

УДК 612.821.6

БАЗАЛЬНЫЕ ГАНГЛИИ И АПРАКСИЯ

© 2024 г. С. В. Альбертин

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

e-mail: albertinsv@infran.ru

Поступила в редакцию 23.07.2024 г.

После доработки 02.09.2024 г.

Принята к публикации 02.09.2024 г.

В экспериментах на животных представлены результаты участия ядер стриатума в патогенезе различных форм апраксии. Анализируется участие имплицитного обучения в формировании и осуществлении целенаправленного двигательного поведения животных. Обсуждается возможность использования разработанных моделей апраксии при скрининге эффективных фармакологических препаратов, а также для диагностики и коррекции различных форм апраксии.

Ключевые слова: базальные ганглии, апраксия, моделирование, диагностика и коррекция, животные

DOI: 10.31857/S0042132424060021, EDN: NSAIHP

Статья посвящена И.П. Павлову, заложившему основы системного подхода к изучению целенаправленного, последовательно выполняемого двигательного поведения животных и человека в норме и при патологии центральной нервной системы

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что адаптивное поведение человека и животных связано с формированием и точным выполнением различных видов праксиса — координированных двигательных навыков разной степени сложности, основанных на способности к торможению не адекватной в данной ситуации альтернативной мышечной активности (Mink, 1996, 2003). Потеря этой способности у больных с травматическими и инфекционными повреждениями различных структур мозга приводит к апраксии — нарушению выполнения двигательных навыков разной сложности (Лuria, 1973; Goldenberg, 2009; Matt et al., 2017; Buxbaum, Randerath, 2018; Rosenzopf et al., 2022).

В соответствии с существующей классификацией (Лuria, 1969, 1973; Liepmann, 1920) выделяют следующие основные виды апраксии:

1. Кинетическая — расстройство динамики движения, нарушение перехода отдельных про-

стых движений, формирующих единое слитное движение.

2. Постуральная — нарушение перестройки и поддержания позы (равновесия), необходимых для выполнения предстоящего движения.

3. Кинестетическая — мануальная апраксия, связанная с нарушением тонких координированных движений из-за потери способности подбора необходимых для достижения результата движений.

4. Пространственная — нарушение выполнения пространственно-ориентированных действий, связанных с изменением направления и скорости движения.

Клиницисты и нейропсихологи причину нарушений праксиса связывают в основном с дисфункцией моторной, теменной и височной областей коры головного мозга, но ставят под сомнение участие ядер стриатума в патогенезе апраксии на основании того, что отмечаемые при МРТ-исследованиях больных отдельные

повреждения ядер стриатума осложнены сопутствующими нарушениями указанных зон коры, внутренней капсулы и белого вещества, содержащего многочисленные проводящие волокна головного мозга (Pramstaller, Marsden, 1996; Sperber, 2020; Rosenzopf et al., 2022).

Вместе с тем известно, что стриатум (рис. 1) состоит из ряда параллельных функционально сегрегированных петель, которые связывают различные области коры, базальные ганглии, ядра таламуса и мезолимбические

структуры среднего мозга и возвратно фокусируются на различных участках сенсомоторной и префронтальной коры (Alexander et al., 1986, 1990; Gray, 1994; Joel, Weiner, 2000; DeLong, Wichman, 2007).

Имея сенсорный вход, опосредованный импульсацией, поступающей из таламуса, прямые и опосредованные эфферентные выходы на отделы, участвующие в регуляции двигательных, лимбических и локомоторных функций организма, данная система может играть ведущую

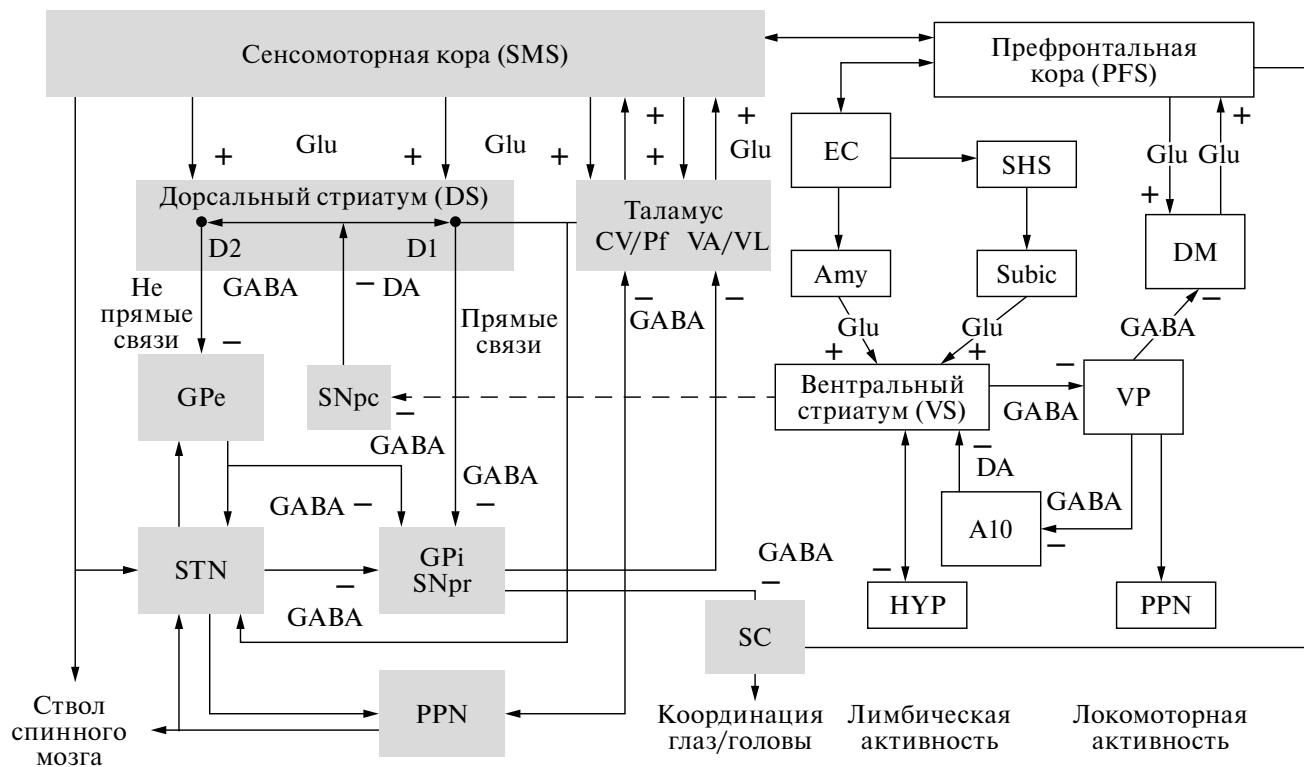


Рис. 1. Связи дорсального и вентрального стриатума с двигательными, сенсомоторными и лимбическими структурами мозга (по: Gray, 1994, с модификациями).

Нейрональные структуры дорсального (“моторного”) отдела стриатума для отличия от структур вентрально-го (“лимбического”) стриатума на схеме выделены тоном. Пунктирной линией отмечены кратчайшие нейрональные проекции между вентральным и дорсальным отделами стриатума. SMC (sensorimotor cortex) — сенсомоторная кора; DS (dorsal striatum) — дорсальный стриатум (каудатопутамен); GPe (outer segment of the globus pallidus) — внешний сегмент бледного шара; GPi (inner segment of the globus pallidus) — внутренний сегмент бледного шара; VA/VL (ventral anterior and ventral lateral nuclei of the thalamus) — вентральное переднее и вентральное латеральное ядра таламуса; CM/Pf (centromedian-parafascicular) — комплекс из интрапалиминарных ядер таламуса; STN (subthalamicus) — субталамус; SNpc (compact part of substantia nigra) — компактная область черной субстанции; SNPr (reticular part of substantia nigra) — ретикулярная область черной субстанции; PPN (pedunculopontine nucleus) — ножково-мостовое ядро; PFC (prefrontal cortex) — префронтальная кора; VS (ventral striatum) — вентральный стриатум (прилежащее ядро); EC (entorhinal cortex) — энторинальная кора; SHS (septohippocampal system) — септо-гиппокампальная система; Subic (subiculum region of the hippocampus) — субикулярная область гиппокампа; Amy (amygdala) — амигдала; DM (dorsomedial nucleus of the thalamus) — дорсомедиальное ядро таламуса; VP (ventral pallidum) — вентральный паллидум; A10 (A10 of the ventral tegmental area) — отдел A10 вентральной тегментальной области (VTA); SC (superior colliculi of the corpora quadrigemina) — верхние бугорки четверохолмия; HYP (hypothalamus) — гипоталамус; DA (dopamine) — дофамин; GABA (γ -aminobutyric acid) — гамма-аминомасляная кислота; Glu (glutamate) — глутамат.

роль в интеграции различных структур мозга и всего организма при выполнении мотивированного двигательного поведения (Альбертин, 2021; Groenewegen, 2003). Четкое определение роли отдельных образований мозга в патогенезе различных видов апраксии не представляется возможным (Sperber, 2020, 2022) при использовании неоднозначных результатов МРТ-исследований и нейропсихологического тестирования пациентов, имеющих комбинированные нарушения мозга, а также сопутствующие коморбидные заболевания и возрастные изменения, влияние которых трудно отдифференцировать в клинических исследованиях.

МЕТОДЫ И РЕЗУЛЬТАТЫ

В этой статье мы представляем краткий обзор исследований с описанием результатов наших экспериментов по изучению влияния селективного повреждения ядер стриатума на формирование и реализацию различных видов праксиса (координированных двигательных навыков разной степени сложности), которые проведены в лабораторных опытах на животных, не имеющих сопутствующих заболеваний и выраженных индивидуальных различий, которые могли бы повлиять на результаты проведенных исследований.

Результаты данного исследования в тезисной форме опубликованы ранее (Альбертин, Головачева, 2024).

Моделирование кинетической апраксии

Исследования, проведенные ранее на каудатэктомированных животных, показывают отсутствие дискинезий при выполнении произвольных движений передней конечностью (Villalba et al., 1976; Denny-Brown, Yanagisawa, 1976; Suvorov et al., 1988), при осуществлении пищедобывательных движений (Суворов, 1980; Divac et al., 1978), при выжиме педали передней конечностью (Bénita et al., 1979), при извлечении пищевых шариков из узких трубок-тубусов (Буреш и др., 1991), а также при прослеживании передней лапой движущейся педали или светового пятна (Fabre, Buser, 1980). Вместе с тем ряд исследований показал, что падение уровня стриатного дофамина сопровождается контрактурой мышц-антагонистов, ведущей к ригидности передних конечностей у животных и человека (Andrew, 1973; Schultz, 1982; Hayashi et al., 1988; Miklyaeva et al., 1994). Это дало основание предположить, что неостриатум, занимая стратегическую позицию в составе стрио-таламо-кортикальной системы, может играть важную роль в регуляции нормального баланса между

антагонистическими группами мышц при осуществлении произвольных движений различной сложности (Hassler, 1978; DeLong, Wichmann, 2007). Однако попытки получить у животных с повреждением неостриатума дискинезию двигательного ответа в виде интенционного тремора долгое время не удавались.

В целях выявления возможной скрытой патологии двигательных нарушений, лежащих в основе дискинезий, в наших экспериментах, проведенных на котах, мы использовали метод создания проблемной ситуации путем интерференции альтернативных (имплицитной и эксплицитной) форм обучения, наблюдавшихся у испытуемых при переходе от серийного выполнения хорошо упроченных двигательных ответов к их осуществлению на предъявление тестируемых сигналов в случайном порядке (Суворов и др., 1983; Альбертин, 2011, 2015, 2023; Suvorov et al., 1988; Albertin, 1990).

Подопытным животным (коты-самцы весом 3,0–3,5 кг) предлагалось в каждой пробе принимать решение о выполнении инструментального двигательного ответа или об отказе от выполнения этого ответа в зависимости от порядка предъявления положительного или тормозного условных раздражителей. В отличие от правильного (стереотипного) чередования тестируемых раздражителей при предъявлении положительного или тормозного условных раздражителей в случайном порядке для предотвращения ошибочных реакций резко возрастает роль избирательного внимания, его постоянного сосредоточения, необходимого для срочной идентификации предъявляемого раздражителя, что требует мобилизации резервных возможностей ЦНС и сопровождается повышенным эмоциональным напряжением животного. Введение процедуры альтернативного реагирования на дискриминируемые раздражители при сохранении простой локомоторной реакции выжима педали, выполнение которой основано на последовательной смене активности двух мышц-антагонистов передней конечности (флексора *m. biceps brachii* и экстензора *m. triceps brachii*), в условиях зрительного контроля за осуществлением ответа, по нашему предположению, могло быть достаточным условием для выявления двигательных расстройств (в частности, интенционного тремора) у животных с повреждением стриатума. Инstrumentальная реакция заключалась в нажатии по сигналу передней лапой на педаль и в последующем удержании ее в течение 2–3 с до прекращения действия зрительного раздражителя и подачи пищевого подкрепления. Условным положительным сигналом служило

появление на экране осциллографа зрительно-го раздражителя — одного сфокусированного пятна. Дифференцировочным (тормозным) раздражителем служило появление на экране двух сфокусированных пятен (рис. 2).

Сверху вниз: механограмма инструменталь-ного движения, ЭМГ *m. biceps brachii*, *m. triceps brachii*, отметка условного сигнала. Калибровка — 1 с. Столбики на диаграмме — число пра-вильных ответов (заштриховано — число ответов с трепетом рабочей конечности), %.

До и после одностороннего повреждения головки хвостатого ядра (ГХЯ) исследовали уровень правильных ответов на экспозицию положительных (+) и дифференцировочных (−) сигналов при их предъявлении в эксперименте с правильным чередованием (+ − + − ...) —

динамическая стереотипия, или рандомизировано, в случайном порядке (− + − + + − − + − + ...) по таблице Геллермана (Gellerman, 1933). При проведении экспериментов регистрировали механограмму инструментальной реакции (ИР), ЭМГ (электромиограмму) *m. biceps brachii* и *m. triceps brachii* рабочей лапы, латентный пе-риод ИР, число правильных ответов, число меж-сигнальных реакций. Дорзальный сегмент хво-статого ядра *nucleus caudatus*, контроллерального по отношению к рабочей конечности животно-го, повреждали электролитически по координа-там атласа Джаспера и Аймон-Марсан (Jasper, Ajmon-Marsan, 1954).

Результаты опытов показали, что у ин-тактных животных в зависимости от порядка чередования условно-рефлекторных сигналов

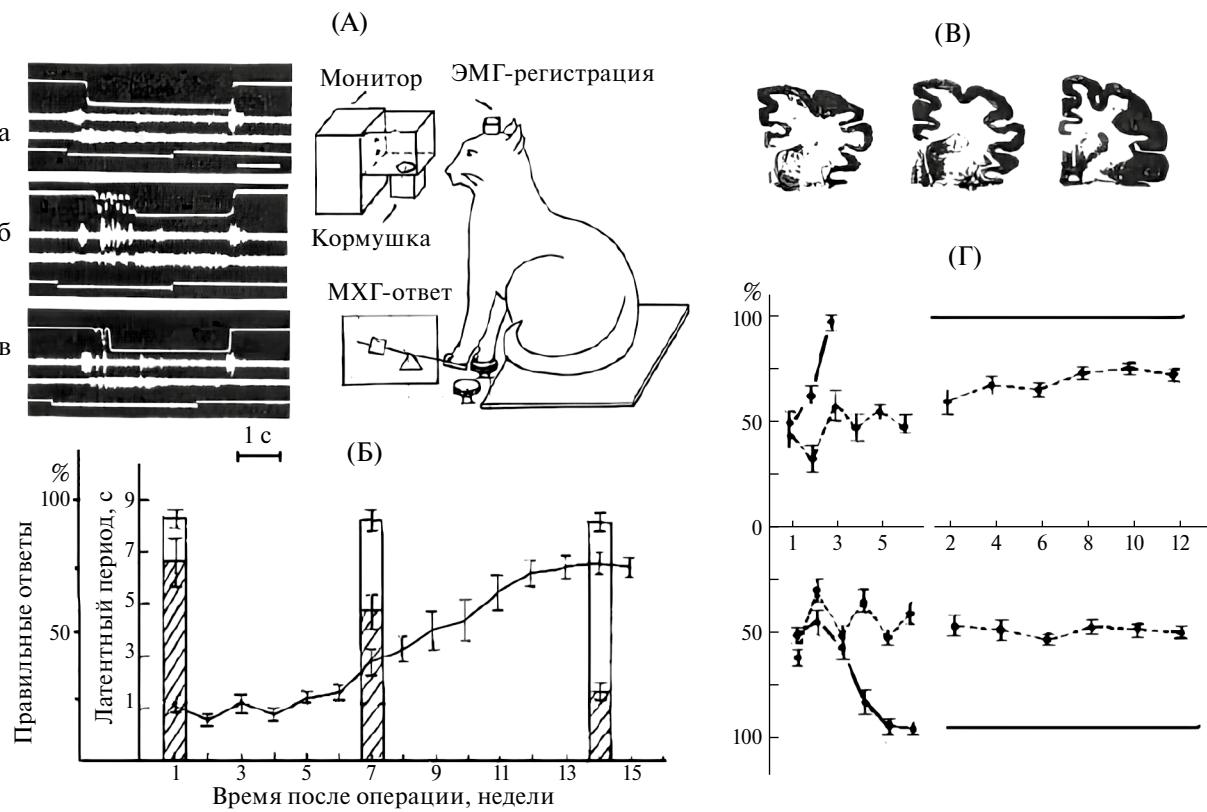


Рис. 2. (А) Влияние каудатэктомии на реализацию инструментальных пищевых рефлексов: а — правильное чере-дование положительных и тормозных раздражителей; б — предъявление раздражителей в случайном порядке; в — же через 2–3 месяца после каудатэктомии. (Б) Изменение латентного периода инструментальных реакций при предъявлении положительных и тормозных раздражителей в случайном порядке в различные послеоперационные сроки. По оси абсцисс — срок после операции, недели. По оси ординат — величина латентного периода, с. (В) Ло-кализация повреждения дорсального отдела стриатума. (Г) Выработка двигательного рефлекса у каудатэктомиро-ванных животных при стереотипном (вверху) и рандомизированном (внизу) чередовании сигналов (по: Альбертин, 2011, 2015). По оси абсцисс — время выработки (дни, недели). По оси ординат — % правильных ответов. Сплошные горизонтальные линии — средний уровень правильных ответов у контрольных животных. Пунктирные — после предварительной каудатэктомии.

существенно менялась реакция на предъявление зрительного раздражителя, величина латентного периода ответа и характер выполняемого движения. При предъявлении дискриминируемых сигналов в случайном (непредсказуемом) порядке экспозиция зрительного раздражителя вызывала у подопытных животных появление двигательной реакции в виде вертикального нистагма головы, необходимого для безошибочного различения подаваемых дифференцировочных сигналов, латентный период двигательного ответа увеличивался до 950 ± 150 мс. Экстременная отмена положительного раздражителя в начальной фазе выполнения ответа, как правило, прекращала его осуществление (лапа снималась с педали и возвращалась на место).

При правильном (динамический стереотип) чередовании положительных и тормозных раздражителей предъявление зрительного сигнала не вызывало у котов вертикального нистагма головы, латентный период двигательного ответа снижался до 150 ± 25 мс, а выполняемая реакция имела характер быстрого, баллистического движения. Экстремная отмена положительного раздражителя в начальной фазе выполнения ответа не прерывала его осуществления (выжим и удержание педали выполнялись в полном объеме).

Повреждение дорзального отдела ГХЯ не нарушало реализации ИР при предъявлении положительного раздражителя, а также при правильном чередовании положительного и тормозного сигналов (процент правильных решений составлял 95–98%). Также не изменялись, по сравнению с интактными животными, все регистрируемые параметры инструментального ответа (рис. 2А, а).

При чередовании положительных и тормозных раздражителей в случайном порядке процент правильных решений инструментальной задачи после каудатэктомии в целом не менялся, однако были отмечены нарушения, касающиеся реализации программы выученного движения. Они заключались в появлении периодических (4–7/с) тремороподобных физических движений передней рабочей лапы в начальном периоде осуществления двигательного ответа и увеличении (в 4–5 раз) времени реализации ИР (рис. 2А, б). В поздние (2–3 месяца) послеоперационные сроки степень выраженности двигательного расстройства, а также частота его появления снижалась (до 25–30% от числа проб в опыте) на фоне постепенного увеличения латентного периода ИР (рис. 2Б). Попытки выполнения задачи с меньшим латентным периодом вновь вызывали появление некоординированных движений рабочей лапы (рис. 2А, б, в). Важно

подчеркнуть, что у этих животных при переходе к правильному чередованию сигналов такие двигательные нарушения не наблюдались.

После упрочнения динамического стереотипа как у оперированных, так и у интактных животных наблюдалось укорочение латентного периода ИР (150 ± 25 мс), а сама двигательная реакция имела характер быстрого устойчивого движения. После стабилизации условно-рефлекторного ответа в условиях случайного предъявления положительных и тормозных сигналов у интактных и каудатэктомированных животных наблюдалось достоверное увеличение латентных периодов двигательных реакций (до 0.8–1.1 с). Для стабилизации условно-рефлекторной деятельности при переходе от динамического стереотипа к случайному порядку предъявления раздражителей и обратно каудатэктомированным животным потребовалось значительно большее число проб (в 3–5 раз), чем интактным животным.

Во второй серии опытов изучалось влияние предварительного повреждения ГХЯ на формирование пищедобывающего поведения в условиях стереотипного и случайного порядка чередования положительных и дифференцировочных (тормозных) сигналов, связанных с альтернативным решением задачи. Учитывая трудности выработки дифференцировочного торможения у животных с предварительно поврежденным отделом дорсального стриатума, операцию проводили уже после выработки и упрочнения дифференцировки. Как было нами ранее показано, после разрушения контролateralной ГХЯ у животных наблюдалось быстрое восстановление дифференцировки (через 5–8 дней опыта). Однако в дальнейшем все попытки выработать у этих животных безошибочное реагирование на стереотипное предъявление положительного и тормозного сигналов к успеху не привели. Только после 2–3 месяцев обучения удалось выработать динамический стереотип с 65–70% правильных ответов (рис. 2Г). При случайном предъявлении положительных и тормозных сигналов каудатэктомированные животные отвечали на все предъявления по типу положительного инструментального ответа, либо совсем отказывались от работы. При этом, как правило, прежде всего страдала предварительно выработанная дифференцировка.

Моделирование кинестетической (мануальной) апраксии

При моделировании патологии кортикоспинальных проводящих путей предметом изучения является механизм компенсации неповрежден-

ными отделами ЦНС, в частности базальными ганглиями, выявленных двигательных и поведенческих расстройств, а выявление оптимальных условий для восстановления утраченных функций имеет большое практическое значение для реабилитации пациентов с травматическими повреждениями спинного мозга и его проводящих путей.

В этой связи большой интерес представляют исследования, направленные на изучение влияния предварительного дооперационного обучения интактных и децеребрированных животных на выполнение координированного поведения, требующего перестройки позы и инициации двигательного ответа.

Ранее в опытах на крысах (Васильева и др., 1995; Miklyaeva et al., 1993), кошках (Alstermark et al., 1987; Martin, Ghez, 1988) и обезьянах (Werner, 1993) показано, что повреждение сенсомоторной коры, или выходных кортикоспинальных проекций вызывает значительные, но сравнительно быстро проходящие нарушения выработанной инструментальной пищедобывательной реакции, оцениваемой по способности животных к доставанию передней лапой кусочков пищи из узкой трубки (тубуса). По мнению ряда исследователей (Костюк, 1973; Козловская, 1976; Иоффе, 1991; Фанарджян и др., 2001; Martin, Ghez, 1988), успешная компенсация двигательных нарушений после повреждения кортикоспинальных проекций возможна за счет активации параллельного им руброспинального пути, оканчивающегося на тех же интернейронах спинного мозга.

Опыты (Alstermark et al., 1981), проведенные на кошках, показали, что при комбинированном повреждении кортико- и руброспинальных эффеरентных проекций подопытные животные теряли способность к осуществлению нормального пищедобывательного движения на весь срок послеоперационного наблюдения животных (7–10 мес.). Такие тяжелые нарушения после повреждения кортико- и руброспинального путей могли быть обусловлены: либо органической неспособностью оперированных животных к восстановлению выработанного манипуляторного навыка оставшимися интактными стриатумом и текто-, ретикуло(нигро)-спинальными эффеरентными путями; либо отсутствием в эксперименте благоприятных условий для более активного включения этих выходных путей, контролируемых в основном базальными ганглиями, в процесс дооперационного обучения, который, на наш взгляд, может оказывать определяющее влияние на последующую постоперативную компен-

сацию двигательных нарушений. В частности, таким неблагоприятным условием может быть короткий период предварительного дооперационного обучения животных, который в исследованиях (Alstermark et al., 1981) не превышал пяти дней опытов, что, по нашему мнению, является недостаточным для включения базальных ганглиев и их выходных путей в процесс формирования выполняемого сложно координированного двигательного навыка.

В целях решения этого вопроса мы исследовали динамику восстановления инструментальной пищедобывательной реакции у кошек с повреждением кортико- и руброспинальных эффеरентных путей при увеличении продолжительности дооперационного обучения животных до упрочнения координированного пищедобывательного навыка, выполняемого рабочей конечностью животного (Альбертин, 2002, 2014, 2023; Albertin, 2014).

Опыты проводили на кошках, у которых отсутствовало выраженное предпочтение в использовании какой-либо из передних лап при осуществлении манипуляторных движений. Успешность выработки инструментальной пищедобывательной реакции (рис. 3) оценивалась по способности животного к доставанию передней рабочей (левой) лапой кусочков пищи из узкого ($D = 30$ мм) тубуса, выполненного из прозрачного оргстекла и размещенного горизонтально на передней стенке экспериментальной камеры (тест с горизонтальным тубусом — ГТ-тест) или вертикально на полу камеры (тест с вертикальным тубусом — ВТ-тест).

Исходная позиция животного для осуществления данной инструментальной реакции — стоя, с фиксированной опорой на задние и передние конечности, при этом передние лапы находились на высоких стойках-платформах ограниченной площади ($D = 40$ мм), а задние — на платформах-площадках, расположенных на передвижной полке, которая закреплялась экспериментатором в требуемом положении в зависимости от размера животного и используемого теста. Платформы оснащались миниатюрными тензодатчиками, предназначенными для измерения изменений опорной нагрузки под конечностями животного при перестройке позы, связанной с инициацией физического инструментального движения (разгрузка и подъем передней рабочей лапы). Необходимость поддержания животным указанной позы определяла специфичный рисунок координированного двигательного ответа и более высокую стабильность вырабатываемой инструментальной пищедобывательной реакции, по сравнению с ранее проводимыми иссле-

дованиями, которые не требовали у животных выработки и поддержания определенной позы при реализации манипуляторных пищедобываательных реакций (Буреш и др., 1991; Alstermark et al., 1981). Пусковым условным сигналом для осуществления двигательного ответа служило появление пищевого подкрепления в тубусе.

Для предотвращения использования нерабочей (правой) лапы при выполнении двигательного ответа на эту лапу надевали эластичный носок, ограничивающий движения пальцев кисти животного. Нижний отсек экспериментальной камеры животного был перекрыт металлической решеткой, что исключало подбор животным

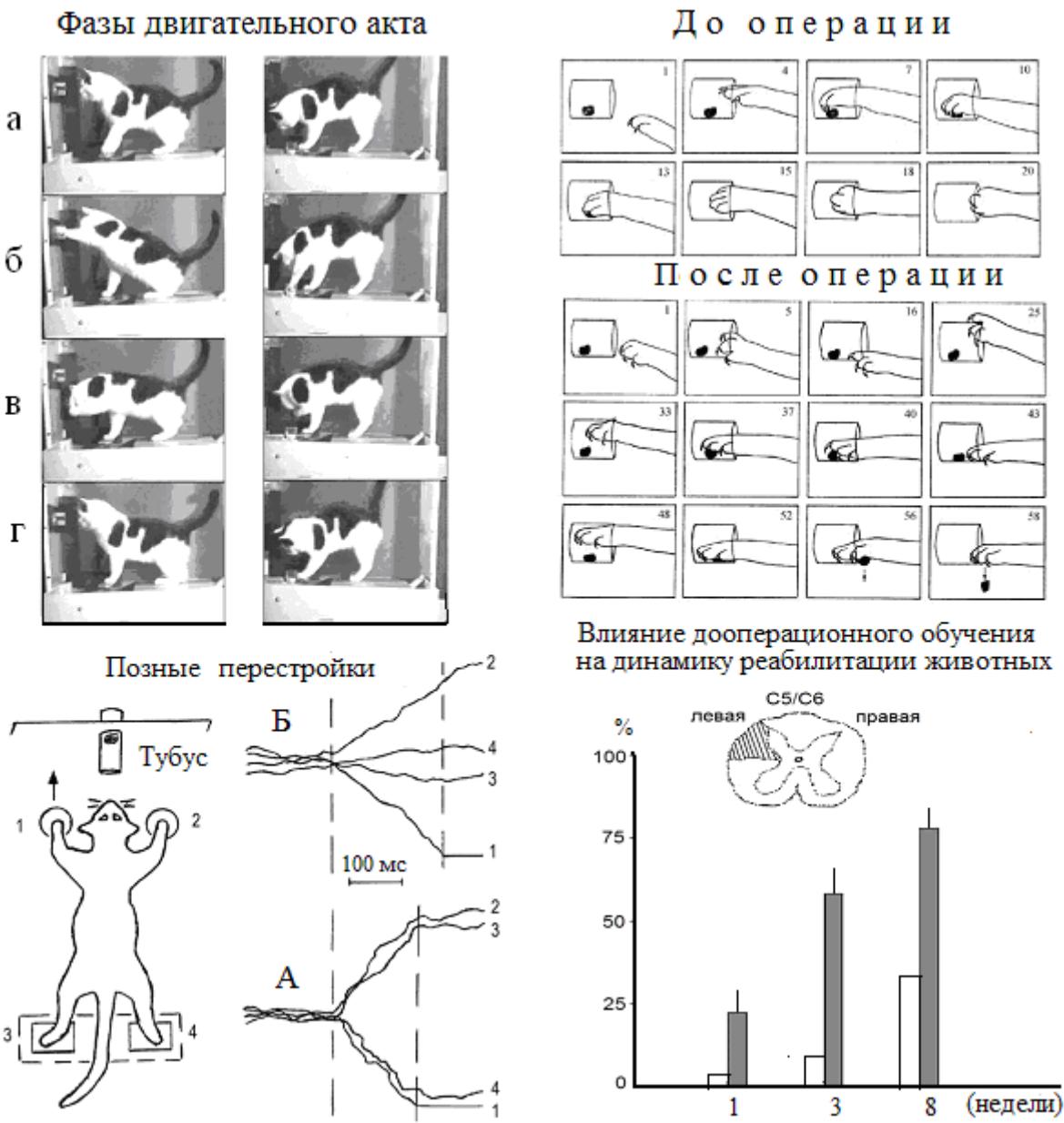


Рис. 3. Влияние увеличения времени дооперационного обучения на выполнение сложнокоординированной двигательной реакции извлечения пищи из тубуса у ламинэктомированных (C5/C6) животных (Альбертин, 2014, 2023; Albertin, 2014).

На диаграмме: белые столбики — 1 неделя дооперационного обучения, темные столбики — 8 недель дооперационного обучения. Слева внизу на рисунке показаны тензограммы опорной нагрузки (1, 2, 3, 4) при диагональной (А) и немдиагональной (Б) формах перестройки позы животного. Остальные обозначения приведены на рисунке.

упавшей пищи при неудачных попытках ее извлечения из тубуса.

Поведение животных в ходе опыта регистрировалось на видеоленту с помощью видеомагнитофона (формат S-VHS), записи опытов также сохранялись в виде avi-файлов для последующего покадрового анализа выполняемого инструментального ответа. Дооперационное обучение в основной группе животных (5 кошек) проводили в течение 8 недель. В контрольной группе животных (3 кошки) дооперационное обучение осуществляли в течение одной недели. В каждом опыте давали последовательно 60 проб (30 проб — ГТ-тест, 30 проб — ВТ-тест). Унилатеральное повреждение кортико- и руброспинальных эфферентных путей проводили под наркозом, по методу Альстермарка (Alstermark et al., 1981), с помощью микроножа, которым разрушали латеральную систему моторных эфферентных путей на уровне шейного (C5C6) отдела спинного мозга. В опыт животных брали через неделю после операции.

Послеоперационное тестирование всех подопытных животных проводили ежедневно в течение 8 недель. Анализировали число правильных ответов, время осуществления пищедобывательной реакции, а также фиксировали характер и выраженность двигательных нарушений после повреждения кортико- и руброспинального эфферентных путей.

Результаты опытов показали, что у интактных подопытных животных условно-рефлекторная поза и инструментальная пищедобывательная реакция на предъявление натурального пищевого раздражителя формировались на 7–10 день дооперационного обучения.

Координационный рисунок инструментального ответа состоял из серии последовательно сменяемых физических движений передней рабочей лапой, осуществляемых животным преимущественно под зрительным контролем: подъем рабочей лапы, ввод ее в тубус и накрывание пищи кистью, захват пищи с помощью флексии пальцев, извлечение пищи из тубуса и поднесение ее ко рту посредством синергичной супинации и флексии передней рабочей конечности, поедание пищи и принятие исходной позы (постановка лап на платформы), которая являлась необходимым условием для предъявления животному пищевого раздражителя, инициирующего выполнение следующей инструментальной пищедобывательной реакции (рис. 3а, г).

Выполнение пищедобывательной реакции в ВТ-тесте несколько отличалось от ответа, осуществляемого животными в ГТ-тесте, так как после захвата пищи пальцами требовала

дополнительной флексии кисти в плантарном направлении для более надежного удержания пищи при ее извлечении из вертикально расположенного тубуса. Количество нормально завершенных пищедобывательных реакций, совершенных рабочей лапой без потери (падение добываемой пищи), на 7–10 день обучения составляло у подопытных животных 70–85%, время осуществления инструментальной пищедобывательной реакции варьировало от 960 до 1680 мс (рис. 3).

При выполнении как ГТ-, так и ВТ-тестов инициация инструментального физического ответа на предъявление пищевого раздражителя сопровождалась характерной перестройкой позы — переносом тяжести тела, которая в исходной позиции равномерно распределялась на все конечности, на нерабочую переднюю лапу и противоположную ей заднюю конечность (рис. 3).

У второй основной группы животных (5 кошек) ежедневная дооперационная тренировка была продолжена на срок до 8 недель. При дальнейшем обучении координационный рисунок двигательного ответа становился более четким, при этом число завершенных пищедобывательных реакций у животных возрастало до уровня 90–100%, движение становилось более стабильным, а время выполнения упроченной пищедобывательной реакции после 5–7 недель обучения сокращалось до 880 ± 120 мс (ВТ-тест) и 920 ± 80 мс (ГТ-тест).

Перестройка позы при инициации ответа у животных этой группы претерпевала значительные изменения и характеризовалась перераспределением опорной нагрузки преимущественно между передними лапами (разгрузка передней рабочей конечности с переносом тяжести тела на нерабочую переднюю лапу), т.е. выполнялась без существенного изменения опорных нагрузок на задние конечности (рис. 3). Переход к указанному паттерну позной перестройки у подопытных животных наблюдался при прохождении как ГТ-, так и ВТ-тестов. Отдельные попытки использования нерабочей (правой) конечности для совершения вырабатываемой реакции у подопытных животных исчезали после 2–3 недель дооперационного обучения.

Тестирование выработанного в результате дооперационного обучения инструментального ответа у оперированных животных проводилось через 7–10 дней после операции, после нормализации локомоции и восстановления способности подопытных кошек к выполнению координированных движений передними лапами. Показано, что у животных основной группы

с хорошо упроченным двигательным навыком (8 недель дооперационного обучения) повреждение кортико- и руброспинальных эфферентных путей не нарушало смысловую программу выученного инструментального ответа, однако сопровождалось двигательными нарушениями, отмечаемыми после операции почти на всех фазах реализации упроченной пищедобывательной реакции. В наибольшей мере нарушался процесс захвата (grasping) пищи пальцами кисти в тубусе, адекватные реакции супинации и флексии рабочей конечности заменялись ригидными движениями выгребания (raking) пищи из тубуса. В результате этого возрастало количество проб с незавершенными ответами, вызванных падением и, как следствие, потерей извлекаемой из тубуса пищи (рис. 3).

Характерным для оперированных животных являлось стереотипное повторение основных фрагментов двигательной реакции, связанных с захватом и извлечением пищи из тубуса, что приводило к значительному (2–10-кратному) увеличению времени выполнения инструментальной пищедобывательной реакции. Указанные нарушения отмечались в большинстве тестируемых инструментальных ответов в первую неделю послеоперационного тестирования, в конце третьей недели тестирования они наблюдались в 30–50% ответов и через 6–8 недель составляли лишь 20–30% от числа проб в опыте.

Важно отметить, что полноценные (свободные от вышеописанных нарушений) пищедобывательные реакции у оперированных животных основной группы (8 недель обучения) наблюдались в отдельных (3–7 ответов) пробах уже в первые дни послеоперационного тестирования. При этом необходимым условием правильной реализации пищедобывательной реакции в этих пробах являлся успешный захват пальцами кисти пищи в тубусе. Как правило, в данных пробах не наблюдалось ригидных движений выгребания пищи из тубуса, неадекватных попыток подхватывания пищи ртом или падения пищи. Время осуществления пищедобывательной реакции в этих пробах также не отличалось от нормы.

Следует указать, что в первую неделю послеоперационного тестирования у подопытных животных с 8-недельным сроком дооперационного обучения могли наблюдаться нарушения и ранних фаз выработанной инструментальной пищедобывательной реакции, заключавшиеся в незначительном расстройстве (увеличении длительности) позной перестройки при инициации фазического инструментального ответа, в непопадании с первой попытки рабочей

лапой в тубус с пищей, а также в появлении отдельных попыток использования нерабочей (здоровой) лапы при инициации инструментальной пищедобывательной реакции. К концу первой недели послеоперационного обучения эти нарушения у подопытных животных, как правило, пропадали. У подопытных кошек с 8-недельным дооперационным сроком обучения после первой недели послеоперационного обучения практически не наблюдалось попыток использования нерабочей конечности даже после снятия иммобилизирующего носка с лапы животного.

По сравнению с нарушениями, выявленными у оперированных кошек с длительным (8 недель) сроком дооперационного обучения, в контрольной группе животных со слабо упроченной инструментальной двигательной реакцией (1 неделя обучения) после операции ламинэктомии тяжесть вышеописанных нарушений инструментальной пищедобывательной реакции и время, необходимое для их компенсации, резко возрастили.

Указанные нарушения были более выражены при использовании ВТ-теста. В отличие от животных с 8-недельным периодом дооперационного обучения у контрольных кошек полной компенсации двигательных нарушений при осуществлении животными ранних фаз выработанного (но не упроченного) инструментального пищедобывательного ответа достичь не удалось. Пробы с расстройствами позной перестройки, неточные попадания рабочей лапой в тубус с пищей, а также попытки использования нерабочей (здоровой) лапы при инициации инструментальной пищедобывательной реакции отмечались у этих животных на всем протяжении (8 недель) послеоперационного тестирования.

Необходимо подчеркнуть, что у контрольных животных первые завершенные (не связанные с потерей пищи) пищедобывательные реакции появлялись лишь на 4–5 неделю послеоперационного тестирования и после 8 недель послеоперационного обучения достигали уровня 20–30% от числа проб в опыте (рис. 3). При этом нормальные пищедобывательные реакции у контрольных кошек, как правило, заменялись ригидными движениями выгребания пищи из тубуса и последующим захватом пищи ртом (языком, зубами) у края тубуса. В отличие от кошек с 8-недельным дооперационным обучением у контрольных животных полноценные флексорные реакции захвата пищи пальцами отсутствовали на протяжении всего периода послеоперационного тестирования.

Моделирование постуральной апраксии

В экспериментах, проведенных на кошках, исследовали влияние дисфункции ДА-ergicеской системы стриатума на процесс перестройки позы, связанной с выполнением сенсомоторного навыка слежения за движением тестируемых зрительных сигналов при осуществлении отсроченного двигательного ответа (Альбертин, 2017б, 2021, 2023).

Подопытных животных предварительно обучали выполнению двигательного рефлекса нажатия и удержания передней лапой рычага при предъявлении на экране монитора (осциллографа) двух пространственно разделенных зрительных изображений и осуществлению пищедобывательной реакции при появлении через определенное время нового изображения — целевого сигнала (рис. 4А, Б, В).

Пульт управления экспериментатора был снабжен средствами включения и регулятором движения сенсорных раздражителей на экране осциллографа (монитора), который позволял экспериментатору осуществлять подачу зрительных раздражителей, а также выбирать направление и скорость сведения зрительных раздражителей в целевой сигнал, при этом подключение компьютера позволяло автоматически изменять размер и исходное местоположение предъявляемых на экране зрительных сигналов.

После подачи на экран монитора простых однородных (например, два сфокусированных пятна диаметром 3–5 мм) исходных раздражителей экспериментатор обеспечивает их сближение путем управления скоростью движения одного из двух исходных зрительных раздражителей в вертикальном направлении. При этом движение производят с выбранной постоянной скоростью до совмещения двух исходных раздражителей с образованием одного нового изображения — целевого пускового стимула, за которым следует подкрепление. Устройство для тестирования животного позволяет исследовать сенсомоторные реакции при малых скоростях движения исходных сигналов, так как условно-рефлекторные зрительные изображения предъявляются на экране монитора на близком (20–30 см) расстоянии от глаз, позволяя животному уверенно различать их движение со скоростью 1.0 мм/с и выше. При этом животное во время выполнения зрительного слежения сохраняет постоянную позу (сидя, с опорой передними лапами на одну из платформ и выжатый манипуляционный рычаг), что исключает беспорядочную двигательную активность и отказы животного от работы в эксперименте.

При оценке успешности выполнения поведенческих задач учитывали сложность теста, общее количество применяемых проб, число проб с правильными ответами, время выполнения задачи сведения раздражителей в целевой сигнал. При этом анализировали электромиограммы мышц-антагонистов рабочей лапы, осуществляющей целенаправленный двигательный ответ, шейных мышц, фиксирующих фазические движения головы, электроокулограмму, механограмму и тензограмму тонического и фазического компонентов двигательных реакций, которые показывают динамику и характер условно-рефлекторного поведения, а также силу нервной системы и подвижность нервных процессов животного при выполнении тестируемой задачи.

На рис. 4 представлены электрограммы сенсомоторных реакций при зрительном слежении, зарегистрированные у подопытных животных при внутристриатной инъекции физиологического раствора (контроль) и тестируемого нейромедиатора дофамина (Альбертин, 2017б).

Показано, что внутристриатная инъекция дофамина приводила к снижению способности животных к удержанию рабочей лапой выжатого рычага во время экспозиции тестируемых зрительных сигналов (рис. 4Б, В). После инъекции дофамина максимальное время удержания рычага у подопытных животных составляло 3–4 с, по сравнению с 8–12 с у контрольных животных. В 35–50% условно-рефлекторных ответов способность к удержанию рычага у этих животных в целом сохранялась, но во время изолированного действия зрительных сигналов отмечалось резкое нарушение перестройки тонической активности экстензора рабочей конечности — *m. triceps brachii*, связанной с подготовкой к осуществлению предстоящей пищедобывательной реакции (рис. 4В). При этом у всех животных после внутристриатной инъекции дофамина наблюдалось преждевременное появление или отсутствие (рис. 4Б, В) фазической двигательной реакции в виде вертикального нистагма головы и глаз, наблюдаемой у контрольных животных при критическом совмещении тестируемых зрительных изображений.

Исследования, проведенные с использованием разработанного нами способа тестирования инструментальных пищевых рефлексов, показали различное влияние стимуляции ДА-реактивной системы хвостатого ядра на инструментальные условные рефлексы при задержке безусловного подкрепления от начала действия условного раздражителя. Если в коротко отложенном инструментальном рефлексе получение

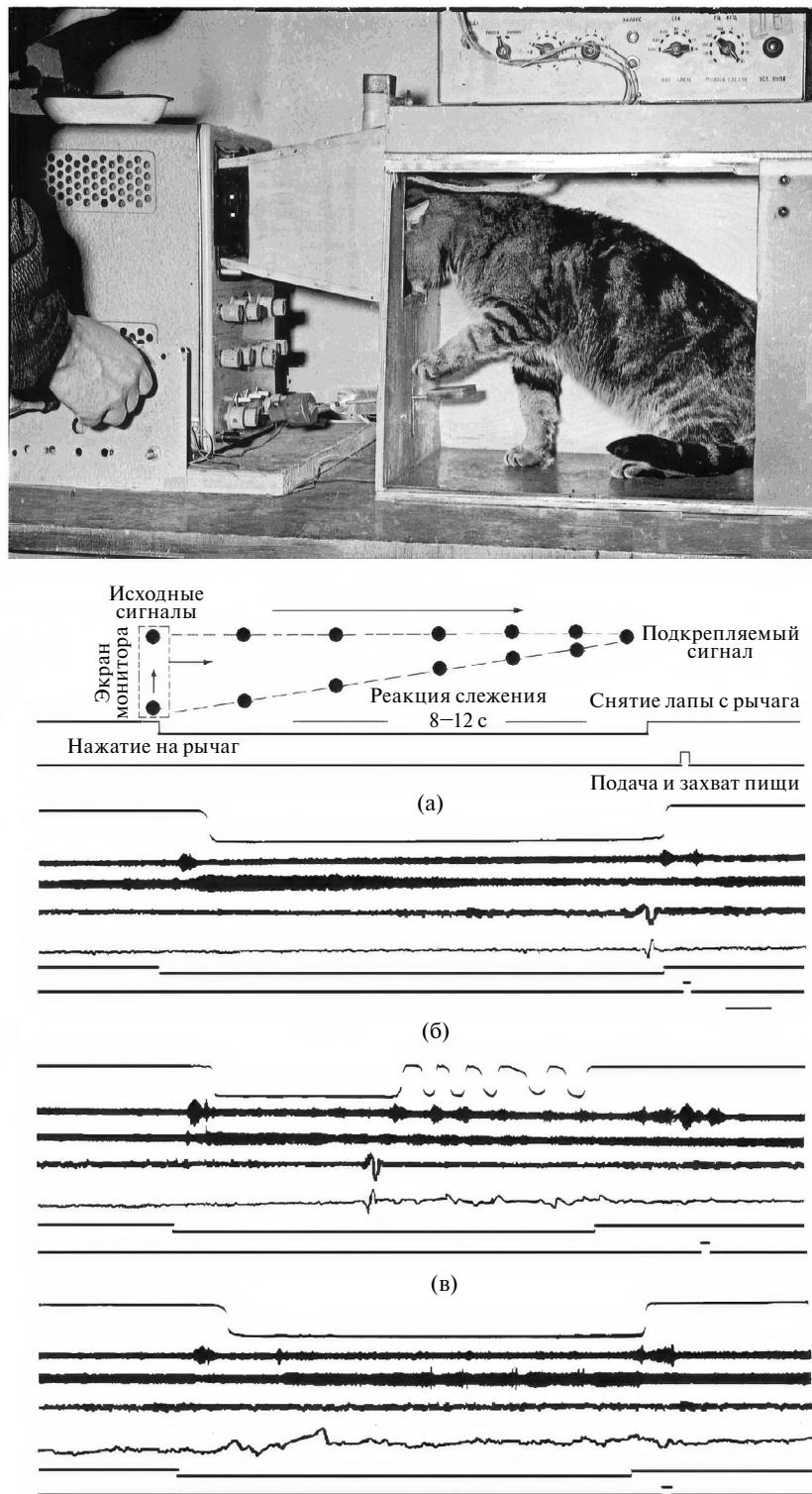


Рис. 4. Динамика сенсомоторной реакции зрительного слежения при реализации тонической двигательной реакции у животных при внутристриатной инъекции физиологического раствора — контроль (а) и нейромедиатора дофамина (б, в) (Альбертин, 2017б, 2021).

На электрограмме сверху вниз: mechanограмма (МХГ) движения рабочей лапы животного (выжим рычага манипулятора и его удержание в течение 8–12 с, необходимое для подачи пищи и ее захвата рабочей лапой); электромиограммы (ЭМГ) мышцы-сгибателя (*m. biceps brachii*) и мышцы-разгибателя (*m. triceps brachii*) рабочей лапы; ЭМГ шейных мышц; электроокулограмма (ЭОГ); отметка включения сенсорных сигналов. Калибровка времени — 1 с. Скорость движения на экране зрительных сигналов — 6°/с.

пищевого подкрепления осуществляется непосредственно после выжима педали (на первой–второй секунде действия условного раздражителя), то в тоническом инструментальном рефлексе выжим педали означал лишь принятие исходного положения, поддержание которого на период изолированного действия условного раздражителя составляло недеятельную фазу инструментального условного рефлекса. При способительное поведение животных в этом случае строилось на выработке запаздывающего торможения в период изолированного действия условного раздражителя.

Следует подчеркнуть, что смена в течение одного сочетания противоположных по своему поведенческому выражению функциональных состояний: условно-рефлекторного торможения (так называемая недеятельная тормозная фаза, связанная с удержанием педали рабочей лапой) и условно-рефлекторного возбуждения (деятельная фаза, связанная с осуществлением той же конечностью пищедобывательной реакции) — представляет сложную задачу в связи с высокой возбудимостью и подвижностью нервных процессов в двигательном анализаторе (Купалов и др., 1964; Селиванова, Голиков, 1975). Для ее успешного выполнения подопытным животным необходимо было в недеятельную фазу инструментального условного рефлекса не только ограничить излишнюю локомоторную активность, но и осуществить сложный процесс подготовки двигательных исполнительных механизмов к предстоящей пищедобывательной реакции. Показателем этого процесса в наших опытах являлось четкое снижение тонической активности мышц экстензора — *m. triceps brachii* рабочей конечности животного по мере изолированного действия зрительного условного раздражителя, т.е. наблюдалась перестройка позы животного — перераспределение активности мышцы-антагониста, направленной на более адекватное выполнение двигательной пищевой реакции, запуск которой приурочен к моменту подачи подкрепления.

Как показали наши исследования, стимуляция Да-реактивной системы хвостатого ядра не оказывала существенного влияния на реализацию и выработку инструментальных условных рефлексов на совпадающие раздражители. Вместе с тем инъекция дофамина критическим образом отразилась на осуществлении запаздывающих инструментальных условных рефлексов как при ожидании отмены условного сигнала, так и при зрительном слежении за движением фрагментов пускового сигнала. У подопытных животных после инъекции дофамина прак-

тически оказалось невозможным выработать тоническую фазу инструментального ответа при отставлении безусловного подкрепления более чем на 2–3 с. У кошек с предварительно упроченными запаздывающими инструментальными рефлексами при осуществлении условно-рефлекторной деятельности наблюдались две формы расстройств недеятельной фазы инструментального условного рефлекса: 1) недеятельная фаза рефлекса заменялась быстрыми повторными выжимами педали рабочей конечностью (максимальное время удержания педали при этом составляло 2–3 с); 2) при замене недеятельной фазы инструментального рефлекса на деятельность наблюдалось появление значительной задержки (250–450 мс) в осуществлении последующей пищедобывательной реакции.

В обоих случаях у подопытных животных, по сравнению с контрольными, наблюдалась потеря способности приурочить пищедобывательную реакцию, осуществляемую рабочей конечностью, к моменту подачи целевого условного сигнала и предъявления безусловного подкрепления. Характер ЭМГ-нарушений, выявленных в недеятельную тоническую фазу инструментального рефлекса при стимуляции Да-реактивной системы хвостатого ядра, позволяет предположить, что в основе вышеуказанных расстройств лежат нарушения нормального перераспределения тонической активности мышц-антагонистов рабочей конечности. В этой связи возникает предположение, что указанные ЭМГ-нарушения обусловлены непосредственным вовлечением нигро-стриарной Да-ergicической системы в процессы, связанные с регуляцией мышечного тонуса при организации произвольных двигательных ответов. Однако эта гипотеза плохо согласуется с проведенными исследованиями (DeLong, Georgopoulos, 1979; Steinfels et al., 1983), в которых было показано отсутствие каких-либо изменений активности Да-ergicических нейронов компактной зоны черной субстанции при осуществлении животными произвольных двигательных ответов. Следует подчеркнуть, что инъекция дофамина вызывает нарушение перестройки тонической активности мышцы-антагониста и сопутствующие двигательные расстройства лишь в недеятельную фазу инструментального рефлекса, причем, чем выше уровень исходной мотивации, тем эти нарушения значительнее.

Моделирование пространственной апраксии

В экспериментах, проведенных на крысах Long Evans, исследовали роль центрального стриатума в патогенезе пространственной апраксии — выполнении подопытными животными пространственно-ориентированных

действий, связанных с изменением кинематики (направления и скорости) движения.

В отличие от ранее описанных видов пракси более сложные формы целенаправленного поведения, связанные с ориентацией животных в пространстве и с последовательной сменой тактики поведения, требуют координированной работы сенсорной, двигательной и гуморальной систем организма. В этих условиях оценка времени происходит в другом, супрасекундном масштабе времени, а поведенческий акт может быть разбит на несколько этапов поведения, последовательно приближающих животное к появлению целевого сигнала, связанного с предъявлением ожидаемого вознаграждения. При этом резко возрастает роль избирательного внимания и эпизодической памяти при выполнении последовательных этапов поведения.

В проведенных нами опытах (Альбертин, 2002, 2016а, 2016б, 2017а, 2019, 2021; Альбертин, Винер, 2014; Albertin et al., 2000; Tabuchi et al., 2003; Wiener et al., 2003; Albertin, Wiener, 2015) исследовали поисковое поведение крыс в четырехрукавном лабиринте с асимметричным подкреплением: в трех рукавах животные получали по 1 капле, а в одном рукаве — 5 капель подкрепления (Тест 1).

В отдельной серии экспериментов проводили обучение животных ориентации в лабиринте с дифференцированным (1, 3, 5, 7 капель) подкреплением, подаваемым в четырех рукавах радиального лабиринта — Тест 1а (рис. 5).

В начальный период обучения наличие подкрепления в рукаве лабиринта обеспечивалось подачей внутрилабиринтного сигнала (лампочки), включаемого в случайном порядке в одном из подкрепляемых рукавов лабиринта. После 5–6-разового посещения животным каждого рукава лабиринта проводили тестирование способности животных к поиску предпочтительного подкрепления с использованием хорошо видимых навигационных зрительных ориентиров, размещенных вокруг лабиринта.

Свободный доступ к кормушкам во всех руках лабиринта обеспечивался подачей тестовой пробы (probe trials) — одновременным включением внутрилабиринтных сигналов во всех руках лабиринта. При этом животные последовательно выбирали рукава лабиринта с 7, 5, 3 и 1 каплями, сохраняя приоритет выбора наибольшего подкрепления, что свидетельствовало о возможности формирования у животного карт памяти о локализации всех предъявляемых подкреплений.

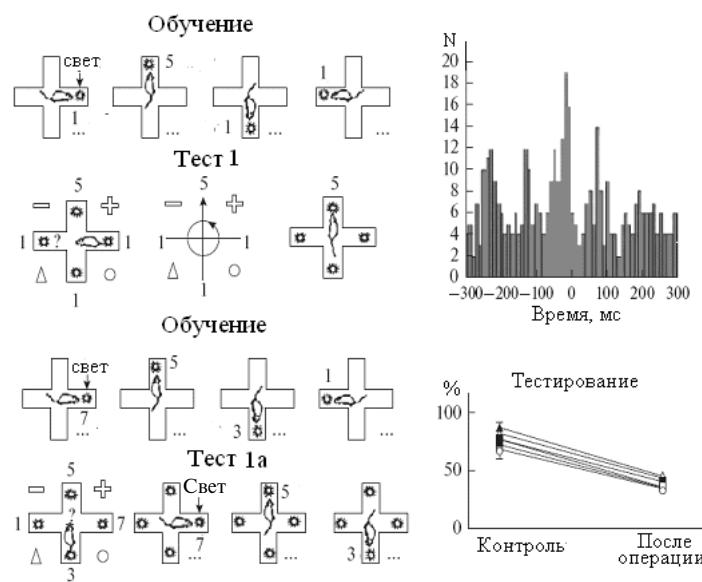


Рис. 5. Выбор подопытными животными предпочтительного подкрепления в лабиринте с дифференцированным подкреплением при одновременном включении локальных зрительных сигналов во всех руках радиального лабиринта — Тесты 1 и 1а (Альбертин, 2021; Albertin et al., 2000; Tabuchi et al., 2003; Albertin, Wiener, 2015). Цифры на рисунке — количество капель подкрепления в руках лабиринта. Кружки со стрелками — направление обзора животного при определении локализации предпочтительного подкрепления в лабиринте с помощью экстраполиринтных навигационных сигналов. Справа сверху — кросскоррелограмма синхронной нейронной активности в тета-диапазоне прилежащего ядра и гиппокампа, регистрируемой при выборе предпочтительного (наибольшего) подкрепления. Справа внизу — уровень правильных ответов при выборе наибольшего подкрепления до и после повреждения вентрального стриатума (*n. accumbens*).

Животным в процессе решения задачи по поиску предпочтаемого (наибольшего) подкрепления необходимо было последовательно реагировать на различные условно-рефлекторные раздражители, сигнализирующие о приближении к моменту получения предпочтаемого подкрепления: на изолированное предъявление локальных внутрилабиринтных сигналов, затем их одновременное включение, которое требовало от животного сменить тактику поведения на поиск наибольшего подкрепления в лабиринте путем ориентации по экстラлабиринтным навигационным сигналам, определяющим местонахождение в лабиринте предпочтаемой пищи (рис. 5). Очевидно, что в этом случае подкрепляющие аттрактивные свойства предпочтаемого подкрепления, переносились на все вышеуказанные условно-рефлекторные сигналы, предшествующие подкреплению, мотивационное значение которых усиливалось по мере поэтапного приближения животного к предпочтаемому наибольшему подкреплению. В наших опытах инвариантный памятный след на целевой условно-рефлекторный сигнал (конфигурация экстラлабиринтных навигационных знаков, указывающих на точное местоположение пищевого подкрепления в лабиринте) у животных сохранялся при частичном изменении его конфигурации. Момент опознания целевого сигнала у крыс сопровождался разрядами активности нейронов гиппокампа и центрального стриатума (*n. accumbens*) в тета-диапазоне частот, что свидетельствовало о пространственной синхронизации этих структур, необходимой для выполнения заключительного этапа поведенческого акта — получения ожидаемого подкрепления. При этом у животных с дифференцированным подкреплением (Тест 1а), как и при выполнении задачи с асимметричным подкреплением (Тест 1), сохранялось наличие синхронной активности гиппокампа и прилежащего ядра при выборе каждого подкрепляемого рукава (рис. 5). После обучения выполнение животными указанной задачи сопровождалось последовательным изменением кинематики (направления и скорости движения к кормушкам) в зависимости от местонахождения и количества подкрепления.

Повреждение прилежащего ядра (*n. accumbens*) в тестируемых сериях опытов (Тесты 1, 1а) сопровождалось нарушением синхронизации указанных структур мозга и потерей способности животных к безошибочному реагированию на предъявление целевых условно-рефлекторных сигналов (поиску наибольшего подкрепления в лабиринте путем ориентации животных по экстラлабиринтным навигационным сигна-

лам, определяющим местонахождение в лабиринте предпочтаемой пищи), при сохранении способности к выполнению рефлекторных реакций по типу стимул—ответ на изолированное последовательное предъявление внутрилабиринтных условных сигналов (рис. 5). При этом у подопытных животных с повреждением прилежащего ядра (Тесты 1, 1а) наряду с нарушением выбора наибольшего подкрепления отмечалась потеря способности к увеличению скорости пробежки в лабиринте к кормушкам с большим подкреплением, по сравнению с другими кормушками. Сходные нарушения поискового поведения у крыс наблюдались в опытах при изменении активности ДА-реактивной системы стриатума (Альбертин, 2016а).

ОБСУЖДЕНИЕ

В модельных экспериментах, проведенных на лабораторных животных (кошки и крысы), выявлена важная роль стриатума в патогенезе различных видов апраксии при осуществлении координированных последовательно выполняемых двигательных навыков разной степени сложности: кинетической (расстройство динамики движения, нарушение перехода отдельных простых движений мышц-антагонистов передней конечности подопытного животного в единое слитное движение); постуральной (перестройка и поддержание позы (равновесия), необходимые для выполнения предстоящего движения животного при отсроченном подкреплении); кинестетической (нарушение точных координированных пищедобывательных движений передней конечности и пальцев животного); пространственной (выполнение испытуемыми животными пространственно-ориентированных двигательных реакций, связанных с изменением кинематики (времени, направления и скорости) движения в лабиринте).

Полученные результаты показали существенное влияние эффекта интерференции предшествующего и предстоящего двигательных ответов, образуемой взаимодействием имплицитного (стереотипного) и эксплицитного (условно-рефлекторного) обучения животных, на формирование и последующее осуществление изученных видов праксиса. Повреждение стриатума в наших опытах приводило к потере способности животного к вытормаживанию ранее выработанных ответов упроченного двигательного навыка при переходе от стереотипного предъявления дифференцируемых зрительных сигналов к их экспозиции в случайном порядке и, как следствие, к появлению tremora передней конечности, выполнившей движение (Суворов

и др., 1983; Альбертин, 2015). Следует отметить, что сходный метод создания проблемной ситуации путем интерференции альтернативных форм обучения был использован для выявления двигательных нарушений — хореи и гемибаллизма — у пациентов с патологией базальных ганглиев (Mink, 1996, 2003), а также применяется в клинике при тестировании и диагностике больных паркинсонизмом (Pohl et al., 2001; Ghilardi et al., 2009; Gamble et al., 2014; Caljow et al., 2016).

Результаты следующей серии опытов показали, что влияние предварительного (имплицитного) обучения животных выполнению пищедобывательного двигательного навыка, проведенного в дооперационный период, отчетливо проявилось в ускорении процесса реабилитации при выполнении координированной пищедобывательной реакции у кошек с перерезкой кортико- и руброспинального проводящих путей. При этом важно подчеркнуть, что процесс реабилитации пищедобывающего навыка у животных проходил на фоне нормализации перестройки позы, необходимой для инициации и последующего выполнения координированного двигательного навыка, что требовало активного влияния оставшихся интактными стриатума и выходных текто-, ретикуло(нигро)-путей. Наше предположение подтверждается недавно проведенным электрофизиологическим исследованием (Zastron et al., 2019), которое показало влияние восьминедельной сенсомоторной тренировки на усиление активности ядер стриатума и связанных с ними структур мозга (*globus pallidum*, *subthalamus*, *substantia nigra*), участвующих в регуляции постурального контроля при осуществлении двигательных ответов у пациентов, перенесших инсульт.

В другой серии опытов, связанных с выполнением инструментального двигательного ответа при отсрочке подкрепления, процесс перестройки позы у животных происходил параллельно с осуществлением сенсомоторного навыка слежения за движением тестируемых зрительных сигналов. Следует отметить, что тестируемые в наших опытах двигательные навыки: постуральная реакция, зрительная фиксация и слежение за движущимися объектами — формируются в раннем онтогенезе, причем слежение требует согласованной работы девяти глазодвигательных мышц. Необходимо отметить, что оценка времени животным в условиях отсроченного подкрепления происходит в другом, супрасекундном масштабе времени, а поведенческий акт может быть разбит на несколько

этапов поведения, последовательно (постепенно) приближающих животное к появлению целевого сигнала, связанного с предъявлением ожидаемого вознаграждения. При этом резко возрастает роль избирательного внимания к тестируемым зрительным сигналам и процедурной (глазодвигательной) памяти, используемой для сличения их сходства с ожидаемым целевым зрительным сигналом и принятия решения для своевременного выполнения двигательного ответа. Как показали наши опыты, важная роль в осуществлении изучаемых двигательных реакций принадлежит ДА-реактивной системе стриатума, что подтверждает ранее высказанное предположение о возможном участии базальных ганглиев в квантовании (*chunking*) времени, необходимого для выполнения последовательных этапов тестируемого двигательного ответа (Graybiel, 1998; Soares et al., 2016). Механизм влияния инъекции дофамина в генерации выявленных дискинезий (постуральной апраксии и двигательной стереотипии), наблюдаемый в наших опытах у животных при выполнении тестируемой задачи, основан на дисфункции тонических и фазических ДА-клеток стриатума при ожидании и выполнении последовательно сменяемых движений: при тонической перестройке позы и осуществлении глазодвигательных реакций слежения, сменяемых физической двигательной реакцией захвата пищи (Альбертин, 2015; Aosaki et al., 1994; Matsumoto et al., 1999; Bagdaiyan et al., 2007).

Результаты недавно проведенных исследований показали, что задачи, связанные с обучением навыкам зрительного слежения, сопровождаются генерализацией процессов перцептивного и моторного обучения (Censor, 2013; Lang et al., 2013; Modrano et al., 2020). Это позволило исследователям приступить к разработке эффективных методов для диагностики пациентов с двигательными расстройствами различной этиологии (Modrano et al., 2020; Doumas et al., 2021; García-Ramos et al., 2023) и их реабилитации путем обучения и последующей тренировки в выполнении задач слежения за движущимися объектами, осуществляемых одним или обоими эффекторами (движения глаз или движения глаз и руки). При этом авторы (Modrano et al., 2020; García-Ramos et al., 2023) отмечали, что процесс реабилитации у этих пациентов сопровождался повышением нейрональной активности в моторной коре, базальных ганглиях и мозжечке.

При осуществлении более сложных видов праксиса, наблюдавшегося в опытах с отсроченным подкреплением, связанного с по-

следовательным изменением кинематики (направления и скорости) движения при осуществлении поискового поведения крыс в лабиринте, показана важная роль Да-ергической системы прилежащего ядра, имеющего тесные морфофункциональные связи с гиппокампом и префронтальной корой. При этом имплицитная и эксплицитная формы обучения, сменяя друг друга на различных этапах выполнения двигательной задачи, находились в синергических отношениях, которые в наших опытах нарушались при дисфункции центрального стриатума. Наши данные о синхронизации нейрональной активности центрального стриатума и гиппокампа, наблюдаемой в наших опытах при принятии животными решения о смене направления и скорости движения кормушкам с дифференцированным подкреплением, согласуются с результатами нейрональных исследований, продемонстрировавших взаимодействие коры и подкорки в ритме тета- и гамма-частот (8–12 и 40–80 Гц соответственно) при осуществлении последовательно выполняемого двигательного поведения (Cohen et al., 2007). При этом показано, что продолжительность тета-активности и количество гамма-колебаний коррелируют с продолжительностью различных этапов поведенческого акта и близостью предстоящего подкрепления (Dragoi, Buzsaki, 2006; Gupta et al., 2012). Гиппокампальные нейроны в этом случае кодируют энграмму эпизодической памяти, лежащей в основе формирования так называемого ментального времени на различных этапах целенаправленного поведения. Возрастание пищевой мотивации при приближении животного к предстоящему подкреплению поддерживается с помощью градуального повышения уровня дофамина в центральном стриатуме (Parkinson et al., 2002). При подготовке животного к выполнению действия, направленного на получение наибольшего подкрепления, объемный выброс дофамина существенно влияет на процесс синхронизации активности нейронов, терминальные окончания которых широко распространены в различных структурах головного мозга (Gonon, 1997; Zoli et al., 1998; Watabe-Ushida, 2012). Следует отметить, что после физического Да-ответа высокая концентрация дофамина распадается в синапсах центрального стриатума (прилежащее ядро) продолжительнее, чем в дорсальном стриатуме (Suaud-Chagny et al., 1995; Nirenberg et al., 1997; Wickens et al., 2007). Другими словами, обучающий сигнал, обеспечивающий синаптическую пластичность, сохраняется в прилежащем ядре дольше, чем в дорсальном стриатуме. Этот обучающий сигнал достаточно продолжительный,

чтобы включить оценку ценности вознаграждения результата действия в прилежащем ядре, но не в дорсальном стриатуме. Это объясняет, почему обучение, опосредованное центральным стриатумом, поддерживается ожидаемым вознаграждением результата действия, в то время как двигательное обучение, опосредованное дорсальным стриатумом, формирует рефлекторные (стимул—ответ) двигательные навыки, которые менее чувствительны к вознаграждению.

Выше мы указывали на использование подобных экспериментальных методов в диагностике и реабилитации больных хореей, гемибаллизмом, паркинсонизмом. Для реабилитации двигательных функций у пациентов с более сложными формами апраксии, связанными с нарушениями кинетики двигательной активности при отсроченном подкреплении, ряд исследователей в настоящее время предлагают использовать компьютерные тест-игры (в основном 3D) с полным погружением пациентов в виртуальную реальность (Kourtesis et al., 2019; Kourtesis, MacPherson, 2021; Mekbib et al., 2021; Fregna et al., 2022), что позволяет им активно применять технические средства окуломоторного контроля за движущимися предметами и субъектами игры, изменяющими свое положение в пространстве, выбирающими направление и скорость движения, осуществляющими предстоящие движения, в частности жесты. Насколько эффективным для реабилитации пациентов с двигательными нарушениями будет применение указанного методического подхода в клинике, покажут будущие исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В модельных экспериментах, проведенных на лабораторных животных (кошки и крысы), исследовали роль ядер стриатума в патогенезе различных видов апраксии при осуществлении координированных двигательных навыков разной степени сложности: кинетической, постуральной, кинестетической, пространственной.

Полученные результаты показали значительно влияние эффекта интерференции предшествующего и предстоящего двигательных ответов, образуемой взаимодействием имплицитного (стереотипного) и эксплицитного (условно-рефлекторного) обучения, на формирование и последующее осуществление изученных видов праксиса. Повреждение дорсального стриатума приводило к потере способности животного к вытормаживанию ответов ранее выработанного упроченного двигательного навыка при переходе от стереотипного предъяв-

ления дифференцируемых зрительных сигналов к их экспозиции в случайном порядке и, как следствие, к появлению тремора передней конечности, выполняющей движение.

Дисфункция Да-ергической системы дорсального стриатума вызывала у кошек нарушения перестройки и поддержания позы животного, необходимой для выполнения отсроченного двигательного ответа. Опыты на животных с повреждением кортико- и руброспинальных путей показали, что успешная реабилитации пищедобывающего навыка у животных требовала активного влияния оставшихся интактными ядер стриатума и выходных текто-, ретикуло(нигро)-путей. В опытах с отсроченным подкреплением, связанных с последовательным изменением кинематики (направления и скорости) движения крыс при поиске пищи в лабиринте, выявлена важная роль Да-ергической системы вентрального стриатума, имеющего тесные морфофункциональные связи с гиппокампом и префронтальной корой. В этих условиях имплицитная и эксплицитная формы обучения, сменяя друг друга на различных этапах двигательной задачи, находились в синергических отношениях, которые нарушались при дисфункции вентрального стриатума. Примеры использования разработанных моделей апраксии описаны в опубликованных работах (Альбертин, 2011, 2019, 2022, 2023).

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор признателен проф. Лундбергу (A. Lundberg, Sweden) за ознакомление с методическими приемами проведения хирургической операции на спинном мозге. Автор признателен д-ру Винеру (S.I. Wiener, CNRS, France) за поддержку при проведении исследования.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при финансовой поддержке программ фундаментальных научных исследований государственных академий на 2020–2024 гг. (ГП-13, раздел 63). Исследования, описанные в настоящей статье, проводились в лаборатории физиологии высшей нервной деятельности Института физиологии им. И.П. Павлова РАН, отдельная серия экспериментов проведена автором в лаборатории физиологии перцепции и двигательной активности (LPPA/CNRS France).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Эксперименты, описанные в статье, проводились в соответствии с международными правилами этического обращения с животными (Strasbourg, 1985; Helsinki, 2000) и одобрены Комитетом по этике ФГБУН Института физиологии им. И.П. Павлова РАН (протокол № 12/1252 от 12.04.2024).

В представленной работе использован ранее описанный в журнале (Успехи соврем. биол. 2023. Т. 143 (2). С. 123–130) метод электрографического картирования координат тестируемых областей стриатума, предназначенный для сокращения числа используемых в опыте животных, что имеет практическое значение при проведении экспериментальных исследований в биологии и медицине.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Альбертин С.В. Способ моделирования интенционного тремора в эксперименте на животных (*Felis catus*) // Патент № RU2493610C2 заяв. 20.09.2011, опубл. 27.04.2013.
- Альбертин С.В. Влияние повреждения кортико- и руброспинальных путей на реализацию оперантных пищедобывающих рефлексов // Нейрофизиология. 2014. Т. 46 (4). С. 391–400.
- Альбертин С.В. Моделирование интенционного тремора в эксперименте на животных // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2015. Т. 101 (8). С. 949–957.
- Альбертин С.В. Влияние стимуляции дофаминергической системы мозга на пищевое предпочтение у крыс // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2016а. Т. 102 (10). С. 1137–1145.
- Альбертин С.В. Влияние режима условно-рефлекторного переобучения крыс на поисковое поведение в радиальном лабиринте // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2016б. Т. 102 (11). С. 1302–1311.
- Альбертин С.В. Влияние фрагментации зрительных навигационных сигналов на ориентацию крыс в радиальном лабиринте // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2017а. Т. 103 (8). С. 854–865.
- Альбертин С.В. Способ тестирования сенсомоторных реакций животных в условиях зрительного слежения // Сенс. сист. 2017б. Т. 31 (4). С. 290–296.
- Альбертин С.В. От нейрональной модели целенаправленного поведения к моделированию систем искусственного интеллекта // Успехи физиол. наук. 2019. Т. 50 (2). С. 15–30.
- Альбертин С.В. Интегративные функции кортико-стриато-таламо-кортикальной системы мозга // Успехи физиол. наук. 2021. Т. 52 (4). С. 47–52.
- Альбертин С.В. Способ реабилитации децеребрированных животных и устройство для его осуществления. Заявка на изобретение № 2022130679 от 24.11.2022.

- Альбертин С.В.* Метод диагностики и реабилитации децеребрированных животных // Ветеринария Кубани. 2023. Т. 5. С. 19–34.
- Альбертин С.В., Винер С.И.* Нейрональная активность прилежащего ядра и гиппокампа при формировании поискового поведения в радиальном лабиринте // Бюл. эксп. биол. мед. 2014. Т. 158 (10). С. 400–406.
- Альбертин С.В., Головачева И.П.* Моделирование различных видов апраксии в эксперименте на животных // Тез. докл. Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием “Учение академика И.П. Павлова в современной системе нейронаук” (СПб., 18–20 сентября 2024 г.). СПб.: Рос. физиол. общ., 2024. С. 121.
- Буреши Я., Бурешова О., Хьюстон Д.П.* Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Ред. А.С. Батуев. М.: Высшая школа, 1991. 397 с.
- Васильева Ю.В., Варлинская Е.И., Петров Е.С.* Особенности восстановления манипуляторного навыка у белых крыс в зависимости от стороны повреждения неокортикса и исходного моторного предпочтения // ЖВНД им. И.П. Павлова. 1995. Т. 45 (6). С. 362–369.
- Иоффе М.Е.* Механизмы двигательного обучения. М.: Наука, 1991. 201 с.
- Козловская И.Б.* Афферентный контроль произвольных движений. М.: Наука, 1976. 294 с.
- Костюк П.Г.* Структура и функция нисходящих систем спинного мозга. Л.: Наука, 1973. 279 с.
- Купалов П.С., Воеводина О.Д., Волкова В.Д. и др.* Ситуационные рефлексы у собак в норме и патологии. Л.: Медицина, 1964. 276 с.
- Лурия А.Р.* Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга. М.: МГУ, 1963. 432 с.
- Лурия А.Р.* Основы нейрофизиологии. М.: МГУ, 1973. 374 с.
- Селиванова А.Т., Голиков С.Н.* Холинергические механизмы высшей нервной деятельности. Л.: Медицина, 1975. 183 с.
- Суворов Н.Ф.* Стриарная система и поведение. Л.: Наука, 1980. 280 с.
- Суворов Н.Ф., Шаповалова К.Б., Альбертин С.В.* Участие неостриатума в механизмах инструментального поведения // ЖВНД им. И.П. Павлова. 1983. Т. 33 (2). С. 256–266.
- Фанарджян В.В., Геворкян О.В., Маллина Р.К. и др.* Динамика изменений инструментальных рефлексов у крыс после перерезки кортикоспинального тракта и удаления сенсомоторной коры мозга // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2001. Т. 87 (2). С. 145–154.
- Albertin S.V.* Patterned single alternation in cats with dorsal caudate lesions is affected by differential reward cueing // Proc. IV Conf. Neurobiol. Learn. Memory (Irvine, CA, Oct. 17–20, 1990). 1990. P. 45.
- Albertin S.V.* Effects of injury of the cortico- and rubrospinal pathways on operant food-procuring reflexes // Neurophysiology. 2014. V. 46 (4). P. 352–360.
- Albertin S.V., Wiener S.I.* Neuronal activity in the nucleus accumbens and hippocampus in rats during formation of seeking behavior in a radial maze // Bull. Exp. Biol. Med. 2015. V. 158 (4). P. 405–409.
- Albertin S.V., Mulder A.B., Tabuchi E. et al.* Lesions of the medial shell of the *n. accumbens* impair rats in finding larger rewards but spare reward-seeking behavior // Behav. Brain Res. 2000. V. 117. P. 173–183.
- Alexander G.E., DeLong M.R., Strick P.L.* Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex // Annu. Rev. Neurosci. 1986. V. 9. P. 357–381.
- Alexander G.E., Crutcher M.D., DeLong M.R.* Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, ‘prefrontal’ and ‘limbic’ functions // Prog. Brain Res. 1990. V. 85. P. 119–146.
- Alstermark B., Lundberg A., Norrsell U., Sybirska E.* Integration in descending motor pathways controlling the forelimb in the cat // Exp. Brain. Res. 1981. V. 42. P. 299–318.
- Alstermark B., Lundberg A., Pettersson L.G. et al.* Motor recovery after serial spinal cord lesions of defined descending pathways in cat // Neurosci. Res. 1987. V. 5. P. 68–73.
- Andrew C.J.* Influence of dystonia on the response to long-term L-dopa therapy in Parkinson’s disease // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1973. V. 36. P. 630–636.
- Aosaki T., Tsubakawa H., Ishida A. et al.* Responses of tonically active neurons in the primate’s striatum undergo systematic changes during behavioral sensorimotor conditioning // J. Neurosci. 1994. V. 14. P. 3969–3984.
- Badgaiyan R.D., Fischman A.G., Alpert N.M.* Striatal dopamine release in sequential learning // Neuroimage. 2007. V. 38 (3). P. 549–556.
- Bénita M., Condé H., Dormont J.F., Schmied A.* Effects of ventrolateral thalamic nucleus cooling on initiation of forelimb ballistic flexion movements by conditioned cats // Exp. Brain Res. 1979. V. 34. P. 435–452.
- Buxbaum L.J., Randerath J.* Limb apraxia and the left parietal lobe // Handb. Clin. Neurol. 2018. V. 151. P. 349–363.
- Caljouw S.R., Veldkamp R., Lamoth C.J.C.* Implicit and explicit learning of a sequential postural weight-shifting task in young and older adults // Front. Psychol. 2016. V. 7. P. 733.
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.00733>
- Censor N.* Generalization of perceptual and motor learning: a causal link with memory encoding and consolidation? // Neuroscience. 2013. V. 259. P. 201–207.
- Cohen M.X., Elger C.E., Ranganath C.* Reward expectation modulates feedback-related negativity and EEG spectra // Neuroimage. 2007. V. 35. P. 968–978.
- DeLong M.R., Georgopoulos A.P.* Motor functions of the basal ganglia as revealed by studies of single cell activity in the behaving primates // Adv. Neurobiol. 1979. V. 24. P. 131–140.

- DeLong M.R., Wichman T.* Circuits and circuit disorders of the basal ganglia // Arch. Neurol. 2007. V. 64. P. 20–24.
- Denny-Brown D., Yanagisawa N.* The role of basal ganglia in the initiation of movements // The basal ganglia / Ed. M.D. Yahr. N.Y.: Raven Press, 1976. P. 113–159.
- Divac I., Markowitch H.J., Pritzel M.* Behavioral and anatomical consequences of small intrastriatal injections of kainic acid in the rat // Brain Res. 1978. V. 151. P. 523–532.
- Doumas J., Everard G., Dehem S., Lejeyne T.* Serious games for upper limb rehabilitation after stroke: a meta-analysis // J. Neuroeng. Rehabil. 2021. V. 18 (1). P. 100.
<https://doi.org/10.1186/s12984-021-99889-1>
- Dragoi G., Buzsaki G.* Temporal encoding of place sequences by hippocampal cell assemblies // Neuron. 2006. V. 50. P. 145–157.
- Fabre M., Buser P.* Structures involved in acquisition and performance of visually guided movements in the cat // Acta Neurobiol. Exp. 1980. V. 40. P. 95–116.
- Fregna G., Schincadlia N., Baroni A. et al.* A novel immersive virtual reality environment for the motor rehabilitation of stroke patients: a feasibility study // Front. Robot. AI. 2022. V. 9. P. 906424.
<https://doi.org/10.3389/frobt.2022.906434>
- Gamble K.R., Cummings T.J.Jr., Lo S.E. et al.* Implicit sequence learning in people with Parkinson's disease // Front. Hum. Neurosci. 2014. V. 8. P. 563.
- García-Ramos B.R., Villarroel R., González-Mora J.S. et al.* Neurofunctional correlates of a neurorehabilitation system based on eye movements in chronic stroke impairment levels: a pilot study // Brain Behav. 2023. V. 13. P. e3049.
- Gellerman L.S.* Chance orders of alternating stimuli in visual discrimination experiments // Ped. Sem. J. Gen. Psych. 1933. V. 42. P. 206–208.
- Ghilardi M.F., Moisello C., Silvestr G. et al.* Learning of a sequential motor skill comprises explicit and implicit components that consolidate differently // J. Neurophysiol. 2009. V. 101. P. 2218–2229.
- Goldenberg G.* Apraxia and the parietal lobes // Neuropsychologia. 2009. V. 47 (6). P. 1449–1459.
- Gonon F.* Prolonged and extrasynaptic excitatory action of dopamine mediated by D1 receptors in the rat striatum *in vivo* // J. Neurosci. 1997. V. 17. P. 5972–5978.
- Gray J.A.* A general model of the limbic system and basal ganglia: applications to schizophrenia and compulsive behavior of the obsessive type // Rev. Neurol. 1994. V. 150 (8–9). P. 605–613.
- Graybiel A.M.* The basal ganglia and chunking of action repertoires // Neurobiol. Learn. Mem. 1998. V. 70. P. 119–136.
- Groenewegen H.J.* The basal ganglia and motor control // Neural Plast. 2003. V. 10 (1–2). P. 107–120.
- Gupta A.S., van der Meer M.A.A., Touretzky D.S., Redish A.D.* Segmentation of spatial experience by hippocampal theta sequences // Nat. Neurosci. 2012. V. 15 (7). P. 1032–1039.
- Hassler R.* Striatal control of locomotion, intentional actions and of integrations and perceptual activity // J. Neurol. Sci. 1978. V. 36. P. 187–224.
- Hayashi A., Kagamihara Y., Nakajima Y. et al.* Disorder in reciprocal innervation upon initiation of voluntary movement in patients with Parkinson's disease // Exp. Brain Res. 1988. V. 70. P. 437–440.
- Jasper H.H., Ajmone-Marsan C.A.* Stereotaxic atlas of the diencephalon of the cat. Ottawa: National Research Council of Canada, 1954. 242 p.
- Joel D., Weiner I.* The connections of the dopaminergic system with the striatum in rats and primates: an analysis with respect to the functional and compartmental organization of striatum // Neuroscience. 2000. V. 96. P. 451–474.
- Kourtesis P., MacPherson S.E.* How immersive virtual reality methods may meet the criteria of the National academy of neuropsychology and American academy of clinical neuropsychology: a soft ware review of the virtual reality everyday assessment lab (VR-EAL) // Comput. Hum. Behav. Rep. 2021. V. 4. P. 100151.
<https://doi.org/10.1016/j.chbr.2021.100151>
- Kourtesis P., Collina S., Doumas I.A., MacPherson S.E.* Validation of the virtual reality neuroscience questionnaire: maximum duration of immersive virtual reality sessions without the presence of pertinent adverse symptomatology // Front. Hum. Neurosci. 2019. V. 13. P. 417–513.
- Lang A., Gapenne O., Aubert D., Ferre-Chapus C.* Implicit sequence learning in a continuous pursuit tracking task // Psychol. Res. 2013. V. 7 (5). P. 517–527.
- Liepmann H.* Apraxia // Ergebnisse der Gesamten Medizin. 1920. Bd. 1. S. 516–543.
- Martin J.H., Ghez C.* Red nucleus and motor cortex: parallel motor systems for the initiation and control of skilled movement // Behav. Brain Res. 1988. V. 28. P. 217–223.
- Matsumoto N., Hanakawa T., Maki S. et al.* Nigrostriatal dopamine system in learning to perform sequential motor task in a predictive manner // J. Neurophysiol. 1999. V. 82. P. 978–988.
- Matt E., Foki T., Fischmeister F. et al.* Early dysfunctions of fronto-parietal praxis networks in Parkinson's disease // Brain Imaging Behav. 2017. V. 11 (2). P. 512–525.
- Mekbib D.B., Debelli D.K., Zhang I. et al.* A novel fully immersive virtual reality environment for upper extremity rehabilitation in patients with stroke // Ann. NY Acad. Sci. 2021. V. 1473 (1). P. 75–89.
- Miklyaeva E.I., Varlinskaya E.I., Ioffe M.E. et al.* Differences in the recovery rate of learned forelimb movement after ablation of the motor cortex in right and left hemisphere in white rats // Behav. Brain Res. 1993. V. 56 (2). P. 145–154.
- Miklyaeva E.I., Castaneda E.I., Wishaw I.Q.* Skilled reaching deficits in unilateral dopamine-depleted rats: impairments in movements and posture and compensatory adjustments // J. Neurosci. 1994. V. 14. P. 7148–7158.

- Mink J.W.* The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs // *Prog. Neurobiol.* 1996. V. 50. P. 381–425.
- Mink J.W.* The basal ganglia and involuntary movements // *Arch. Neurol.* 2003. V. 60. P. 1365–1368.
- Modroño C., Socas R., Hernández-Martin E. et al.* Neurofunctional correlates of eye to hand motor transfer // *Hum. Brain Mapp.* 2020. V. 41 (10). P. 2656–2668.
- Nirenberg M.J., Chan J., Pohorille A. et al.* The dopamine transporter: comparative ultrastructure of dopaminergic axons in limbic and motor compartments of the nucleus accumbens // *J. Neurosci.* 1997. V. 17. P. 6899–6907.
- Parkinson J.A., Dalley J.W., Cardinal R.L. et al.* Nucleus accumbens dopamine depletion impairs both acquisition and performance of appetitive approach behavior: implications for mesoaccumbens dopamine function // *Behav. Brain Res.* 2002. V. 137. P. 149–163.
- Pohl P.S., McDowd J.M., Filion D.L. et al.* Implicit learning of a perceptual-motor skill after stroke // *Phys. Ther.* 2001. V. 81. P. 1780–1789.
- Pramstaller P.P., Marsden C.D.* The basal ganglia and apraxia // *Brain.* 1996. V. 119. P. 319–340.
- Rosenzopf H., Wiesen D., Basilakos A. et al.* Mapping the human praxis network: an investigation of white matter disconnection in limb apraxia of gesture production // *Brain Commun.* 2022. V. 4 (1). P. fcac004.
- Schultz Q.* Depletion of DA in the striatum as an experimental model of parkinsonism: direct effects and adaptive mechanisms // *Prog. Neurobiol.* 1982. V. 8. P. 121–166.
- Soares S., Atallah B., Paton J.* Midbrain dopamine neurons control judgement of time // *Science.* 2016. V. 354. P. 1273–1277.
- Sperber C.* Rethinking causality and data complexity in brain lesion-behaviour inference and its implications for lesion-behaviour modelling // *Cortex.* 2020. V. 126. P. 49–62.
- Sperber C.* The strange role of brain lesion size in cognitive neuropsychology // *Cortex.* 2022. V. 146. P. 216–226.
- Steinfels G.F., Heym J., Strecker R.E., Jacobs B.L.* Behavioral correlations of dopaminergic unit activity in freely moving cats // *Brain Res.* 1983. V. 258 (2). P. 217–228.
- Suaud-Chagny M.F., Dugast C., Chergui K. et al.* Uptake of dopamine released by impulse flow in the rat mesolimbic and striatal systems *in vivo* // *J. Neurochem.* 1995. V. 65. P. 2603–2611.
- Suvorov N.F., Albertin S.V., Voilokova N.L.* The neostriatum: neurophysiology and behavior // *Sov. Sci. Rev. F. Physiol. Gen. Biol.* 1988. V. 2. P. 597–677.
- Tabuchi E., Mulder A.B., Wiener S.I.* Reward value invariant place responses and reward site associated activity in hippocampal neurons of behaving rats // *Hippocampus.* 2003. V. 13. P. 117–132.
- Villablanca J.R., Markus R.J., Olmstead S.E.* Effects of caudate nuclei or frontal cortical ablations in cats. 1. Neurology and gross behavior // *Exp. Neurol.* 1976. V. 52. P. 389–420.
- Watabe-Uchida M., Zhu L., Ogawa S.K. et al.* Whole-brain mapping of direct inputs to midbrain dopamine neurons // *Neuron.* 2012. V. 74. P. 858–873.
- Werner W.* Neurons in the primate superior colliculus are active before and during arm movements to visual targets // *Eur. J. Neurosci.* 1993. V. 5. P. 335–340.
- Wickens J.R., Budd C.S., Hyland B.I. et al.* Striatal contributions to reward and decision making. Making sense of regional variations in a reiterated processing matrix // *Ann. NY Acad. Sci.* 2007. V. 1104. P. 192–212.
- Wiener S.I., Shibata R., Tabuchi E. et al.* Spatial and behavioral correlates in nucleus accumbens neurons in zones receiving hippocampal or prefrontal cortical inputs // *Int. Congr. Ser.* 2003. V. 1250. P. 275–292.
- Zastron T., Kessner S.S., Hollander K. et al.* Structural connectivity changes within the basal ganglia after 8 weeks of sensory-motor training in individuals with chronic stroke // *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 2019. V. 62 (3). P. 393–397.
- Zoli M., Torri C., Ferrari R. et al.* The emergence of the volume transmission concept // *Brain Res. Rev.* 1998. V. 26. P. 136–147.

Basal Ganglia and Apraxia

S. V. Albertin

Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

e-mail: albertinsv@infran.ru

The paper presents an experimental evidence for participation of dorsal and ventral striatum in modeling of different kinds of apraxia in animals. The role of implicit and explicit learning in acquisition and performing of skilled motor behavior in animals is analyzed. The possibilities for practical using of the developed models of apraxia for screening in animals the effective pharmacological drugs as well as for diagnostics and corrections of impaired motor functions are discussed.

Keywords: basal ganglia, apraxia, modeling, implicit and explicit learning, diagnosis and correction, animals