образом, в мозаики реагирования, связанные с текущей задачей вовлекаются все типы клеток, как низко, так и высокочастотные, но после 7 этапа среди высокочастотных сохраняется значительный процент клеток проявляющих недифференцирующие реакции, а реакции низкочастотных клеток становятся преимущественно дифференцирующими. Это согласуется с представлениями о том, что к низкочастотным нейронам относятся проекционные клетки, активность которых связывают с подготовкой и выполнением движений (Kimura et al. 1990, Kimura et al. 1996), в отличие от высокочастотных нейронов, активность которых связывают с когнитивными процессами, таким как обучение и оценка подкрепления (Apicella 2002, Yamada et al. 2004, Aosaki et al. 1994).

В связи с наблюдаемыми отличиями в динамике тонических и фазических реакций, был проведен анализ исследования дифференцирующей правую и левую сторону отдельно тонической и отдельно фазической активности. Этот анализ показал, что динамика тонических и фазических дифференцирующих реакций достоверно отличается во всех трех изученных группах клеток по критерию Вилкоксона с уровнем значимости для всех групп нейронов (А - 0.023, В - 0.015, С - 0.0015). При этом достоверные отличия между фазическими и тоническими реакциями отсутствуют до появления условного сигнала и имеют место после него с высокой степенью достоверности для всех трех групп ( $P < 0.008$ ;  $P < 0.008$ ;  $P < 0.007$ ). Для сравнения по критерию Манна-Уитни было выделено два периода. Первый период объединяет цепь действий направленных на вызов левого или правого условного сигнала (1-6 этапы); второй период связан с действиями по поводу конкретного условного сигнала (7-15 этапы). Обнаружены достоверные отличия тонических реакций для всего массива выделенных по этому признаку клеток, в отличие от фазических (рис.4), где этого не наблюдается.

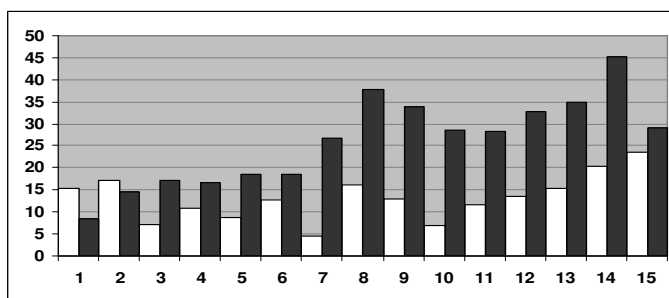


Рис.4. Соотношение фазических (левые столбики) и тонических (правые столбики) дифференцирующих реакций. По оси ординат - процент клеток с данным типом реакции на каждом этапе программы. Среднее по трем экспериментальным сериям (148 нейронов). По оси абсцисс – этапы программы.

Разделение нейронов с тоническим характером реагирования по признаку контра- и ипсилатеральности условного сигнала показало для контралатеральных реакций, в отличие от ипсилатеральных во всех трех случаях высоко достоверные различия между периодами до и после появления условного сигнала (этап7) (для группы А -0.001, В-0.017, С-0,005-уровень значимости по Манну-Уитни). Вместе с тем, общее соотношение контра- и ипсилатеральности реагирования нейронов всех зон отведения демонстрирует выраженное преобладание контралатеральности начиная с 7этапа программы с уровнем значимости 0,008 по критерию Вилкоксона.

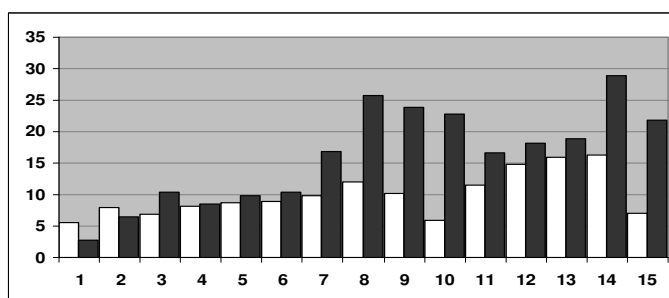


Рис.5 . Соотношение тонических ипсилаторальных (левые столбики) и тонических контралатеральных (правые столбики) дифференцирующих реакций. По оси ординат - процент клеток с данным типом реакции на каждом этапе программы. Среднее по трем экспериментальным сериям (148 нейронов). По оси абсцисс – этапы программы.

Для трех исследованных зон скорлупы обнаружены черты сходства в свойствах нейронных ответов. К ним относятся численное преобладание реакций возбуждения над

реакциями торможения, преобладание количества тонических реакций над фазическими, а также динамика тонических ответов. Различная динамика в тормозных и возбуждающих реакциях в трех разных зонах скорлупы возможно является следствием морфологической организации структуры и соматотопически организованных корковых входов (Crutcher et al. 1984, Alexander, DeLong 1985). Обнаруженная разница в количестве и динамике тонических и фазических реакций свидетельствует об их различном вкладе в формирование мозаик реагирования. Фазические реакции выделяют начало и конец целостного поведенческого акта и не обладают выраженной латерализацией. Тонические, напротив, сопровождают весь поведенческий акт и дифференцирующая их часть обладает выраженной контралатеральностью. Литературные данные свидетельствуют о наличии билатеральных проекций из моторных зон неокортекса в скорлупу с преобладанием ипсилатеральных входов. В связи с тем, что моторные зоны коры отражают представление контралатеральных частей тела, то входы из этих зон в ипсилатеральную скорлупу также несут информацию о контралатеральных частях тела (Flaherty, Graybiel 1993, Takada et al. 1998). Наши эксперименты, показали преобладание контралатеральных реакций над ипсилатеральными во втором периоде программы. Т.о. обнаруженные общие свойства различных типов реакций для трех исследованных зон, такие как динамика тонических реакций и отражение специфики выполняемой поведенческой программы именно в контралатеральных тонических дифференцирующих реакциях, в состав которых входят как возбуждающие так и тормозные реакции позволяет сделать вывод о том, что тонические контралатеральные дифференцирующие реакции отражают как способ вовлечения исследуемой структуры в целостную систему поведенческого акта, так и специфику морфологической организации. В связи с такой ролью тонических реакций возникает задача дополнительного анализа, направленного на выяснение их соотношения с отдельными этапами выполнения многоэтапной поведенческой программы.

Число тонических реакций возникающих и завершающихся на разных этапах программы было различным. Оказалось, что тонические реакции, начавшиеся на разных последовательных этапах программы, имеют отчетливую тенденцию заканчиваться преимущественно к определенным этапам. Так в двух группах, три четверти из числа



реакций, начавшихся на этапах 1-4, закончились к пятому этапу, три четверти реакций с началом на этапах 6-9 завершаются к 10-му этапу, а большинство реакций начавшихся на 8-12 этапах завершается к 13, 14 этапам. В третьей группе нейронов, где тестирование проводилось с использованием программы без предупреждающего сигнала, также видно преимущественное завершение тонических реакций к определенным моментам программы. Более 70% реакций возникающих с момента открытия экрана (этап 3) до периода удержания двух рычагов (этап 6), завершаются к моменту появления условного сигнала (этап 7). Следующая группа реакций формируется из возникших на этапах с 7 по 10 с преимущественным завершением к 11 этапу (завершающие пальцевые манипуляции). Также как и в других двух группах к периоду связанному с ожиданием получения подкрепления (этап 13) завершается очередная группа ранее возникших тонических реакций. Такое распределение моментов завершения тонических реакций выявляет их отчетливый ступенчатый характер.

Группировка тонических реакций еще с большей отчетливостью видна на кривых, показывающих динамику моментов завершения тонических реакций, начинающихся на каждом из этапов программы. Для сравнения группировки реакций нейронов в двух вариантах поведенческой программы – с предъявлением предупреждающего сигнала (15 этапов) и без предупреждающего сигнала (13 этапов) данные двух первых серий приведены совместно (рис. 6). В первом случае (рис. 6А) кривые соответствующие начальным четырем этапам группируются к 5 этапу (конец нажатия на два рычага), образуя единый блок. Динамика активности, возникшей на 5-м этапе, имеет свой ход кривой, но более 60% возникших здесь реакций завершаются к моменту появления условного сигнала (этап 7). Кривые затухания тонических реакций, возникших с 6 по 9 этап, также объединились в единую группу к моменту завершения движения выбранной по условному сигналу руки (этап 10). Отдельным блоком представлены реакции, возникшие на 10, 11 и 12 этапах. Действия, выполняемые на этих этапах связаны с завершением работы животного по программе опыта и получением сигнала о корректном выполнении задания. Группировка этих трех кривых совпадает с периодом ожидания подкрепления (этап 13), после которого, наконец, следует появление пищи, его захват и еда.

В случае, когда поведенческая программа начиналась с открытия экрана и состояла из 13 этапов, кривые затухания тонических реакций нейронов также формируют блоки. Первый блок составляют реакции, возникшие на начальных этапах соответствующих открытию экрана и всему комплексу действий направленных на вызов условного сигнала. Их группировка приурочена к 7му этапу (условный сигнал). Второй блок объединяет тонические реакции, возникающие на 7,8 и 9 этапах, группирующихся к 10 и 11 этапам. Реакции, возникшие на 10, 11 и 12 этапах представлены отдельной группой, завершающейся к периоду ожидания подкрепления. Также отдельно группируются реакции сопутствующие произвольному захвату и поглощению корма.

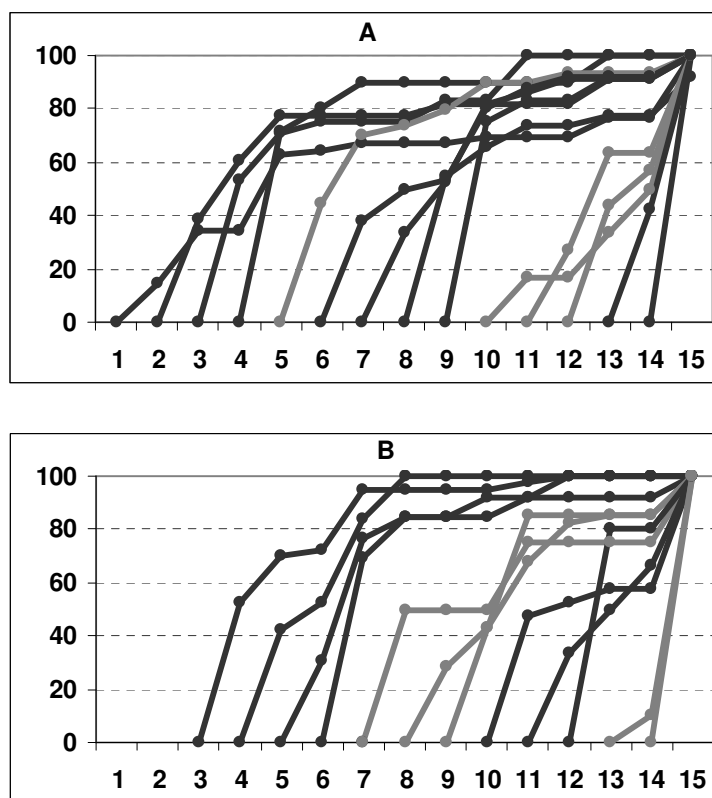


Рис.6. Динамика завершения реакций, начинающихся на последовательных этапах поведенческой программы. По оси ординат - процент, закончившихся к данному этапу программы тонических реакций от числа начавшихся на этапе, соответствующем началу каждой кривой. По оси абсцисс – порядковые номера последовательных этапов поведенческой программы. А – среднее по двум экспериментальным сериям (89 нейронов), В - группа 59нейронов.

Таким образом, исследование характера затухания возникающих на последовательных этапах программы тонических реакций обнаружило, что тонические реакции группируются в пределах отдельных периодов программы и имеют тенденцию заканчиваться к определенному поведенческому этапу. Такая группировка была названа блоком активности. К первому блоку активности относится начальный период подготовительных симметричных движений, завершающийся нажатием обоих рычагов, включающих условный сигнал. Отдельно представлена активность, возникающая во время нажатия на два рычага. Ее завершение приурочено к появлению условного сигнала. Далее период, связанный с выбором и сложнокоординированным движением одной, выбранной рукой, заканчивающийся пальцевыми движениями. Последний период охватывает этапы, относящиеся к получению подкрепления. Каждый из этих блоков можно рассматривать как законченный акт, включающий в себя запуск и завершение ближайшей тактической задачи в рамках выполнения программы в целом. При этом в разных модификациях одной и той же поведенческой программы состав блоков может быть различным. В укороченном варианте программы первый блок охватил начальные этапы вплоть до реакции на условный сигнал. Однако, деление последующей нейронной активности на блок, относящийся к достижению цели – включатель кормушки, и блок, относящийся к получению подкрепления, сохранилось, хотя и с отличиями во внутренней структуре. Этот факт указывает на то, что блоки формируются, без жесткой зависимости от производимых действий, но в связи с организацией выполнения всей поведенческой программы в целом.

Литературные данные свидетельствуют о том, что стриатум играет роль в формировании поведенческого акта путем объединения отдельных движений в единое целое (Graybiel 1995). Многими авторами показано вовлечение скорлупы в выполнение последовательности выученных движений рук (Kimura 1995, Kimura 1990, Matsumoto et al. 1999), последовательности обученных движений головы (Gardiner, Kitai 1992), выполнении стадий груминга и стадий жевания (Aldridge, Berridge 2003, Masuda et al. 2001). Показано, что нейроны скорлупы чувствительны как к самим действиям, так и к смене последовательности действий (Masuda et al. 2001, Ueda, Kimura 2003). С другой стороны характерной особенностью нейронов скорлупы является их полимодальность, причем показано, что проявление той или иной модальности для одной и той же клетки

зависит от условий выполнения программы (Толкунов с соавт. 1997). Используемая в наших экспериментах поведенческая программа включает в себя функционально различные моменты. Исследуемые тонические реакции, охватывая разнородные этапы отражают полимодальность свойственную клеткам скорлупы. Одна и та же клетка может проявлять в зависимости от условий, свою активность в виде тонических реакций, которые охватывают последовательные, но разнородные моменты поведения. Причем структура этого охвата, проявляемая в распределении начал и завершений тонических реакций, отражает логику выполняемого процесса.

Наличие или отсутствие предупреждающего сигнала не влияет на факт формирование нейронной активности, охватывающей ряд последовательных действий животного. Следует отметить, что блоки активности наблюдаются в обоих полушариях и в целом, носят сходный характер.

Таким образом, можно сделать вывод, что, в процессе последовательного достижение текущих целей поведения, в скорлупе происходит объединение нейронной активности в блоки, охватывающие разные действия животного. Следовательно, роль стриатума не ограничивается контролем отдельных последовательно выполняемых действий, а распространяется на всю структуру поведенческого акта.

Первым, кто обратил внимание на то, что единицами деятельности нервной системы являются не отдельные рефлексy, а целостные поведенческие акты был А.А.Ухтомский. Рассматривая сложный рефлекс цепного типа, в котором каждое последовательное моторное звено предполагает последовательное появление нового сенсорного звена, он писал: «Механически-целесообразное запечатлевается в группы по последовательности и по одновременности; и тогда рефлексорно вызывается вновь в этом именно порядке» (Соколова 1990). Полученные данные могут быть сопоставлены с известным в психологии положением, выдвинутым Леонтьевым о том, что деятельность осуществляется некоторой совокупностью действий, подчиняющихся частным целям, которые могут выделяться из общей цели, где « роль общей цели выполняет осознанный мотив» (Леонтьев 1983). При этом способы осуществления действий, по Леонтьеву, называются операциями. В исследуемой поведенческой модели операциями очевидно являются отдельные этапы поведенческой программы. А объединение ряда этапов в

связи с выполнением промежуточной цели соответствует действиям, совокупность которых формирует цельный акт.

Таким образом, обнаруженные блоки нейронной активности скорлупы мозга обезьян, охватывающие ряд последовательных этапов программы и приуроченные к ключевым моментам поведения, связанным с выполнением промежуточных целей в рамках всего поведенческого акта, являются отражением влияния внешней системы отношений на формирование внутренней структуры деятельности.

### **Выводы.**

1. На всех этапах поведенческой программы, включающей в себя разнообразные моторные, сенсорные и когнитивные компоненты наблюдается связанная с поведением активность нейронов скорлупы. Процент вовлекаемых клеток мало отличается от этапа к этапу.
2. Нейроны с низкой и высокой частотой фоновой активности участвуют во всех этапах поведенческой программы, причем в сравнимых процентных соотношениях.
3. Обнаружены два различных типа реакций клеток скорлупы – тонические, охватывающие ряд разнородных последовательных этапов и фазические – продолжающиеся в пределах одного этапа программы. Оба типа реакций присущи как низкочастотным, так и высокочастотным нейронам.
4. Количественный вклад и динамика по этапам поведенческой программы тонических и фазических реакций существенно различаются. Фазических реакций, т.е. связанных с конкретным действием животного намного меньше и они выделяют начало и конец поведенческой программы. Тонические реакции имеют непосредственное отношение к пространственно дифференцируемой задаче.
5. Неравномерное распределение тонических реакций по этапам программы позволяет выявить отдельные блоки, объединяющие ряд этапов. Блоки тонической активности нейронов скорлупы представляют собой законченные поведенческие акты внутри программы, включающие в себя тактические задачи в рамках выполнения всего задания. Таким образом, роль тонических реакций заключается в объединении отдельных моментов поведения в целостный акт.

**Список работ, опубликованных по материалам диссертации.**

1. Толкунов Б.Ф., Орлов А.А., Афанасьев С.В., **Филатова Е.В.**, Селезнева Е.В. Общие клетки в составе нейронов стриатума активных на разных этапах поведения обезьяны. ДАН, Т. 385. N 5, 2002, С. 711-713.
2. Толкунов Б.Ф., Афанасьев С.В., Орлов А.А., **Филатова Е.В.** Кодирование эфферентных сигналов в неостриатуме мозга обезьяны. ДАН, 2002. Т. 387. N. 6. С. 1-4.
3. Афанасьев С.В., Толкунов Б.Ф., Рогатская Н.Б., Орлов А.А., **Филатова Е.В.** Последовательные перестройки ансамблевой активности нейронов скорлупы как коррелят непрерывного поведения. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова, 2002, Т. 88, N 10, С.1260-1271.
4. **Филатова Е.В.**, Орлов А.А., Толкунов Б.Ф., Афанасьев С.В. Дифференцирующая активность нейронов скорлупы обезьян при выполнении альтернативного пространственного выбора. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова, 2002, Т. 88, N 10, С.1250-1259.
5. Толкунов Б.Ф., Орлов А.А., Афанасьев С.В., **Филатова Е.В.** Популяции реактивных к поведению нейронов в неостриатуме мозга обезьян. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова, 2002, Т. 88, N 10, С.1241-1249.
6. **Филатова Е.В.**, Орлов А.А., Толкунов Б.Ф., Афанасьев С.В. Нейронная активность стриатума мозга обезьяны указывает на объединение последовательных действий в функциональные блоки. Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова, 2004, Т. 90. N 11. С. 1305-1313.
7. **Филатова Е.В.**, Орлов А.А., Афанасьев С.В., Толкунов Б.Ф. Блоки нейронных коррелятов поведения в префронтальной коре и стриатуме мозга обезьяны. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2006 N 6. С. 692-699.
8. Афанасьев С.В., Орлов А.А., **Филатова Е.В.**, Толкунов Б.Ф. Сложные поведенческие функции и «специализация» нейронов скорлупы. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2004. 90(8), с. 198-199.

9. Орлов А.А., **Филатова Е.В.**, Афанасьев С.В., Толкунов Б.Ф. Особенности дифференцирующей активности нейронов неостриатума и префронтальной коры обезьян при осуществлении альтернативного пространственного выбора. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2004. 90(8), С. 217
10. Толкунов Б.Ф., Орлов А.А., Афанасьев С.В., **Филатова Е.В.** Популяционное внутримозговое кодирование и поведение. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2004. 90(8), С. 226-227
11. **Филатова Е.В.**, Орлов А.А., Афанасьев С.В., Толкунов Б.Ф. Тонические реакции нейронов стриатума, охватывающие функционально разнородные последовательные поведенческие действия. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2004. 90(8), С. 227
12. Афанасьев С.В., Орлов А.А., **Филатова Е.В.**, Артемова В.В., Толкунов Б.Ф. Перестройки ансамблевой активности интегративных структур мозга обезьяны в поведении. Научные труды I Съезда физиологов СНГ, Сочи, Дагомыс, 19-23 сентября 2005г, т. 2, с. 39
13. Толкунов Б.Ф., Орлов А.А., Афанасьев С.В., **Филатова Е.В.** Адресное кодирование эфферентных сигналов. Перестройки ансамблевой активности интегративных структур мозга обезьяны в поведении. Научные труды I Съезда физиологов СНГ, Сочи, Дагомыс, 19-23 сентября 2005г, т. 2, с. 37
14. **Филатова Е.В.**, Орлов А.А., Афанасьев С.В., Толкунов Б.Ф. Особенности тонических реакций нейронов префронтальной коры и стриатума обезьян при выполнении разнородных этапов поведенческой программы. Научные труды I Съезда физиологов СНГ, Сочи, Дагомыс, 19-23 сентября 2005 г., т. 2, с. 38.