

**Национальная Академия Наук Азербайджана
Институт Физиологии им. академика Абдулла Караева**

Аскеров Фахраддин Бахман оглы

«ОТ РЕЦЕПТОРА ДО РЕФЛЕКСА»

Баку – 2018

Печатается решением Президиума Академии Медико-Технических Наук РФ от 15 октября 2018 года (Протокол № 14/18)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Засл.деятель науки, д.м.н., проф. Г.Ш.Гараев

РЕЦЕНЗЕНТЫ:

академик НАНА М.А.Салманов

член корр. НАНА Р.Ю.Касимов

член корр. НАНА З.О.Караев

Аскеров Фахраддин Бахман оглы

ОТ РЕЦЕПТОРА ДО РЕФЛЕКСА. Монография. “MSV NƏŞR” ООО.
Баку. 2018. 420 с.

Монография посвящена одному из актуальнейших вопросов биомедицины – роли питания (пищи) как одного из факторов биотического круговорота, принимающего непосредственное участие в формировании периферических и центральных механизмов интерорецептивных обменных рефлексов, а также в реализации целенаправленных мотивационно-эмоциональных и условнорефлекторных реакций в живых системах организмов. Организмы разных видов связаны между собой не только внешней связью, которая обычно быстро подмечается (например, пищевая связь), но, во-первых, единством жизненного субстрата, во-вторых, связаны единством эволюционного процесса, как части эволюционирующей макросистемы, постоянно обменивающейся информацией. Понятно, что пища стала причиной превращения воспринимающего аппарата бактерий – от рецептора до нейрона у плоских червей. У пчел нервная клетка под влиянием пищи превращается в интегратор информации о внешней среде и становится органом, диктующим специфические формы поведения необходимые для выживания, а у человека органом знания и познания. Однако подлинно синтетическое целостное направление в биологии и физиологии связано с именем И.М.Сеченова и И.П.Павлова, которые открыли рефлекторную деятельность как важную форму сохранения организма.

На основании многолетних наблюдений, на уровне образования пищевой функциональной системы мозга, на модели общего, белкового и витаминного голодания, исследования морфохимических и нейрохимических характеристик отдельных нейронов, а также глиальных клеток и их субклеточных фракций показало, что любое адаптивное поведение на действие экстремального фактора регулируется универсальным механизмом – «структурным следом адаптации», возникающим и развивающимся в ходе филогенетического развития живых организмов как следовой процесс, начиная от рецепторов бактерий до нервных клеток человеческого мозга. Он зафиксирован в генетическом аппарате и составляет основу нейрогуморальной программы адаптивного поведения человека и животных.

В данной монографии автором впервые сделана попытка доказать справедливость данной научной концепции.

© Аскеров Фахраддин Бахман оглы, 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие.....	4
От автора.....	13
Глава I. О рецепторах и их функции.....	15
Глава II. О рефлексах.....	95
Глава III. Роль взаимоотношений доминанта, мотиваций и эмоций в формировании условно-рефлекторной деятельности животных.....	191
Глава IV. Эволюционная роль пищи в биотическом круговороте и формирование интегративной деятельности мозга.....	267
Глава V. О периферических и центральных звеньях механизма интерорецептивных обменных рефлексов.....	323
Глава VI. Эволюционирующая роль состава пищи в формировании механизмов на уровне ЦНС программы нейрогуморальной регуляции адаптивного поведения – «структурного следа адаптации»	364
Заключение.....	411

Предисловие

Актуальность проблемы. Известно, что для существования биологических систем различного уровня необходим постоянный обмен информацией с окружающей средой. Только те клетки и организмы, которые способны воспринимать и декодировать внешние информационные сигналы и обеспечивать адекватный на них ответ, могут выжить и адаптироваться к постоянно меняющимся условиям внешней среды. Среди наиболее широко распространенных информационных систем клетки важное место занимают хемосигнальные системы, воспринимающие разнообразные химические стимулы (гормоны, гормоноподобные вещества, феромоны, одоранты) и осуществляющие передачу генерируемого ими сигнала к эффекторным системам клетки, которые в свою очередь, регулируют фундаментальные клеточные процессы, метаболизм, рост, дифференцирование, апоптоз. В формализованном виде функциональная организация таких информационных систем включает четыре основных компонента: 1) сенсор сигнала (рецептор), который специфически опознает сигнальную молекулу; 2) трансдуктор сигнала, сопряженный с рецептором, как правило, представленный гетеротримерным ГТФ-связывающим белком (G-белком); 3) усилитель сигнала, обычно фермент-генератор вторичных посредников или ионный канал и 4) получатель сигнала (эффектор), который запускает широкий спектр внутриклеточных сигнальных каскадов и опосредует, таким образом, ответ клетки на внешнее воздействие.

За последние полвека достигнуты большие успехи в расшифровке молекулярных механизмов действия, восприятия и передачи сигналов различной природы. Возникло новое направление, посвященное изучению структурно-функциональной организации хемосигнальных систем.

Большие успехи в области молекулярной биологии и генетики при изучении структуры сигнальных белков и кодирующих их генов связаны с применением этих белков для реконструкции сигнальных систем, а также получением на их основе мутантных и гибридных молекул. Это позволило выявить в первичной структуре у многих сигнальных белков функционально важные участки и расшифровать молекулярные механизмы взаимодействия этих белков между собой в процессе сигнальной трансдукции.

Таким образом, к настоящему времени получен огромный объем информации по многочисленным сигнальным системам в молекулярных механизмах и функционировании в клетке, образующих в ней сложную, иерархически организованную, многоканальную сеть, обеспечивающую системный ответ клетки на внешнее воздействие. Следует особо подчеркнуть, что эта информация относится к сигнальным системам организмов, различного филогенетического уровня – от сравнительно примитивных бактерий до высоко-организованных позвоночных животных. Весь ход развития и функциональная особенность различных рецепторов, на филогенетическом уровне, начиная от бактерий до нервных клеток, отражены в первой главе данной монографии под названием «О рецепторах и их функции».

П.К.Анохин [1968] отмечает, что систематически повторяющиеся внешние воздействия на организм на протяжении многих лет имеют существенное положительное значение для его обменных процессов, устанавливая более совершенные цепи химических реакций, т.е. помогают стабилизировать жизненные процессы. Тогда в результате длительного и многократного воспроизведения в протоплазме живого существа

определенного ряда химических реакций, между отдельными звеньями установится органическая связь. Все эти условия, создавшиеся уже на самых ранних этапах эволюции живой материи, привели к тому, что протоплазма получала возможность отражать в микроинтервалах времени своих химических реакций те последовательности событий внешнего мира, которые по самой своей природе могут развертываться наоборот, только в макроинтервалах времени. Так постепенно развивалась способность первичных организмов отражать внешний неорганический мир не пассивно, а активно, с опережением своей протоплазме последовательно и повторно развертывающихся явлений внешнего мира [с.23], которое по самой своей природе могут развертываться наоборот, только в макроинтервале времени.

П.К.Анохин [1968] отмечает, что едва ли следует удивляться, тому что эта функция организма, представляющая ему широчайшие возможности приспособления и прогресса, стала быстро специализироваться в особом субстрате, основной функцией которого, было быстрое химическое сцепление всех одновременно и последовательно развивающихся химических реакций. Таким субстратом и стала нервная система.

С этой точки зрения первичное нервное вещество и вообще центральную нервную систему можно рассматривать как субстрат высокой специализации, который развивался как аппарат максимального и быстреешего отражения последовательных и повторных явлений внешнего мира [Анохин, 1956]. Далее автор отмечает, что и какой признак условного рефлекса является наиболее для него характерным, придающим ему то, чем он есть? Из всех возможных его качеств, признак «предупредительности» или «сигнализации» о предстоящих, т.е. будущих событиях внешнего мира, является наиболее решающим его качеством. Ни изменчивость, ни приобретенность и т.д. не могут сравниться по значению с этим его биологическим качеством. У одноклеточных этот принцип представлен в форме цепей химических преобразований протоплазмы, опережающих развитие последовательного ряда внешних событий. У высших животных он проявляется в форме участия специализированных нервных аппаратов, дающих огромный выигрыш в охвате внешнего мира и в быстроте опережения. Однако во всех случаях формы опережающего отражения имеют одну и ту же решающую характерную черту – сигнальность. Для животных же, имеющих нервную систему, это и будет условный рефлекс. П.К.Анохин [1968, с.28] во второй главе монографии «Биология и нейрофизиология условного рефлекса» «Природа безусловного рефлекса» отмечает, что фундаментальная черта в характеристике условного рефлекса и в его структуре состоит в противопоставлении его безусловному рефлексу, который служит неперемнной основой образования условной связи.

Как известно, под безусловными рефлексам И.П.Павлов понимал такие рефлексы, которые, прежде всего, являются врожденными, т.е. к моменту рождения имеют готовую структурную основу и обнаруживаются, безусловно, как только внесен соответствующий, т.е. адекватный для этого рефлекса стимул. Следовательно, решающим признаком безусловного рефлекса была признана его врожденность. Автор считает, что единственным критерием для сравнительного исследования можно взять сам факт врожденности и приобретенности сигнальных взаимодействий организма с внешним миром. Мы должны поставить акцент на том, что чем именно «врожденная» сигнальность отличается от «приобрененной» сигнальности и на основе каких закономерностей между ними строятся рабочие взаимодействия. Мы должны, прежде всего, понять, по каким путям

складывается безусловный рефлекс как врожденная деятельность в период эмбрионального развития и в силу каких его свойств он, будучи сам «выработанным» на протяжении всей истории развития животного мира, становится основой для приобретения новых ассоциаций? [Анохин, 1968, с.35].

В качестве безусловных рефлексов, на основе которых вырабатывают новые условные связи, берут пищевой и оборонительный безусловные рефлексы. Как было хорошо изучено в прежних работах лаборатории И.П.Павлова по пищеварению, именно мясо-сухарный порошок обладает наиболее энергичным слюногонным действием, что делает его удобным средством для получения демонстративным, по количеству условного слюнного рефлекса.

Следует отметить, что великий русский физиолог академик П.К.Анохин в предисловии своей монографии «Биология и нейрофизиология условного рефлекса» отмечает, что И.П.Павлов, сделал открытие условного рефлекса и был поставлен в начале нашего века, перед тяжелой необходимостью использовать современную ему и весьма бедную нейрофизиологию, для выработки представлений о конкретных механизмах условного рефлекса (иррадиации, процессов возбуждения и торможения, отрицательная индукция, корковое торможение и т.д.). И надо было быть действительно гением физиологии, чтобы на основе абсолютно несовершенной нейрофизиологии того времени построить такие рабочие концепции, которые послужили толчком для продуктивных исследований на протяжении десятков лет. Но это все же, были только гипотезы «входа» и «выхода» и засекали таинственные механизмы «черного ящика» [Анохин, 1968, с.7]. Далее Анохин [1968, с.8] отмечает, что я прежде всего остановлюсь на биологических корнях самого условного рефлекса и попытаюсь доказать, что он является биологическим отражением универсальных законов, поддерживающих пространственно временную структуру материального мира. Такой анализ происхождения условного рефлекса неизбежно должен закончиться преобразованием и расширением общепринятой рефлекторной теории, так называемой классической рефлекторной теорией, ведущей свое начало от Декарда. Эта теория давно уже стала, по словам И.П.Павлова «первобытной» и в настоящее время в ее прежнем архитектурном выражении («рефлекторная дуга») не может обеспечить дальнейшую успешную разработку нейрофизиологического фундамента, именно поведения целевого организма животного.

Как отмечал П.К.Анохин [1968] единственным физиологическим принципом деятельности мозга, обеспечивающим целостное поведение животных и человека, является принцип условного рефлекса.

В любом конкретном исследовании мы застаем современные организмы на определенной фазе эволюционного развития, когда их строение отражает всю историю выживания. Поскольку в процессе эволюции отбирались и структурно фиксировались только целенаправленные формы активности организмов, то в генетической памяти организмов могут содержаться только потенциально целенаправленные поведенческие акты, которые при каких-либо условиях привели бы в конечном итоге к выживанию организма. Следовательно, индивидуально приобретенные поведенческие акты настраивались над врожденными, в соответствии с тем же эволюционным принципом выживания.

Следовательно, совокупность всех этих врожденных и приобретенных актов составляет общий фонд приспособительного поведения животного, который различен у

разных видов и особей. Этот фонд является жизненным опытом или памятью организма [Швырков, 1978]. Дело в том, что высшие формы приспособительной активности – это установление этих отношений, располагая информацией об этих событиях, внутри организма и во внешней среде.

Мозг осуществляет установление этих отношений, располагая информацией об этих рядах событий. В мозге встречаются два соответствующих потока информации, из внешнего мира, и из «внутреннего хозяйства» организма. «Узнавая» эти потоки (информации) мозг и строит стратегию поведения, т.е. участвует в осуществлении высших форм приспособительной активности. Но «внутреннее хозяйство» организма, его внутренняя среда участвуют в построении поведения.

Исследования последних лет внесли в оценку роли внутренней среды организма в формировании высших приспособительных реакций, нечто принципиально новое.

Как оказалось, высшие формы приспособительной активности – обучение и в особенности, память – существенным образом зависят от состояния внутренней среды организма. Это дает основание утверждать, что высшая адаптивная деятельность осуществляется в целом с помощью и под управлением мозга. Рассматривая приспособительное поведение, И.П.Павлов писал: «в основании приспособлений лежит простой рефлекторный акт, начинающийся известными внешними условиями, действующими только на известный сорт окончаний центростремительных нервов, отсюда в железу по определенному пути в центр, а отсюда также по определенному пути, обуславливая в ней, вследствие этого, определенную работу [Павлов, 1949].

И.П.Павлов расширил понятие, о формах рефлекторной деятельности вводя в физиологию понятие о врожденных (безусловных) и приобретенных в процессе индивидуальной жизни (условных) рефлексов. В механизме образования условных рефлексов И.П.Павлов впервые подчеркнул ведущую роль подкрепления, удовлетворяющего биологические потребности. И.П.Павлов первый обратил внимание на то, что при сочетании (особенно неоднократном) разнообразных раздражителей внешнего мира с жизненно важным стимулом, вызывающим безусловные рефлексы, животные приобретают способность реагировать на эти раздражители реакциями, характерными для безусловных рефлексов. При этом изменяется количество ответа на внешний стимул. В результате этого внешние стимулы приобретают свойства сигналов, жизненно важные для деятельности животных. Все это позволило И.П.Павлову ввести в рефлекторную теорию новый принцип сигнальности, означающий, что реакции животных на условные раздражители отражены не их реальным воздействием на соответствующие рецепторы, а свойством этого будущего состояния, которые вызывается последующим подкреплением раздражителя. И.П.Павлов рассматривал действие условного и подкрепляющего (безусловного) раздражителя как два отдельных рефлекса: условный и безусловный. Механизм образования временной связи между условным и безусловными раздражителями, И.П.Павлов рассматривал как «замыкание» взаимодействия двух дуг рефлексов – условного и безусловного.

Сейчас физиология вплотную смыкается с молекулярной биологией или пользуясь выражением И.П.Павлова с физиологией живых молекул. Логическим развитием идеи И.П.Павлова служит концепция химического континуума мозга как механизма отражения окружающего мира. Эта концепция, предложенная П.К.Анохиным [Анохин, 1970], рассматривает замыкание временной связи как процесс химического «сцепления» в теле

нейрона, возникшего на основе сочетания условного и безусловного возбуждения. Специфика, модальность раздражителя при конвергенции возбуждений на одном нейроне, как показывают многочисленные исследования лаборатории П.К.Анохина [1968], может быть сохранена за счет химической специфики субсинаптических мембран и химических реакций протоплазмы нейрона. «Истинное замыкание условнорефлекторной связи, указывает П.К.Анохин, – это в конечном итоге всегда тонкий протоплазматический процесс, а вся анатомия, биофизика, энергетика, передача, распространение и взаимодействие возбуждений лишь средство доведения различных информации до тех пунктов организма, где она может быть фиксирована и «упакована» в прочные химические констелляции.

Все узловые вопросы, связанные с биологией и нейрофизиологией условного рефлекса, с точки зрения П.К.Анохина освещены в основном во второй главе данной монографии под заглавием «О рефлексах».

В 3 главе монографии под названием «Роль взаимоотношений доминанта, мотиваций и эмоций в формировании условно-рефлекторной деятельности животных» освещены вопросы, связанные с ролью гомеостаза как системообразующего фактора в развитии живых организмов и направленные для выявления специфики реакции живых систем с целью формирования структурных и функциональных элементов рефлекторной дуги с активным участием доминантных состояний, эмоционально-мотивационных реакций на уровне нейрональных элементов мозга.

В 4 главе монографии под названием «Эволюционная роль пищи в биотическом круговороте и формирование интегративной деятельности мозга» освещены вопросы связанные с эволюцией живых систем. Установлено, что организмы разных видов связаны между собой не только внешней связью, которая обычно довольно быстро подмечается, например, пищевая связь. Они связаны, во-первых, единством происхождения и, следовательно, единством жизненного субстрата. Во-вторых, они связаны единством эволюционного процесса как части эволюционирующей макросистемы, постоянно обменивающейся информацией.

Здесь следует отметить один важный момент, о роли пищи в биотическом круговороте между неорганическим миром и жизнью, т.е. взаимосвязь между первым и вторым термодинамическими законами (неживыми и живыми существами). По этому поводу А.Д.Слоним отмечает, что существенной связью животного организма с окружающей средой, писал И.П.Павлов – является связь через известные химические вещества, которые должны поступать в состав данного организма, т.е. связь через пищу. Однако, пища принципиально отличается от всех других факторов внешней среды: в процессе поглощения она превращается из внешнего во внутренний фактор. И более того, ее элементы трансформируются в энергию физиологических функций и структурные элементы тела. Именно поэтому влияние пищи является определяющим в обеспечении оптимального роста и развития живого организма, адаптации к воздействию различных агентов внешней среды [Слоним, 1976].

Интегративную деятельность нервной системы И.П.Павлов [1909] рассматривал в тесной связи с приспособлением. Он подчеркнул, что организм как целостная система существует благодаря непрерывному уравниванию ее с внешней средой, которое осуществляется у высших животных за счет рефлекторной (отражательной) деятельности нервной системы.

Достаточно уместно отметить мнение К.В.Судакова [1986] о том, что нейрональная ячейка системной организации отдельного «кванта» поведения – эта нейрональная организация, прежде всего включающая комплекс сенсорных элементов, на которые конвергируют потоки доминирующего мотивационного возбуждения, порождаемого ведущей метаболической потребностью. На них же конвергируют возбуждения, вызванные действием на организм обстановочных и пусковых раздражителей. На уровне коры больших полушарий роль этих сенсорных элементов, возможно, выполняют корзинчатые клетки. Интегрированное на уровне сенсорных элементов возбуждение адресуется, в конечном счете, на исполнительные вегетативные центры и пирамидные нейроны коры больших полушарий, на мембранах которых и, особенно в их нейроплазме, происходят заключительные процессы афферентного синтеза, связанные с нейрональными механизмами принятия решения к действию и выходом определенной конфигурации возбуждений на аксоны. Распространение копий эфферентных команд на вставочные нейроны, составляющие аппарат акцептора результата действия, определяет опережающее возбуждение в системном «кванте» поведения. Возможно предположить, что подкрепляющее возбуждение, идущее от результатов поведенческой деятельности, адресуется к интернейронам, составляющим аппарат акцептора действия, и от них снова – к мотонейронам и вегетативным центрам. Именно такая циклическая динамическая организация обеспечивает, на наш взгляд, процессы замыкания условного рефлекса [Судаков, 1986, с.67].

Сегодня на основании общепринятого представления о том, что эффективность синаптических входов определяется внутринеурональным метаболизмом [Анохин, 1974; Соколов, 1969; Matthies, 1978], был сделан вывод, что вещество изменяет эффективность синапсов через воздействие на этот метаболизм. Причем различная чувствительность к форезируемому веществу разных зарядных фаз нейрона объясняется тем, что нейрон вовлекается в разные системные процессы поведенческого акта посредством ФСП [Швырков, 1978], которые детерминированы соответственно разными внутринеурональными метаболическими процессами.

В настоящее время существует уже несколько гипотез относительно связи между синаптической активацией, молекулярными процессами в протоплазме нейрона и импульсным выходом нейрона [Анохин, 1974, с.5; Matthies, Losserg et.al., 1973, p.29]. Авторы отмечают, что конкретные межмолекулярные механизмы интеграции выходят за пределы компетенции нейрофизиолога. Нам важно лишь подчеркнуть, что на всех уровнях этой иерархии отбор отдельных механизмов в функциональную систему целостного поведенческого акта осуществляется по единому эволюционному принципу, а именно по критерию их содействия достижению полезного приспособительного результата, в конечном счете, выживания организма. Вся эта иерархия интеграций, которую можно продолжить в обоих направлениях (в сторону «памяти молекулы» и в сторону «памяти организма»), устанавливается при формировании функциональной системы поведенческого акта во время пробных поведенческих актов и фиксируется полезным приспособительным результатом. Иначе говоря, от системного структурного следа на уровне отдельных органов, в сторону, формирования структурного следа адаптации на уровне целостного организма.

Таким образом, в данной главе освещены вопросы, связанные с ролью пищи в формировании центральных механизмов адаптивного поведения в условиях изменения

метаболических процессов в организме. Учитывая то, что пища как элемент биотического круговорота являлась тем фактором внешней среды, которая в ходе филогенетического развития превратилась во внутренний химический фактор среды, то она стала причиной формирования механизмов восприятия сенсорных систем (рецепторов) у бактерий. Которое в дальнейшем развитии живых организмов стало причинами формирования нервных клеток у различных представителей у животных. Поэтому возникла необходимость в написании 5 главы монографии под названием; «О периферических и центральных звеньях механизмов интерорецептивных обменных рефлексов».

Интерорецепторы оказались основными полями, зонами, периферическими воспринимающими аппаратами обменных рефлексов, берущих начало с внутренних органов. Именно они сигнализируют в центральную нервную систему, в ее высший отдел – кору головного мозга о состоянии межуточного обмена и о сдвигах во внутренней среде организма, вызванных ходом, интенсивностью, характером и типом межуточного обмена. Гениальность научной идеи А.И.Караева заключается в том, что он в 60-е годы высказал идею о существовании условных и безусловных обменных рефлексов на уровне отдельных органах организма (гликемический).

Академик А.И.Караев считал, что необходимо также изучить и рецепторы, раздражение которых обуславливает сложнорефлекторную регуляцию обмена. Значение изучения рецепторов рефлекторных актов, подчеркивалось и И.П.Павловым, который придавал большое значение, этим специфическим воспринимающим элементам рефлекторных дуг, рассматривая их как единственное место превращения внешнего раздражения в процессы нервного возбуждения. Академик А.И.Караев, начиная с 1950 года, в целом ряде работ, совместно с сотрудниками, исследовал влияние раздражения различных интерорецепторов на различные звенья обмена веществ – углеводного, белкового обмена и ферментативной активности крови, обмена холестерина на интерорецептивные обменные рефлексы. Продолжая эти исследования после смерти академика А.И.Караева в отделе «Мозг и поведение» в нашей лаборатории «Функциональной цитохимии» в течение многих лет на модели общего, белкового и витаминного голодания нейрофизиологическими методами сформировалось представление, согласно которому в ЦНС функционирует специфический механизм «структурного следа адаптации», сформировавшийся в результате эволюции живых систем и является последствием проявления генетически детерминированных физико-химических следовых процессов. Этот универсальный механизм является основным звеном во всех видах приспособительного поведения. Его основу составляют метаболические реакции, протекающие на уровне цитоплазмы клеток органов, от которых идут сигналы о состоянии гомеостатических систем в организме, которое воспринимаются специфическими интерорецепторами на уровне ЦНС и формируют программу нейрогуморальной регуляции адаптивного поведения – «структурного следа адаптации» [Аскеров, 1991]. На основе наших экспериментальных опытах лежит изменение трофики клетки путем общего голодания (полное) и изменением различных компонентов метаболитов поступающих в составе пищи (белков, витаминов, углеводов и т.д.) с целью влияния адаптивно-компенсаторной возможности ЦНС направленное для реализации центральных механизмов адаптивного поведения в условиях дефицита компонентов пищи. Поэтому, для ясного представления реализации этих механизмов нам необходимо было останавливаться над вопросами связанные с трофикой клетки целостного организма и механизмами, связанными

с саморегуляцией гуморального и структурного компонентов, кодированных генетически детерминированными программами саморегуляции. Материальными компонентами всех биологических регуляторных систем являются клеточные образования и межклеточная (гуморальная) среда. Как гуморальная, так и нервные компоненты биологических каналов связи обладают высокой степенью специализации для осуществления информационных процессов. При изучении взаимодействия частей в биологической среде детально разработаны представления о «химическом» [Пасынский, 1968; Krebs, Korberg, 1957], «генетическом» [Watson, 1965; Crik, 1966], «нервном коде» [Rushton, 1961; Hodgkin, 1964] и «гуморальном коде» [Дыгало, 2010]. При этом «нервный код» имеет доминирующее значение при регуляции целостного организма. Следует отметить, что вся информация из внешней и внутренней среды собрана в ходе эволюции в генетической памяти нервных клеток в виде «структурного следа адаптации», как основа нейрогуморальных механизмов адаптивного поведения.

Важнейшим постулатом исследования механизма поведения является метод условных рефлексов. Практически все существующие сейчас предположения о природе и временной организации памяти получены с помощью этих методов. Известно, что в процессах образования и закрепления временной связи важная роль принадлежит белковому метаболизму мозга [Кругликов, 1971]. Главным постулатом рефлекторной теории является ведущее значение стимула различных формах деятельности живых существ, вызывающего через возбуждение соответствующей рефлекторной дуги рефлекторное действие. Признание рефлекторной дуги как структурной основы рефлекса привело к необходимости принятия другого постулата рефлекторной теории – поступательного движения возбуждения по рефлекторной дуге от рецепторов, через афферентные пути, нервные центры и эффлекторные пути к эффекторам. Понятие рефлекторной дуги, потерпело существенную эволюцию. Классическая рефлекторная дуга имеет 3 звена: афферентное, центральное и эффлекторное [Судаков, 1997].

В живых организмах в результате окислительного метаболизма происходит деградация пищи, в результате которой энтропия в окружающем организма пространстве возрастает. Таким образом, живой организм можно рассматривать как донор энтропии и как акцептор неэнтропии относительно окружающего пространства, он же является акцептором пищи и донором продуктов ее переработки [Климов, 2008].

Метаболический гомеостаз находится под постоянным транскрипционным контролем [Desvergne, Michalik, Wahli, 2006]. В том числе транскрипционной регуляции подвергается промежуточный метаболизм глюкозы, аминокислоты, липидов и холестерина. При этом факторы транскрипции интегрируют сигналы, поступающие из других путей регуляции [Wormuthetal., 2006], обеспечивая гомеостаз. Большинство метаболических путей тесно связано с первичным энергозапасанием или потреблением. Поэтому, ферменты и кофакторы, включенные в эти процессы, очевидно, могут также функционировать как модификаторы экспрессии генов. Была выдвинута гипотеза об их роли в прямой связи метаболизмом и транскрипцией [Shi, Shi, 2004].

Ф.З.Меерсон [1967] говорил о влиянии на обмен, и, в конечном счете, на структуру и функцию клеток и органов набора метаболитов, поступающих во внутриклеточную среду из внутренней среды организма. Этот набор, очевидно, является интегративным итогом состава пищи, поступающей из внешней среды. Важным требованием, предъявляемым организмом к физиологической функции клетки обычно реализуется в форме регуляторных

стимулов, например, нервных. Нервные клетки через возбуждения вызывают немедленную мобилизацию функции этих клеток: мышечная клетка сокращается, а нейрон начинает генерировать и приводит возбуждение. Последующая мобилизация энергообразования и синтез белков в этих клетках является в значительной мере следствием первично возросшей функции, т.е. составляет пластическое и энергетическое обеспечение основной функции нейрона.

Таким образом, на наших модельных опытах мы попытались побудить и извлечь из генетической памяти те регуляторные механизмы, которые формировались в ходе филогенетического развития на действии пищевых факторов среды у различных представителей живых организмов. Что стало причиной формирования нейрогуморальной программы адаптивного поведения животных в виде «структурного следа адаптации». О чем подробно написано в 6 главе монографии.

Таким образом, результаты наших многолетних исследований могут быть полезными для выяснения некоторых вопросов, связанных со стратегией и построением поведения животных в экстремальных ситуациях.

От автора

Данная монография посвящена светлой памяти академика А.И.Караева, создателя азербайджанской школы физиологии. Наиболее интересным научным направлением исследований академика А.И.Караева являлось изучение роли внутренней анализаторной системы в саморегулируемых механизмах основного жизненного процесса – обмена веществ.

Учение о взаимодействии между корой головного мозга и внутренними органами, зародилось и сформировалось как логическое и естественное развитие учения И.П.Павлова о высшей нервной деятельности. Ставшая неотъемлемой частью павловского учения кортико-висцеральная теория в Азербайджане всесторонне развивалась академиком А.И.Караевым и его учениками.

В постановке и развитии этой проблемы большая заслуга принадлежит И.П.Павлову, обратившему внимание на наличие в больших полушариях головного мозга особых анализаторов, «которые имеют целью разлагать огромный комплекс внутренних явлений, происходящих в самом организме» [Павлов, 1949, с.169]. На основе павловского учения об анализаторах получило (в физиологии) творческое развитие – теория кортико-висцеральных взаимоотношений. Особое место в этом направлении принадлежит работам К.М.Быкова и его учеников, показавшим разнообразные формы аналитико-синтетической деятельности коры головного мозга, основные закономерности и механизмы кортико-висцеральных взаимоотношений, деятельность внутреннего (интерорецептивного) анализатора.

Академик А.И.Караев [1957] в своей классической монографии, отмечает, что интерорецептивные импульсы, исходящие из внутренней среды организма, объединяются с экстерорецептивными импульсами в центральной нервной системе, в коре головного мозга, а их «удачное разрешение», по выражению Быкова, «определяет судьбу реакций организма в среде». Объединение экстерорецептивных и интерорецептивных импульсов в единую стимуляцию в коре больших полушарий, имеет исключительное значение также и для внутренних процессов организма. Доказано, что регуляция среды организма (его внутреннего хозяйства), обеспечивается регуляторно-совместной деятельностью экстеро- и интерорецептивных анализаторных приборов. Далее академик А.И.Караев отмечает, что состояние основного жизненного процесса- обмена веществ, определяет течение самого рефлекса. Центральная нервная система регулирует обменные процессы, в то же время продукты обмена веществ влияют на эту систему. Участие различных интерорецепторов в нервной и нервнотуморальной регуляции обмена веществ в животном организме, является доказательством кортикоральной регуляции интимных обменных процессов, лежащих в основе жизни.

Следует отметить, что за 40 лет научно-исследовательской деятельности лаборатории «Функциональной цитохимии» отдела «Мозг и поведение» Института Физиологии им. А.И.Караева НАНА созданной академиком Г.Г.Гасановым, были изучены морфохимические показатели на уровне образований пищевой функциональной системы мозга при различных уровнях пищевой и питьевой мотивации.

Все морфохимические показатели на образованиях мозга изучались на клеточном и субклеточном уровне методами количественной цитофотометрии на уровне отдельных ядер гипоталамуса и послойно в интегративно-пусковой системе коры головного мозга. В

качестве показателей, на уровне нейронов и глиальных клеток, изучено содержание ацетилхолинэстеразы, моноаминоксидазы, моноаминов и белка в нейронах и глиальных клетках, субклеточных фракциях изучаемых отделов мозга. Также, на модели общего белкового и витаминного голодания, изучены активность ферментов пептид-гидролаз и ферментные системы энергообеспечения и энерготраты в ЦНС.

Результаты наших многолетних исследований позволили выяснить, что на уровне гипоталамических ядер происходит формирование нейрогуморальной информационной программы «структурного следа адаптации» в ответ на поступающую сенсорную информацию из висцерально-соматической системы о состоянии интерорецептивных обменных процессов на уровне клеточных элементов гипоталамуса [Аскеров, 1991].

Значение изучения рецепторов в рефлекторных актах подчеркивалось и И.П.Павловым, который уделял большое внимание, этим специфическим воспринимающим элементам рефлекторных дуг, рассматривая их как единственное место превращения внешнего раздражителя в процессы нервного возбуждения. Оригинальность идеи А.И.Караева заключалась в том, что он впервые выдвинул мысль о рефлекторной природе интерорецептивных обменных процессах. Он считал, что интерорецептивные обменные процессы – особая форма трофических рефлексов. Обширные и многочисленные зоны этих рефлексов находятся во внутренних органах: в слизистых серозных оболочках, мышечных слоях, на стенах кровеносных сосудов, в тканях паренхиматозных органов. Гениальность А.И.Караева заключалась в том, что он в шестидесятые годы высказал идею о существовании условных и безусловных обменных рефлексов на уровне отдельных органов организма (гликемический). Воодушевленные идеей академика А.И.Караева об интерорецептивных обменных процессах, мы в последние 40 лет начали развивать новое научно-исследовательское направление. Одновременно с изучением морфохимических, биохимических и цитохимических исследований на модели общего, белкового и безвитаминного питания изучали условнорефлекторную деятельность животных. Известно, что мотивация и условные рефлексы, представляют собой сформировавшиеся в ходе эволюции процессы, обеспечивающие защитные реакции организма и проявляющиеся в виде комплексного механизма самосохранения. Этот механизм направлен на формирование адекватного поведения животных в экстремальных ситуациях.

Таким образом, сенсорные сигналы о состоянии гомеостаза в организме поступающие от периферических и центральных звеньев интерорецептивных обменных рефлексов на уровне ЦНС, формируют нейрогуморальную программу адаптивного поведения. Основу всех этих явлений составляют метаболические реакции, протекающие на уровне цитоплазмы соматических клеток различных тканей организма. Трансформация их в виде сенсорных сигналов о состоянии метаболитов в организме на уровне ЦНС формируют программу нейрогуморальной регуляции адаптивного поведения. Становится очевидным, что существует универсальный механизм регуляции адаптивных процессов, возникающий и развивающийся в ходе филогенеза живых организмов, так называемый «структурный след адаптации». Этот механизм представляет собой постоянно образующийся и обновляющийся комплекс, состоящий из специфических белковых молекул, регулирующих конкретную ответную реакцию организма на изменения условий внутренней и внешней среды.

Глава I О РЕЦЕПТОРАХ И ИХ ФУНКЦИИ

Рецепторы представляют собой конечные органы, специализированные для информации мозга об изменениях внешней или внутренней среды. Они широко варьируют по степени сложности структуры и по уровню изоцированной приспособленности к своей функции. Кроме того, огромное разнообразие специфических внешних и внутренних стимулов, о которых они должны сигнализировать, привело к развитию множества разных типов рецепторов.

Следует отметить, что до исследований [Винников, 1946, 1971] вопрос о происхождении рецепторных клеток вообще не ставился, хотя Северцев [1967] рассматривал прогрессивные гистологические изменения индифферентных эпителиальных клеток или их замену специализированными клетками в органах чувств как апоморфоз. Во всех классических теориях о происхождении нервной системы молчаливо принимается, что рецепторные клетки, за счет которых в процессе эволюции путем расщепления [Заварзин, 1941] возникли нейроны, представляют слегка видоизмененные эктодермальные клетки, связанные или не связанные в своем онто- и филогенезе с мышцами [Kleinenberg, 1872; Hertwig, 1880; Parker, 1919; Заварзин, 1941]. Наконец, в новейшей теории Хорриджа [Horridge, 1967], в которой, исходя из современных данных о структуре нервной ткани кишечнополостных, вопрос о происхождении нервной системы связывается с генезом биопотенциалов, биологическими мембранами и пейсмекерными клетками, все же принимается, что эволюция нервной системы протекает за счет рецепторных эктодермальных клеток, снабженных жгутиком. Генез самих рецепторных клеток не рассматривается. Особое место занимают интересные представления Сахарова [1974] о генеалогии нейронов. По его мнению, нейроны имеют полигенетическое происхождение, что вытекает как из их медиаторных различий, так и из возможностей эмбриогенеза из различных тканевых источников – эктодермы, энтодермы, целома, соединительной ткани, мышц и т. д. – по крайней мере, у ряда беспозвоночных. В своих построениях Сахаров [1974] опускает необходимость развития в онтогенезе и филогенезе рецепторной клетки как эволюционного предшественника нервной клетки.

Накопленный в настоящее время эмбриологический материал [Винников, 1971] убедительно показывает, что на данном этапе истории многоклеточных, рецепторные клетки развиваются главным образом в пределах тканей эктодермы или в некоторых случаях энтодермы. При этом можно считать установленным, что моделью для экстрарецепторов и для некоторых интерорецепторов является жгутиковая или мерцательная клетка [Винников, 1971]. Электронно-микроскопические исследования показывают, что рецепторные клетки многоклеточных в большей или меньшей степени отражают структурную и функциональную организацию жгутиковой или мерцательной клетки [Винников, 1979].

Рецепторные клетки, так же, как жгутиковые и мерцательные, несут на своей вершине или подвижные жгутики, или более короткие подвижные реснички, содержащие $9 \times 2 + 2$ трубочки, отходящие от базального тельца. Как известно, базальные тельца представляют собой производные центриолей [Dirksen, 1971]. Ориентация отходящей от базального тельца ножки, по-видимому, связана со знаком биопотенциалов, возникающих в рецепторных клетках [Wersal et.al., 1965]. Базальные тельца снабжены также собственной

системой микротрубочек или исчерченных корешков, глубоко проникающих в цитоплазму. Трубочки базальных телец по существу ничем не отличаются от нитей веретена делящейся клетки. Однако при дальнейшей дифференцировке трубочки могут превращаться в длинные лентовидные, постепенно сужающиеся корешки с периодом исчерченности 400-500Å. До сих пор неясно назначение этих корешков, хотя в новейших исследованиях из них удается выделить миозиноподобное вещество [Warner, 1979] и актин, локализованный в окружающей их цитоплазме [Lazarides, 1976]. Предполагают, что эти корешки регулируют характер движения жгутиков или ресничек. Жгутики и реснички в рецепторных клетках принято называть киноцилиями [Винников, 1971]. Киноцилии, как правило, окружены микровиллами. Микровиллы могут иметь различную длину. Обычно каждой киноцилии соответствует 4-5 расположенных вокруг нее микровилл. В центре каждой микровиллы располагаются микротрубочки, из которых выделены миозин и актин [Moosekeri, 1976]. В некоторых случаях в крупных и длинных микровиллах рецепторных клеток может располагаться скелет из плотных пучков тонофибрилл, которые, соединяясь в своем основании в виде тонкого корешка, входят в особую уплотненную структуру апикальной части цитоплазмы – кутикулы. Благодаря наличию скелета из плотного пучка тонофибрилл, такие крупные и длинные микровиллы являются неподвижными. Однако и в этих фибриллах обнаружен актомиозиновый комплекс, по-видимому, придающий им ригидность [Flock, Cheung, 1977]. В отличие от микровилл, их называют стереоцилиями. Подвижность стереоцилий сводится к отклонению от исходной оси под действием механического стимула. Стереоцилии известны для механорецепторных клеток беспозвоночных, начиная от кишечнополостных, ресничных червей и моллюсков, а также для всех механорецепторных клеток позвоночных [Винников, 1971; Bedini et.al., 1975]. Как правило, рецепторные клетки могут нести на своей вершине либо киноцилии с микровиллами, либо только киноцилии [Винников, 1971]. Если исходить из чисто топографических отношений между рецепторными клетками в органах чувств и направлением действия стимула, то становится очевидным, что киноцилии, микровиллы и стереоцилии первыми взаимодействуют со стимулом. Поэтому киноцилии, микровиллы и стереоцилии рецепторных клеток называют их антеннами [Винников, 1971, 1974].

Показано, что в плазматической мембране антенн рецепторных клеток органов чувств локализуются рецепторные белки, взаимодействующие с тем или другим стимулом и претерпевающие в это время изменение своей конформации [Винников, 1971]. В результате меняется проницаемость плазматической мембраны клетки для ионов, т.е. открываются ионные каналы и возникает рецепторный потенциал, который в виде сигналов несет закодированную информацию в ЦНС. Предполагают, что эти сигналы сами по себе лишены какой-либо модальности, и являются лишь носителями информации о модальности вызвавшего их раздражителя [Костюк, 1975]. Однако их дальнейшая молекулярная эволюция протекала в системе органов чувств многоклеточных. Следовательно, антенны с локализованными в их плазматической мембране рецептивными белками, можно выделить в качестве биофизических датчиков информации [Винников, 1976]. Антенны – киноцилии, стереоцилии и микровиллы – резко увеличивают площадь рецепторной мембраны, способствуя тем самым увеличению вероятности встречи со специфическим стимулом. Следовательно, рецепторная клетка в отличие от нервной, может при помощи своих антенн непосредственно вступать в контакты с определенными стимулами внутренней и внешней среды и трансформировать их в специфическую

информацию. Как известно, нейроны не обладают этой способностью и получают информацию только при помощи синапсов. В настоящее время все больше доказательств приобретает теория происхождения современных многоклеточных от древних колониальных жгутиконосцев [Иванов, 1968]. Невольно напрашивается мысль о том, что отдельные представители колоний могли осуществлять рецепторную функцию. В самом деле, только жгутиконосцы, вероятно, могли одновременно узнавать о механических, химических или других свойствах окружающей среды. Таким образом, несмотря на значительные эволюционные преобразования жгутиконосцев при переходе к многоклеточности, жгутиковые клетки, лежащие в основе их организации, по-видимому, до сих пор рекапитуляционно используются, в частности, в качестве модели структурной и функциональной организации рецепторов. Этот факт приобретает особое значение в связи с тем, что с эволюцией рецепторных клеток органов чувств в настоящее время связывают генез и дальнейшую эволюцию ЦНС.

В свое время Винников [1946] предложил подразделение рецепторных клеток на две дивергентные группы: первичночувствующие и вторичночувствующие. Первичночувствующие клетки имеют собственный центральный отросток, идущий в ЦНС и заканчивающийся на соответствующих нейронах при помощи синапсов. У моллюсков и членистоногих все рецепторные клетки, как правило, являются первичночувствующими. У позвоночных они представлены только двумя, по сути дела, реликтовыми формами: фоторецепторами сетчатки глаза, которые имеют короткий центральный отросток, и обонятельными клетками.

Вторичночувствующие клетки не имеют центрального отростка. Оба они передают свои сигналы при помощи синапсов, образованных на их основании отростками соответствующих афферентных нейронов. У беспозвоночных обнаружены в рецепторе гравитации гребников [Аронова, 1974]. Это обстоятельство заставляет предположить филогенетическую близость гребниковых ко вторичноротым. У позвоночных вторичночувствующие клетки широко представлены в органах боковой линии, в рецепторных структурах вкусовых луковиц, во внутреннем ухе – в рецепторе гравитации (перепончатом лабиринте) и в органе слуха (кортиева органе). Клетки, по-видимому, соответствующие вторичночувствующим рецепторам, недавно также обнаружены в интерорецепторах в каротидном гломусе – хеморецепторе [Biskol, Hehnbens, 1966], и во внутренней колбе тельца Фатер-Пачини – механорецепторе [Отелин и др., 1976], а также в тельцах Гербста. Вторичночувствующие клетки позвоночных развиваются в составе плакод – особых эктодермальных утолщений – под влиянием, так называемого вторичного индуктора. Например, органы боковой линии и лабиринт развиваются под индуцирующим воздействием продолговатого мозга [Коган, 1946]. Как первично-, так и вторичночувствующие клетки несут на своей вершине антенны (киноцилии, микровиллы, стереоцилии). Таким образом, у всех типов рецепторных клеток клеточные органеллы, при помощи которых происходит взаимодействие со стимулом, обладают исходной организацией.

Все многообразие приборов восприятия высших животных можно разделить на три группы: механорецепторы, хеморецепторы и свободные нервные окончания, воспринимающие тепло, холод и повреждающие болевые воздействия. Особое положение занимают светочувствительные образования, электро- и магниторецепторы. Но фоторецепторы, при всей их специфичности, генетически, видимо, связаны с

механорецепторами [Винников, 1971].

В основе работы всех воспринимающих механизмов лежат биоэлектрохимические процессы. Наиболее древней, несомненно, является способность воспринимать изменения химической среды, прежде всего, жидкой, в которой зародились первые живые организмы. Поэтому хеморецепция, в частности вкусовая, является, очевидно, и наименее опосредованной, так как в ее основе лежит цепь однородных – химических процессов. Дистантная рецепция запахов явилась результатом поразительного повышения чувствительности этих процессов, а по существу, по принципу работы, осталась контактной, т.е., в ее основе сохранились те же общие механизмы восприятия химических веществ. Что же касается механорецепции и развившихся из нее других видов чувствительности, то она также покоится на биохимических процессах и отличается от прямой хеморецепции наличием промежуточных, внешне очень простых приборов: волосков, ресничек, капсул или непосредственно мембран клетки, смещаемых внешними силами и являющихся передатчиками механической энергии для превращения ее с помощью механо-хемопреобразователей в электрическую внутриклеточную энергию.

На общность происхождения чувствительных образований указывает наличие в растениях некоторых механизмов, сходных с механизмами простейших и с более сложно устроенными аппаратами восприятия животных. Так, некоторые растительные клетки способны генерировать высокоамплитудный потенциал действия, который, например, у нитчатой водоросли возникает под влиянием давления, света, при изменении температуры, химического состава среды при электрической стимуляции. Двухфазная спайка похожа на нервный импульс и с большой скоростью распространяется вдоль водоросли. Специальные волоски у росянки и у мимозы при их механическом раздражении приводят к изменению внутриклеточного давления (тургора), что заканчивается захлопыванием ловушки у росянки, и спаду, как бы увяданию листьев у мимозы [Винников, 1979].

В типе простейших различные виды организмов разных классов снабжены, хотя еще и примитивными, но такими системами, которые в результате эволюции развились в органы чувств высших животных. Это светочувствительные глазки у эвглени и других растительных жгутиконосцев, механорецепторы в виде волосков и ресничек у ряда простейших [Догель, 1886]. Примечательно, что восприятие при этом тесно связано с первичными сократительными белками и с примитивными органами движения. Так, глазное пятно у эвглени состоит из скопления пигмента, расположенного у основания жгутика; у многих инфузорий часть ресничек теряет способность к движению, становясь органами осязания. По-видимому – так и считают многие биологи – все механорецепторы произошли из первичных ресничек и жгутиков – ундулоплодий. При этом, как, например, полагают Л.Н.Серавин [1967] и другие авторы, сократительные белки, обеспечивающие колебания ресничек, преобразовались в иную белковую форму. В результате эти белки из источника движения стали трансформаторами внешней механической энергии в какой-то неизвестный биохимический процесс, вызывающий перемещение ионов и, как следствие, возникновение биоэлектрических потенциалов – как стационарных, так и распространяющихся. Иными словами, подобно обратимым электрическим машинам клеточный мотор, приводивший в движение ресничек и жгутиков за счет энергии обмена веществ в самой клетке, сделался генератором внутриклеточной энергии, работающим благодаря воздействию на волоски внешних механических сил [Кратин, 1977].

Большинство исследователей, изучавших различные типы клеточных движений:

амебодные, ресничное, жгутиковые, мышечное, – полагают, что все они родственны по происхождению и что в их основе лежит взаимодействие контрактильных белков актомиозинового комплекса с аденозинтрифосфатом [Серавин, 1967; Винников, 1971]. Отсюда можно заключить, что обратные процессы преобразования в механорецепторах энергии внешнего движения во внутриклеточные молекулярные сдвиги, заканчивающиеся зарождением электрических потенциалов, имеют общую природу. Это предположение подкрепляется большим структурным сходством между простейшими органами движения и волосками рецепторных клеток [Винников, 1971]. Те и другие обладают базальными тельцами (кинетосомами), центральными и периферическими фибриллами и т.д.

Замечательно то, что фоторецепторы, стоящие как бы особняком благодаря специфическим для них фотохимическим реакциям, в известной мере снабжаются с механорецепторами по причине наличия некоторых общих черт. Выше отмечалось, что красный светочувствительный пигмент в стигмах – глазных пятнах у эвглен и других жгутиконосцев сконцентрирован у основания жгутика [Винников, 1979]. Стигмы могут быть уподоблены базальному тельцу, во всяком случае, функционально тесно с ним связаны. Чувствительность к свету, сочетаемая с управлением движения, биологически весьма целесообразна: это позволяет простейшему передвигаться в направлении света для наилучшего обеспечения фотосинтеза питательных веществ посредством хлоропластов, которые содержат хлорофилл. В ходе эволюции светочувствительный пигмент переместился в жгутик (ресничку), из которого при эмбриональном развитии зрительной клетки формируется наружный членик рецептора [Винников, 1971]. Элементы структуры жгутиков сохраняются и у сформировавшихся фоторецепторов. В частности, при электронно-микроскопическом исследовании установлено, что в фоторецепторах млекопитающих стебельковая часть палочек, связывающая их наружный и внутренний членики, по своему строению тождественна структуре ундулоподий [Policard, Vaud, 1958]. Чувствительные реснички присущи светочувствительным рецепторам различных животных: они имеются у гребневиков, щетинкочелюстных, иглокожих, амфибий [Eakin et al., 1963].

Из всего этого вытекает, что в механизмах восприятия, механизмах трансформации внешней энергии во внутриклеточную электрохимическую форму имеется нечто генетически общее, развившееся из примитивного ощущения среды путем ее «ощупывания» непосредственно механического контакта с ней. Вместе с тем уже у простейших организмов, не говоря о более высоком уровне развития животного мира, выявляется способность отличать один вид внешней энергии от другого – механическое воздействие от химического – и оба этих вида от светового и т.д. Следовательно, уже на ранних этапах филогенеза на общие механизмы накладываются какие-то специализированные, позволяющие не только различать разные виды внешних факторов, но и дифференцировать их по ряду параметров. Так, электромагнитные и механические колебания разного рода – свет, звук, вибрация – различаются по амплитуде и частоте; жидкие и газообразные вещества – по ряду физических и химических признаков, определены еще неизвестные, но воспринимаемые как разные вкусовые и запаховые категории [Кратин, 1977].

В какой мере специфичность рецепторов связана с их морфологией, особенностями дополнительных приспособлений в виде капсул, выростов и т.п., или она, прежде всего, зависит от пока не точно раскрытых тончайших молекулярных механизмов трансформации

энергии – эти вопросы еще далеки от ясности [Кратин, 1977]. Процесс трансформации почти не изучен: сравнительно хорошо известны только последовательные звенья фоторецепции.

По морфологическим и функциональным признакам все рецепторы классифицируются на первичные или первичночувствующие и вторичные – вторичночувствующие [Davis, 1961; Винников, 1971; Ильинский, 1975]. Последние отличаются от первых наличием специализированных клеток – носителей начальных звеньев трансформации внешней энергии. Эти клетки происходят из покровных (внутренних или внешних) тканей и являются посредниками между нервным окончанием, с которым они связаны синаптически, и внешними по отношению к нервной системе воздействиями. В первичночувствующих элементах начальное звено трансформации заложено в самом нервном окончании, в его специализированной части. Поскольку элементы-посредники почти все обладают хорошо выраженными волосками – кино- и стереоцилиями, т.е. ресничками разной величины, – а у нервных окончаний, как правило, такие волоски отсутствуют, О.Б.Ильинский [1975] предложил разделять все рецепторы на волосково-реснитчатые и на безресничные. Для млекопитающих обе классификации совпадают, более сложной она является для беспозвоночных животных.

Из этой классификации несколько выпадают обонятельные, вкусовые рецепторы и фоторецепторы. Обонятельный аппарат восприятия и трансформации представляет собой видоизмененный нейрон, и поэтому его относят к первичночувствующим образованиям. В то же время он снабжен выростами, напоминающими волоски вторичночувствующих механорецепторов. Восприятие вкусовых ощущений осуществляется посредством вкусовых клеток, непрерывно (каждые 200-300 ч) сменяющихся и формирующихся заново из эпителиальных. Веретенообразные рецепторные клетки напоминают дольки апельсина и снабжены выростами-микровиллами; иногда обнаруживаются центросомы и жгутики. Они объединяются во вкусовую луковицу (почку), которую пронизывают нервные волокна. Выделено 3 типа рецепторных клеток: «светлые», «темные» и промежуточные, возможно, происходящие от «темных». Однако мнения о функциональной роли различных клеток и о характере синаптических контактов их с нервными окончаниями расходятся [Винников, 1971; Кассиль, 1972]. Имеются данные о возможности вкусового восприятия непосредственно нервными окончаниями на поверхности языка у людей с врожденным отсутствием вкусовых сосочков [Fischer et.al., 1966]. Все это: постоянная смена рецепторных образований, неопределенность в отношении связей между нервом и рецепторами, возможность прямой трансформации в самом нервном окончании – не позволяет уверенно относить вкусовые рецепторы к вторичным. Некоторые авторы [Винников, 1971] все же считают, что вероятнее всего, рецепторными являются «темные клетки», обладающие базальным тельцем и киноцилией, а главное – синаптическим контактом с нервными окончаниями. Так или иначе, микровиллы являются, вероятно, основным субстратом, где происходит контакт воспринимаемого вещества со специфически чувствительными белками (горько-сладкочувствительными) и другими «активными центрами» поверхностной мембраны, воспринимающими «соленое» и «кислое» на основе реакции с катионами и анионами солей и ионом водорода – согласно распространенной теории Байдлера [Винников, 1971; Кассиль, 1972].

Фоторецепторы – палочки и колбочки – происходят у позвоночных из реснитчатых клеток нервной трубки, которые в других отделах мозга создают эпендимальную выстилку

его внутренних полостей. В процессе развития рецептора тело клетки и ее внутренний сегмент приобретают сходство с истинными нейронами, происходящими из нейробластов, а внешний сегмент формируется как высокоспециализированное образование, способное осуществлять фотоэлектрохимическую трансформацию [Сомьен, 1975]. Видимо, наличие этих двойственных черт заставляет одних авторов [Винников, 1971] причислять фоторецепторы к первичночувствующим, других [Ильинский, 1975] – к вторичночувствующим элементам.

Бесспорно, к вторичночувствующим относятся механорецепторы таких высокоспециализированных органов чувств, как вестибулярный и слуховой аппараты, а также боковая линия рыб.

Первичночувствующими рецепторами являются: свободные нервные окончания, воспринимающие механические смещения кожи, прикосновение, повреждение тканей (болевая рецепция), изменения температуры; механорецепторы в глубине тканей позвоночных – тельца Пачини, Руффини, Мейснера, диски Меркеля, колбы Краузе, генитальные тельца и др.; сюда же относятся рецепторные окончания сердечно-сосудистой системы и внутренних органов, опорно-двигательного аппарата [Ильинский, 1975].

Таким образом, большое разнообразие воспринимающих приборов позволяет организму осуществлять первоначальный анализ, распределение факторов внешнего мира по различным видам, модальностям на вполне определенные отдельности. Внешние воздействия как бы просеиваются через решетку различных рецепторов и распределяются по входам сенсорных каналов. Однако весьма важным обстоятельством является то, что это многообразие имеет признаки единства как в отношении происхождения и структуры рецепторов, о чем только что говорилось, так и в функциональном смысле: воздействие всех внешних факторов трансформируется в единый по форме нервный процесс.

Разделение рецепторов на первичные и вторичные обосновано также и тем, что переход от восприятия внешней энергии к передаче нервного импульса совершается в этих двух категориях чувствующих аппаратов несколькими различными путем [Сомьен, 1975; Ильинский, 1975].

В первичных рецепторах при действии стимула в результате процессов трансформации внешней энергии происходит изменение ионной проницаемости поверхностной мембраны в специализированном участке чувствительного нервного окончания. Возникающий ионный ток регистрируется как локальный электрический ответ – рецепторный потенциал (РП) деполяризационного типа. Достигнув критического уровня, РП генерирует потенциал действия (РП+ПД), распространяющийся далее по нерву в виде бегущей волны возбуждения (ПД). Таким образом, в первичных приборах восприятия РП является в то же время генераторным потенциалом (ГП).

У некоторых механорецепторов обнаружен ответ гиперполяризационного типа – тормозной РП, широко исследуемый в последние годы. Возникновение в рецепторе потенциалов того или иного типа обусловлено направлением механического воздействия. Такой чувствительностью обладают, в частности, волосковые клетки органов слуха, боковой линии, тельца Пачини. У них в зависимости от направленности стимула поверхностная мембрана в определенных участках либо растягивается – это приводит к деполяризации, либо сжимается, что сопровождается гиперполяризацией [Ильинский, 1975].

Первичные рецепторы могут быть фазного типа (тельца Пачини) – они генерируют

РП при динамической стимуляции, и тонического типа (например, мышечные веретена), в которых РП возникает как при динамическом, так и при длительном, статическом раздражении. Во вторичночувствующих рецепторах, связанных с сенсорным нейроном через синапс, при действии внешнего фактора также зарождается РП, но здесь он локализован в специализированных воспринимающих клетках-посредниках. РП в них порождается также усилением иной проводимости через мембрану, поверхность которой значительно увеличена благодаря ресничкам; это существенно повышает чувствительность вторичночувствующих элементов. Однако РП в этом случае не приводит непосредственно к генерации ПД, а вызывает усиление выброса медиатора в синаптическую щель. Вследствие этого возникает возбуждающий постсинаптический потенциал (ВПСП), играющий роль генераторного потенциала. Когда он достигает критического уровня, порождается ПД, распространяющийся по нерву.

Все вышесказанное приводит к заключению, что какими бы не были начальные механизмы трансформации действующего извне фактора, конечный результат их работы сводится к одному и тому же: к созданию одинаковых по своей природе нервных импульсов, бегущих по нерву и передающих информацию о внешнем воздействии в вышележащие нервные центры.

Эта информация обладает двумя важными характеристиками: во-первых, она выражена на одном и том же языке; во-вторых, она проходит по «маркированному» нервному каналу, конструкция которого позволяет передать ее специфические черты на большом протяжении сенсорных путей – от входов первого нейрона до кортикальных и иных проекций. Кроме того, хотя элементарные частицы языка – нервные импульсы – являются общими по природе, их последовательность в каждом канале оказывается специфической и выражается в разном характере их распределений. В картине этих распределений, посредством сложного и далеко еще не разгаданного кода, запечатлевается не только модальность, т.е. вид внешнего действия, но и многие его параметры: амплитудные, частотные и разнообразные иные пространственно-временные характеристики – для света, звука, вибрации; различные показатели, описывающие действие прочих, кроме упомянутых, механических раздражителей, а также повреждающих, болевых факторов; химические характеристики того или иного вещества, воспринимаемого хеморецепторами и т.д. В этих особенностях поступающей информации заложены основы для дальнейшей ее переработки в каналах специализированных анализаторов и на более высоком, интегральном уровне [Кратин, 1977].

Действительно, то обстоятельство, что в нервном коде исходное качество воздействия существует только в скрытой, снятой форме и по используемым знакам – посылкам нервных импульсов, передаваемая информация о раздражителе одного вида не отличается от языка информации о раздражителе другого вида, позволяет эти посылки сравнивать, сопоставлять, объединять их в новые матрицы и последовательности. Благодаря этому становятся возможными конвергенция информации, лежащая в основе обобщений на все более высоких уровнях, синтез все более широкой картины взаимодействия различных внешних факторов во времени и пространстве, выявление их причинно-следственных отношений. В то же время содержащаяся в нервных посылках информация о специфических сторонах действующего фактора используется уже на первых этапах восприятия для первоначальной обработки сигналов: для уточнения их качественных сторон и для измерения их физических и химических параметров.

Качественная оценка раздражителя по физико-химическим показателям происходит по изолированным каналам проведения и обработки нервных импульсов, которые И.П.Павлов предложил называть анализаторами: зрительным (оптическим), слуховым (акустическим), обонятельным и т.п. Этот термин хорошо отражает суть происходящих явлений. Начиная со специализированной группы рецепторов, выделяющих из множества факторов, соответствующих их природе раздражитель, каждый анализатор представляет собой не просто цепь передаточных реле, а соподчиненный, иерархический ряд инстанций, где перерабатывается и оценивается поступающая афферентная импульсация по присущим данному раздражителю физическим или химическим параметрам. Анализаторы выделяют и определяют качественные и количественные характеристики стимула строго определенной модальности. Следовательно, первой их особенностью как сенсорного канала является специфичность в отношении категории раздражителя. Другой их особенностью – подчеркнем это – является относительное постоянство настройки. Настройка отдельных звеньев анализатора, как и всей системы в целом, является врожденной, т.е. генетически предопределенной.

Существующие в самих анализаторах аппараты внутренней регуляции, повышающие или снижающие их чувствительность, о которых мы будем говорить позже, не меняют существа дела, так как их функции также являются врожденными и ограничены жесткими рамками. Если бы настройка анализаторов не была бы генетически определенной, то по существу стала бы невозможной объективная и достаточно одинаковая оценка одних и тех же воздействий разными особями одного и того же вида. Это относится как к животным, так и к человеку. Можно себе представить, какой бы получился разницей в картине мира, если бы разные люди по-разному воспринимали одни и те же звуки, цвета, запахи и т.д.

Рецептивные поверхности состоят из множества единичных приемников, что позволяет дробить внешние факторы на весьма малые элементарные составляющие для скрупулезной их оценки: среды. Теоретически рассчитано, что на пределе чувствительности действительно происходит дискретное возбуждение только одного рецептора, причем минимально допустимым количеством энергии: например, фоторецептора – одним-двумя квантами света, хеморецептора – одной или несколькими молекулами пахучего вещества [Кратин, 1977]. Некоторые механорецепторы (например, тельца Пачини) подключены на одно нервное волокно и, значит, могут работать вообще изолированно от других приемников.

Однако более частым случаем является массивное воздействие внешних агентов как некоего целого, они возбуждают одновременно множество рецепторов. Чтобы осуществить правильную оценку такого воздействия, нервная система снабжена специальными аппаратами, которыми после дифференцирования действующего фактора набором рецепторов немедленно происходит интегрирование полученных элементарных возбуждений. Эти аппараты начальной интеграции также являются генетически врожденными и регулируются автоматически. К ним относятся в первую очередь механизмы объединения рецепторов в рецептивные поля, структура и функции которых особенно хорошо изучены применительно к зрительной и кожной чувствительности.

Рецептивное поле представляет собой комплекс входных приемников на ограниченном участке рецепторной поверхности, подключенных на общий выход: нервное волокно, нейроны первого, второго и более высоких порядков. Рецептивное поле является

элементарной системой интеграции – и в ряде случаев, и при определенных обстоятельствах, и простейшей единицей восприятия. Последнее относится к таким системам, как слуховая, зрительная, в которых нет рецепторов, работающих изолированно, все они взаимосвязаны с соседними элементами.

Интегративные возможности выходных нейронов и сложность структуры рецептивного поля нарастают в зависимости от положения суммирующего нейрона в иерархии переключающих звеньев анализатора, т.е. в зависимости от уровня обработки информации. Рецептивные поля на всех уровнях перекрывают друг друга, и поэтому в нейронных сетях создается полная картина распределения внешнего воздействия по всей воспринимающей поверхности на входе анализатора. На каждом уровне рецептивное поле обладает особыми динамическими характеристиками, которые регулируются в соответствующих данному уровню, но вполне определенных границах. Первостепенное значение при этом имеют механизмы суммации возбуждения и механизмы латерального и возвратного торможения – оба последних могут быть как про-, так и постсинаптического рода. В результате работы этих систем регуляции, рецептивное поле обычно не однородно, а имеет как центрическую структуру с центральной зоной и периферическим кольцом, находящихся в отношении распределения возбужденных и заторможенных элементов в рецепторных состояниях: если стимуляция центра вызывает возбуждение, то на периферии возникает тормозная зона (рецептивное поле с «*on*»-центром) и, наоборот (у рецептивных полей с «*off*»-центром). В зависимости от интенсивности раздражителя, площади его влияния и некоторых других обстоятельств, величина рецептивных полей и их составляющих может изменяться. Это в значительной мере способствует регуляции чувствительности анализаторов, выявлению контрастов и другим видам их функциональной коррекции [Кратин, 1977].

Необходимо остановиться на трансдукции механических и химических стимулов. Интенсивность и временные параметры стимулов кодируются в виде рецепторных потенциалов, возникающих в чувствительных окончаниях сенсорных клеток. Рецепторные потенциалы могут быть деполяризационными или гиперполяризационными: они возрастают по амплитуде с увеличением интенсивности раздражителя и достигают состояния насыщения при более высоком уровне стимула. Во время длительного раздражения рецепторные потенциалы адаптируются, что проявляется в снижении их амплитуды. Адаптация может происходить как быстро, так и медленно. Она обусловлена механическими, электрическими процессами, происходящими в различных типах клеток. Рецепторы, которые адаптируются медленно, кодируют длительность стимула. Быстро адаптирующиеся рецепторы специализируются на явлении изменений параметров раздражителя.

Трансдукция механических стимулов происходит в самых разнообразных сенсорных клетках, расположенных в коже, мышцах, связках и внутренних органах. Чувствительные волосковые клетки внутреннего уха являются примером механизма, за счет которого деформация преобразуется в электрические сигналы. Так, движение головы или звук, достигающий уха, отклоняют пучки волосков и вызывают открывание неселективных катионных каналов, что приводит к деполяризации. Во время продолжительного отклонения волосков каналы вновь закрываются в результате процессов адаптации, зависящих от кальция.

Обонятельные рецепторы состоят из реснитчатых рецепторных клеток,

расположенных в носовой полости: их механизм трансдукции существенно отличается от механизма механотрансдукции. Обонятельные раздражители воздействуют на рецепторы, относящиеся к большому семейству рецепторов, сопряженных с G-белками. Возникающее в результате этого повышение концентрации циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) приводит к открыванию катионных каналов, а вызванная этим деполяризация, в свою очередь, генерирует потенциалы действия. Сходным образом, во вкусовых бугорках определенные вкусовые раздражители (аминокислоты сахара и соединения с горьким вкусом) преобразуются мембранными рецепторами, связанными с G-белками. Как и в предыдущем случае, увеличение цАМФ вызывает открывание катионных каналов, и возникают потенциалы действия. Соли и кислоты (вещества с кислым вкусом) могут воздействовать непосредственно на ионные каналы в рецепторной клетке вкусового бугорка. Трансдукция в рецепторах, специфичных для восприятия болевых и температурных ощущений, включает как прямое воздействие на катионные каналы в чувствительных нервных окончаниях, так и активацию метаболитных рецепторов. В дополнение к этому, клетки в поврежденных тканях высвобождают вещества, сенситизирующие нервные волокна, проводящие болевую импульсацию [Николлс, Мартин, Валлас, Фукс, 2003].

Мы познаем физический мир благодаря нашим органам чувств. Мы протягиваем руку, чтобы коснуться ближайших объектов, либо воспринимаем сигналы, передаваемые на расстоянии. Сенсорные рецепторы – это ворота, через которые проходят эти сигналы. Уже в исходной точке рецепторы задают основу того сенсорного анализа, который впоследствии осуществляется центральной нервной системой. Они определяют пределы чувствительности и устанавливают диапазон сигналов, которые могут быть выявлены и на котором последует реакция. За редким исключением, каждый тип рецептора специализирован, чтобы избирательно реагировать лишь на энергию одного типа раздражителя, называемого, адекватным стимулом. Палочки и колбочки сетчатки глаза реагируют на свет, нервные окончания кожи – на прикосновение, давление или вибрацию, рецепторы языка – на химические вкусовые раздражители. Стимул, какой бы модальностью он ни был, всегда конвергируется (или трансдуцируется) в электрический сигнал, в рецепторный потенциал. В общем, сила и длительность любого раздражителя кодируются электрическими сигналами, распознавание центральной нервной системой модальности раздражителя и его местонахождение зависит от природы сенсорного окончания и его анатомического расположения.

Таким образом, температурный рецептор, расположенный на ступне ноги, имеет свой собственный проводящий путь в нервную систему, совершенно иной, чем путь от вибрационного рецептора кисти руки, но в обоих аксонах сигналами являются пачки потенциалов действия различной частоты и длительности. Для сенсорных сигналов характерна большая степень усиления на рецепторном уровне, так что даже очень небольшой внешний раздражитель способен запустить высвобождение накопленных на мембране зарядов, которые преобразуются в электрические потенциалы. Например, запахи, издаваемые всего лишь несколькими молекулами специфических пахучих веществ (феромонов), способны воздействовать на мотыльков как сексуальный аттрактант. Сходным образом, всего несколько квантов света, уловленных рецепторами сетчатки, достаточно, чтобы вызывать зрительное ощущение. Такой же, близкой к пределу возможного, чувствительностью обладает и внутреннее ухо, способное различить

механические смещения величиной всего 10^{-10} М. Столь же замечательными свойствами обладают электрические рецепторы некоторых рыб, способные улавливать электрические поля в несколько нановольт на сантиметр [Kalmidjn, 1982; Heiligenberg, 1989].

Сенсорные рецепторы имеют вполне определенный спектр стимулов, на которые они реагируют. Например, наши слуховые волосковые клетки могут реагировать на звук только в пределах полосы частот примерно от 20 до 20.000Гц. Реакция рецепторов нашей сетчатки на электромагнитное излучение сходным образом ограничена диапазоном длины волн примерно от 400 до 750 нанометров.

Есть необходимость остановиться на вопросе, какие механизмы обеспечивают столь высокую чувствительность и избирательность рецепторных клеток сенсорных органов. Чтобы описать механотрансдукцию, мы выбирали мышечные рецепторы растяжения и механорецепторные волосковые клетки внутреннего уха. Механизмы хемотрансдукции иллюстрируются обонятельными и вкусовыми рецепторами. Также остановимся на основе восприятия боли, которое сочетает в себе трансдукцию химических и механических стимулов.

В некоторых рецепторах, таких, как палочки и колбочки в сетчатке, которые не имеют длинных аксонов, рецепторный потенциал распространяется пассивно от чувствительной зоны клетки к ее синаптической зоне. Такие рецепторы известны как короткие рецепторы. В длинных рецепторах, таких как рецепторы кожи и мышц, информация от одиночного рецептора может посылаться на гораздо большие расстояния, чтобы достичь сенсорных клеток второго порядка (например, от большого пальца ноги к спинному мозгу). Чтобы обеспечить это, рецептор совершает второе преобразование: рецепторный потенциал дает начало последовательности потенциалов действия, длительность и частота которой кодируют информацию о длительности и интенсивности исходного стимула. Затем этот импульсный разряд переносит данную информацию к синаптическим окончаниям клетки. Кодирование стимула было детально проанализировано на примере рецепторов растяжения рака Эйзагиром и Куффлером [Eyzaguirre, Kuffler, 1955]. Этот препарат особенно удобен тем, что клеточное тело рецептора растяжения находится не в ганглии, а расположено изолированно на периферии, где его можно видеть в живом препарате. Клетка достаточно велика для введения внутриклеточных микроэлектродов. Она проникает своими дендритами в ближайший тонкий мышечный тяж, а свой аксон посылает центрально в сегментарный ганглий. В дополнение к этим связям, рецепторный нейрон получает тормозную информацию из ганглия; мышечное волокно, связанное с рецептором, в свою очередь, получает возбуждающую и тормозную эфферентную иннервацию. Таким образом, чувствительность рецептора регулируется центральной нервной системой. Рецепторы растяжения в скелетных мышцах у млекопитающих демонстрируют те же механизмы действия, что и у ракообразных. Такие рецепторы растяжения в свое время были названы автономными мышечными веретенами, поскольку они по форме напоминают веретена, используемые ткачами. Веретено состоит из капсулы, содержащей от 8 до 10 интрафузальных волокон. В центральной, или экваториальной, области каждого волокна находится большое количество ядер. Их расположение дает основание для классификации интрафузальных волокон, которых подразделяют на сумчатые и цепочные волокна, в зависимости от того, сгруппированы ли ядра в центре или распределены линейно вдоль волокна. Волосковые клетки и окружающие их вспомогательные клетки формируют эпителиальные слои,

которыми отделены друг от друга разнородные жидкие среды внутреннего уха. Базально-латеральные участки мембраны волосковых клеток омываются перилимфой, сходной по составу с обычной внеклеточной жидкостью, содержащей много натрия и мало калия. Апикальная поверхность волосковой клетки, формирующая волоски, повернута в сторону эндолимфы, раствора, сходного определенным образом с цитоплазмой, и содержащего калий в высокой концентрации, а натрия и кальция – в низкой. Волосковые клетки на своих базально-латеральных поверхностях формируют синаптические контакты с афферентными волокнами. Некоторые волосковые клетки также получают синаптические входы от эфферентных нейронов ствола мозга.

На волосковых клетках разных типов, независимо от места их расположения, находятся от нескольких десятков до сотен, ранжированных по высоте стереоцилий (видоизмененных микроворсинок, содержащих филаменты полимеризованного актина). Самые длинные стереоцилии обнаружены на волосковых клетках полукружных каналов, самые короткие – в высокочастотной области улитки. В составе любого пучка стереоцилии расположены в порядке повышения высоты, как трубы органа или как ступеньки лестничного марша. Во многих волосковых клетках находится только один настоящий волосок, киноцилий (содержащий набор из 9+2 микротрубочек), который располагается возле центра самого высокого ряда стереоцилий. В волосковых клетках улитки киноцилии присутствуют только в раннем онтогенезе, позже они исчезают. Стереоцилии закреплены своим основанием в покровной пластинке. Во время отклонения пучка стереоцилии ведут себя как жесткие удилища и сгибаются только на месте прикрепления [Flock, Flock, Murray, 1977]. Разнообразные боковые сочленения способствуют тому, что скопление стереоцилий перемещается как единый волосковый пучок. Уже давно известно, что электрические реакции в волосковых клетках возникают благодаря деформации [Flock, 1965], однако, для непосредственного экспериментального подтверждения этого потребовалась разработка чувствительной аппаратуры, которая могла бы вызывать и измерить ничтожные малые перемещения при отведении от волосковых клеток. Слуховой и вестибулярный эпителий холоднокровных позвоночных, таких, как черепахи и лягушки, оказался наиболее удобным для проведения опытов.

Механотрансдукция в ухе достигает высокой чувствительности благодаря тесной связи энергии стимула и мембранного потенциала волосковой клетки. В противоположность этому, большая чувствительность обоняния, зрения и некоторых форм вкусовых ощущений достигается благодаря химическому усилению, т.е. механизму вторичных посредников, в котором ферментативные каскады производят большое количество промежуточных продуктов, тысячекратно увеличивая тем самым эффект единственной активированной рецепторной молекулы. Обоняние слабо развито у человека по сравнению с собаками, свиньями и бабочками. Обонятельные сигналы существенно важны для человеческого выживания, стимуляции питания, воспроизведения и связи «мать–дитя» [Stern, Mc. Clintock, 1998]. Кроме того, обонятельные стимулы имеют сильную способность побуждать эмоции и извлекать давно хранимые воспоминания (возможно, как наследие эволюции, от использования обонятельных меток для нахождения дома, как и других видов [Bingman, Benvenuti, 1996]). У позвоночных животных запахи выявляются структурой, содержащей примерно 10.000 обонятельных рецепторных нейронов, аксоны которых проецируются через тонкий участок фронтального черепа (ситовидную пластинку) в обонятельную луковицу. Длинные реснички обонятельных рецепторов

достигают носовой полости, где они лежат в слизистом слое, толщиной у человека около 50 мкм, который полностью замещается каждые 10 минут. Слизистый слой защищает сенсорный эпителий, вымывая потенциально токсичные летучие соединения, и все одоранты должны просачиваться через него, чтобы достигнуть сенсорных ресничек. Одоранто-связывающий белок помогает концентрировать гидрофобные одоранты в этом насыщенном водой слое [Pevsner et al., 1988]. Обонятельные рецепторы необычны тем, что они постоянно сменяются на протяжении жизни животного. Каждый рецептор живет один или два месяца, и новые рецепторы переходят из слоя базальных клеток в обонятельный эпителий. Идентифицировано обширное семейство претендентов на роль генов обонятельного рецептора [Buek, Axel, 1991], которые кодируют трансмембранные белки, сопряженные с G-протеином, сходные по структуре с метаболитными нейрональными рецепторами. Связанные с G-белками метаболитные рецепторы составляют суперсемейства мембранных белков, характеризующих семью трансмембранными доменами внеклеточным аминным концом и карбоксильным внутриклеточным концом. В настоящее время идентифицировано более тысячи различных метаболитных рецепторов.

Описание механизмов вкуса и запаха часто объединяют, потому что оба ощущения активируются химическими стимулами, приходящими из внешнего мира. Действительно, некоторые вкусовые стимулы действуют на G-протеин сопряженные рецепторы способами, весьма схожими с теми, которые описаны в случае обоняния. Однако другие вкусовые стимулы, в основном соли и кислоты, действуют непосредственно на проводимость мембраны. Кроме того, вкусовые рецепторные клетки анатомически отличаются от обонятельных нейронов. Вкусовые рецепторные являются волосковыми нейроэпителиальными клетками, расположенными во вкусовых сосочках на поверхности языка. Как и обонятельные рецепторы, вкусовые клетки регенерируют на протяжении жизни. В отличие от обонятельных рецепторов, вкусовые клетки не имеют аксонов, но формируют химические синапсы с афферентными нейронами во вкусовых сосочках. Микроворсинки направляются от апикального полюса вкусовой клетки в открытую пору вкусового сосочка, где они вступают в контакт со вкусовыми стимулами, расположенными в слюне на поверхности языка.

Вкусовые стимулы обычно подразделяются на пять категорий: соленые, кислые, горькие, сладкие и «умами» – последняя категория называется японским словом, обозначающим вкус глутамата натрия, или, в более общем виде, вкус аминокислот. Это многообразие молекул вкусовых стимулов, от простых ионов до сложных углеводов и протеинов, сопряжено с широким многообразием механизмов трансдукции. Последние подразделяются на две обширные категории: прямое действие на ионные каналы и опосредованная рецепция вкусовых стимулов, вовлекающая систему вторичных посредников, включая G-протеины. При исследовании строения клеток различных структур зрительного тракта становится очевидным, что зрительная информация не просто передается неизменно с уровня на уровень, а анализируется и обрабатывается по пути в головной мозг. Нейроны значительно дивергируют и конвергируют на каждом этапе: это означает, что каждая клетка получает и передает сигналы множеству другим клеткам. Например, в глазу человека содержится около 100 миллионов первичных рецепторов (палочек и колбочек). Но от ганглиозных клеток в головной мозг в составе зрительного нерва проходит всего около 1 миллиона волокон. Тот же принцип сохраняется в глазу обезьян и кошек: значительное уменьшение числа клеток при передаче сигнала от

рецепторов на нейроны. Таким образом, в глазу происходит как бы пропускание информации через воронку. Отдельные нейроны, получающие сигналы от большого количества нервных терминалей, конвергирующих на них волокон, не способны особому реагировать на каждый из сигналов. Вместо этого конвергирующие импульсы из многих источников интегрируются на каждом этапе в абсолютно новую информацию, содержащую некоторые данные о каждом из сигналов. После выхода из сетчатки аксон каждой ганглиозной клетки переключается на клетки колленчатого ядра.

В самом глубоком от поверхности слое, на максимальном удалении от проникающего в глаз света, расположены палочки и колбочки, которые отвечают на ночное и дневное зрение соответственно. Они соединены с биполярными клетками, которые в свою очередь, соединяются с ганглиозными клетками, а последние образуют волокна зрительного нерва. Кроме этой центральной последовательности клеток имеются также и другие клетки, образующие в основном латеральные соединения клеток одного уровня друг с другом. Таковыми являются горизонтальные и амакриновые клетки. Только амакриновые и ганглиозные клетки способны отвечать потенциалом действия и передавать его на другие клетки. Фоторецепторы, горизонтальные и биполярные клетки отвечают только локальным ответом переменной амплитуды. Внутри каждого из этих основных классов имеются подгруппы, отличающиеся друг от друга по строению и функциям мюллеровские клетки, свойства которых тесно связаны с глиальными клетками, где выработанные гликогены накапливаются во внеклеточной жидкости. В условиях повышенной нейрональной активности лактат переносится из глиальных клеток к фоторецепторным нейронам. Наличие такого механизма, выявленное в культуральных условиях, дает основание предполагать, что и в интактной ЦНС глиальные клетки могут участвовать в снабжении нейронов питательными веществами при повышенной активности или же недостатке кислорода.

Фоторецепторы являются теми образованиями, которые позволяют нам видеть окружающий мир, а также определяют диапазон, в пределах которого мы способны воспринимать его. Некоторые змеи имеют специализированные рецепторы для восприятия инфракрасного излучения; муравьи и пчелы способны для навигации использовать свойства поляризованного света неба. Известно, что солнечный свет становится поляризованным при прохождении атмосферы: через ориентированный определенным образом, поляризующий фильтр небо выглядит темным (так как отсекается поляризованный свет). Свет, отраженный от неровной поверхности облаков, однако, уже не является поляризованным. Следовательно, через подобный фильтр облака будут выглядеть более яркими. Когда солнце находится точно в зените, картина поляризации довольно проста.

Эта картина поляризации может, в принципе, служить картой для навигации. И хотя глаз человека не способен, как, впрочем, и глаза пчел, ос и ракообразных [Muller, 1973]. Картина поляризации света определяет положение солнца вне зависимости от того, можно ли его увидеть напрямую или нет. Мультифасеточный сложный глаз муравья состоит из набора отдельных единиц, омматидий (ommatidia), от каждой из которых идет свое нервное волокно. В каждой омматидии находится 8 фоторецепторов. Каждая омматидия видит мир в собственной перспективе [Muller, 1973]. У пустынного муравья определенные группы омматидий чувствительны к поляризованному свету строго определенной ориентации. Они расположены в области дорсального ободка (dorsalrim) сложного глаза, воспринимают свет

преимущественно в УФ диапазоне. Их чувствительность к поляризации возникает из-за точной ориентации мембран, содержащих фотопигмент родопсин. Молекулы родопсина расположены параллельно, в однотипно расположенных микроворсинках фоторецепторных клеток [Zollikafer, Wehner, Fukushi, 1995]. Так как родопсин оптимально поглощает свет, направленный вдоль длинной оси молекулы, только одна определенная плоскость поляризованного света будет наиболее эффективно вызывать электрические сигналы в данной фоторецепторной клетке. Более того, молекулы родопсина в четырех различных фоторецепторах одной омматидии дорсального ободка ориентированы таким образом, что образуют углы строго 90° по отношению друг к другу. Такая ориентация фоторецепторов присутствует только в тех зонах, которые ответственны за восприятие поляризованного света. Ортогональная ориентация четырех фоторецепторов в одной омматидии кажется специально созданной для определения угла поляризации. Очень сходные по строению образования найдены и в глазах ракообразных.

Доказательством того, что поляризованный свет является основным условием для ориентации у муравьев, служат следующие эксперименты.

Во-первых, если глаз покрыть контактными линзами, пропускающими свет только в области переднего дорсального квадранта, муравей все равно способен находить прямую дорогу дому. Во-вторых, если область дорсального ободка закрыта, поиск обратного пути нарушается. В-третьих, если угол поляризационного света, падающего на глаз муравья, дополнительно сдвигается при помощи подходящих фильтров, на обратном пути муравей отклоняется от правильного направления на строго определенную и поддающуюся расчету величину. Для успешной навигации информация, получаемая муравьем посредством зрения, должна коррелировать с картой звездного неба, положение солнца на которой определяет направление поляризации света. По мере того, как муравей удаляется от гнезда, омматидии обеспечивают его ориентирами относительно запутанного, но, тем не менее, постоянного света неба. На основании этого нервная система рассчитывает пройденное расстояние и углы поворота. При анализе распределения омматидий, воспринимающих поляризованный свет определенной ориентации, можно выявить, что расположение этих омматидий и их нервных элементов формирует как бы нейронную «карту», коррелирующую с распределением поляризованного света неба. В результате этого степень соответствия между данной «картой» и поляризацией солнечного света может быть использована для определения направления движения, которое может быть рассчитано как муравьем, так и исследователем.

Передача сигнала в фоторецепторах связана с фотоизомеризацией родопсина, что приводит к изменению мембранного потенциала. Последовательность событий, при которых активизировавшаяся молекула фотопигмента изменяет мембранный потенциал, была выяснена при изучении наружных сегментов палочек и колбочек, используя методы двухэлектродной фиксации потенциала и методы молекулярной биологии.

В темноте в наружных сегментах палочек и колбочек протекает постоянный входящий «темновой ток» [Baylor, Lamb, Yau, 1979]. В результате их мембранный потенциал составляет 40 мВ, что далеко от равновесного калиевого потенциала E_K , составляющего 80 мВ. Входящий ток в темноте переносится в основном ионами натрия, следующими по электрохимическому градиенту через катионные каналы наружного сегмента. Гиперполяризация фоторецептора при действии света обусловлена закрытием этих каналов, что приводит к сдвигу мембранного потенциала в сторону E_K . Катионные

каналы наружного сегмента при физиологических условиях имеют соотношение в проводимости ионов кальция/натрия/калия как 12,5:1,0:0,7 и проводимость одиночного канала – 0,1 пСм [Yau, Chen, 1995].

Из-за того, что концентрация натрия гораздо выше, чем концентрация кальция, около 85% входящего тока приходится на ионы натрия. Движущая сила ионов калия направлена наружу клетки. При прохождении канала ионами кальция эти ионы прочно связываются со стенкой поры и мешают, таким образом, проведению других ионов. Именно из-за этого удаление кальция из внеклеточной среды приводит к более легкому прохождению ионов калия и натрия через каналы, проводимость которых возрастает до 25 пСм.

Фесенко с коллегами [Fesenko, Kolesnikov, Lyubarsky, 1985] показали, что циклическая ГМФ играет роль внутреннего переносчика сигнала от диска к поверхности мембраны. Высокая концентрация цГМФ в цитоплазме поддерживает катионные каналы в открытом состоянии. При уменьшении концентрации цГМФ с внутренней поверхности мембраны открытие катионных каналов становится редким событием. Таким образом, мембранный потенциал фоторецепторов является отражением концентрации цГМФ в цитоплазме: чем выше концентрация цГМФ, тем больше деполяризация клетки. Концентрация же цГМФ, в свою очередь, зависит от интенсивности падающего света. Повышение интенсивности света приводит к уменьшению концентрации цГМФ и уменьшает долю открытых каналов. В отсутствие цГМФ почти все каналы закрыты, и сопротивление мембраны наружного сегмента приближается к значению сопротивления липидного бислоя.

Молекулярная структура цГМФ-управляемых каналов.

Была выделена кДНК для ионных каналов наружного сегмента палочек и определены аминокислотные последовательности субъединиц данных каналов в сетчатке человека, быка, мыши и курицы. Было обнаружено значительное сходство ДНК для этих и других цГМФ-управляемых ионных каналов – например, найденных в обонятельной системе [Kaupp, 1995; Finn, Grunwald, Yau, 1996]. Мембранные участки этих каналов проявляют структурное сходство с другими катионселективными каналами, особенно в области S4, и области, формирующей ионную пору. Одним из первых, изученных в деталях ионных каналов был никотиновый ацетилхолиновый рецептор (АХР). Заметим, что для лиганд-активируемых каналов предпочтительнее термин «рецептор», чем часто используемый термин «канал», так как характеристика таких белковых молекул в первую очередь зависит от связывания молекул агонистов, антагонистов, токсинов и антител, чем от специфических характеристик ионного канала. Никотиновые АХР представлены в постсинаптических мембранах скелетных мышечных волокон позвоночных, в нейронах нервной системы беспозвоночных и позвоночных, в синапсах электрического органа электрического ската. Эти рецепторы активируются АХ (ацетилхолином), освобождаясь из пресинаптических нервных окончаний. При активации АХР открываются ионные каналы, через которые катионы могут проходить клеточную мембрану постсинаптической клетки. Рецепторы обозначаются как «никотиновые», поскольку действие АХ воспроизводится никотином, и для того, чтобы отличать их от других АХР, которые активируются мускарином. Мускариновые АХР сами не являются ионными каналами; их активация запускает систему внутриклеточных посредников, которые являются непосредственными регуляторами ионных каналов.

Биохимической изоляции никотинового АХР способствовало наличие концентрированного источника рецепторов в синаптических мембранах электрического органа ската *Torpedo*. Электрический орган этой и других подобных электрических рыб представляет собой редуцированные мышечные клетки (электроциты). Ряды электроцитов анатомически выстроены таким образом, что при одновременной их деполяризации общий разряд достигает 100V – величины, достаточной, чтобы оглушить добычу. После экстракции из мембран электроцитов АХР были отделены от других мембранных белков, благодаря их высокому аффинитету (сродству) к α -бунгаротоксину. Этот нейротоксин обладает высокой специфичностью по отношению к АХР в эритроцитах и в скелетной мышце позвоночных. Было обнаружено, что АХР из *Torpedo* состоит из 4 белковых субъединиц (α , β , γ и δ) с молекулярной массой около 40, 50, 60 и 65 кДа (килодальтон) соответственно. Изолированный АХР после включения в искусственные липидные мембраны сохраняет большинство функциональных характеристик, присущих нативному ионному каналу [Maeno, Edwards, Anraku, 1977]. Изучение аминокислотной последовательности электрического органа *Torpedo* показало, что аминокислотная последовательность α -субъединицы АХР, в основном, сходные субъединицы АХР человека и коровы несколько отличаются. Аминокислотные последовательности других трех субъединиц весьма сходные (гомологичны со структурой α -субъединицы) с незначительными вариациями нескольких аминокислот. Поэтому принципы структурной конфигурации, обсуждаемые для α -субъединицы, в основном применимы и для других субъединиц. Хотя первичная структура субъединиц не дает информацию о том, каким образом белковая молекула АХР организована в мембране, можно приблизиться к пониманию этого вопроса путем построения молекулярных моделей, основываясь на данных аминокислотной последовательности белка. Логично предположить, что как у любых крупных белков, сегменты молекул свернуты в упорядоченные мелкие α - или крупные β -спирали. Эти вторичные структуры, в свою очередь, сворачиваются, образуя третичные структуры. Наконец, пять субъединиц (две α , одна β , одна γ и одна δ) соединяются вместе, формируя конечную четвертичную структуру – полноценный ионный канал. Ионные каналы фоторецептора являются тетрамерами, составленными, по крайней мере, из 2 различных белковых единиц α и β с молекулярной массой 63 и 240 кДа соответственно.

Интересным исключением из механизма фоторецепций, приведенных выше, являются некоторые рецепторы позвоночных. У ящериц есть третий глаз, расположенный на макушке. В нем находятся маленькие «колбочки», способные воспринимать изображение, сходное с воспринимаемыми основными (боковыми) глазами. Эти фоторецепторы, однако, примечательны тем, что деполяризуются при освещении [Finn et.al., 1998]. Каналы, управляемые нуклеотидами, здесь имеют сходные строения и функционирования с фоторецепторами других позвоночных, за исключением: активация фоторецептора и G-белка приводит к увеличению концентрации цГМФ. В результате этого каналы наружного сегмента открываются и катионы направляются внутрь клетки, формируя «световой» ток. Это приводит к угнетению активности фосфодиэстеразы в темноте. В результате в глазу ящерицы происходит следующая последовательность событий:

свет → (цГМФ) ↑ → открытие катионных каналов наружного сегмента → деполяризация

Двухэтапный каскад цГМФ обеспечивает значительное усиление исходного сигнала, чем и объясняется исключительная чувствительность палочек к свету. Во-первых, одна молекула активного метародопсина II катализирует присоединение многих молекул ГТФ вместо ГДФ и, таким образом, освобождает сотни α -субъединиц G-белка [Fain, Matthews, Comwall, 1996]. Во-вторых, каждая α -субъединица активирует одну молекулу фосфодиэстеразы в диске, которая способна расщепить огромное количество молекул цГМФ, находящихся в цитоплазме, и таким образом привести к закрытию большого количества каналов.

Какова роль горизонтальных и амакриновых клеток в процессе передачи сигнала? Анализ передачи сигнала этими нейронами в наружном и внутреннем плексиформных слоях требует сочетания различных методов исследования, в том числе микроэлектродной регистрации токов, использование специфических красителей, морфологических исследований, клеточной нейрогистохимии, идентификации рецепторов и медиаторов.

Общая схема связей между клетками сетчатки была составлена на основе морфологических описаний Роман и Кахалам, проводящих путь от фоторецепторов до горизонтальных клеток при помощи биполярных клеток с регулированием передачи посредством горизонтальных и амакриновых клеток [Strettol, Macland, 1996]. Горизонтальные клетки получают синаптические входы от многих фоторецепторов и, в свою очередь, образуют с ними модулирующую обратную связь. Горизонтальные клетки также образуют окончания на биполярных клетках. Аналогично некоторые амакриновые клетки, получающие сигналы от биполярных клеток, посылают аксоны как обратно на биполярные, так и на горизонтальные клетки. Можно сделать вывод, что горизонтальные и амакриновые клетки осуществляют и модулируют процесс передачи сигнала в сетчатке. Дополнительную сложность создает то, что каждый из основных классов нейронов имеет множество морфологических и фармакологических подтипов. При помощи электрофизиологических, биохимических и анатомических критериев было описано несколько основных классов биполярных клеток и, по крайней мере, 20 типов амакриновых клеток.

Какое же физиологическое значение имеет такая структура рецептивных полей биполярных клеток? D- и H-биполярные клетки не просто возбуждаются в ответ на освещение. Они начинают анализ информации об элементарных паттернах света. Сигналы биполярных клеток несут информацию о различных падающих на сетчатку пятнах света, окруженных темным полем, либо, наоборот, о темных пятнах, окруженных светом, т.е. они отвечают на контрастные паттерны света и темноты в маленькой области.

В дополнение к уже известным нам большим категориям D- и H-биполярных клеток, имеется еще около 11 типов различных биполярных клеток, связанных с колбочками, которые различаются по морфологическим и иммуногистохимическим критериям. Базируясь на них, можно получить три принципиальные клетки:

1. связанные с колбочками D- и H-биполярные клетки, лучше всего отвечающие на мельчайшие пятна света и темноты;
2. D- и H-карликовые биполярные клетки центральной области сетчатки, образующие связи только с одной колбочкой;
3. биполярные D-клетки, связанные с палочками центрального «оп»-ответа, лучше

всего реагирующие на малые яркие световые пятна.

Об эфферентных сигналах сетчатки от ганглиозных клеток.

Еще за много лет до того, как от фоторецепторов и биполярных клеток сетчатки могли быть отведены электрические ответы, важная информация была получена при регистрации сигналов от ганглиозных клеток. В этих экспериментах был осуществлен первый анализ выходных сигналов в сетчатке, являющихся результатом происходящих там синаптических взаимодействий. Преимуществом изучения ганглиозных клеток является то, что их сигналы являются потенциалами действия и функционируют по принципу «все или ничего», поэтому было возможно проведение регистрации сигнала при помощи внеклеточного электрода в то время, когда внутриклеточные электроды еще не существовали и пока не были разработаны соответствующие красители. Кроме того, простыми и удобными для изучения делало их то, что отростки ганглиозных клеток направляются из сетчатки в ЦНС. Именно на них были впервые описаны концентрические поля с «*on*»- и «*off*»-центрами. И именно они помогли потом понять смысл сигналов, регистрируемых на горизонтальных и биполярных клетках.

Стивен Куффлер был первым, кто выполнил экспериментальные исследования зрительной системы млекопитающих, обратив внимание на структуры рецептивных полей и их значение для зрительной сигнализации у кошки [Kuffler, 1953]. В его экспериментах главный интерес состоял в конечных результатах синаптических взаимодействий, нежели в самих синаптических механизмах. Хьюбел впоследствии высоко оценил перспективы таких исследований: он далее отмечает, «Что особенно для меня интересно – это неожиданность результатов, поскольку никто до Куффлера не дошел до предположения о существовании рецептивных полей в виде структуры «центр-периферия» и что зрительный нерв фактически игнорирует любой раздражитель в виде рассеянного света любой интенсивности» [Hubel, 1988].

Следует отметить, что выбор Куффлером глаза кошки изначально был удачным; у кролика, к примеру, ситуация гораздо более сложная. Ганглиозные клетки сетчатки кролика имеют рецептивные поля, только реагирующие на такие сложные элементы, как края светового пятна и определенное направление его движения [Barlow, Hill, Levick, 1964]. Также сложны эти механизмы и у низших позвоночных, таких как лягушки. Можно выявить общую закономерность: чем глупее животное, тем умнее у него сетчатка [Бейлор, личное сообщение] [Николлс, Мартин, Валлс, Фукс, 2003].

При регистрации сигналов от одной ганглиозной клетки прежде всего важно найти границы ее рецептивного поля. Характерной особенностью большинства ганглиозных клеток и нейронов зрительной системы является то, что они периодически дают редкие разряды в покое, даже при отсутствии освещения. Даже малейшие (0,1 мм) пятна света на сетчатке покрывают рецептивные поля множества ганглиозных клеток. Некоторые из них при этом ингибируются, другие – возбуждаются. Эта характерная структура, когда соседние группы фоторецепторов посылают свои отростки к соседним ганглиозным клеткам сетчатки, сохраняются на всех уровнях зрительной системы. Во всех отделах нервной системы систематический анализ расположения клеток и их рецептивных полей демонстрирует общий принцип, что нейроны, обрабатывающие сходную информацию, расположены близко друг к другу. В сенсорных системах это означает, что центральные нейроны, связанные с определенной зоной поверхности, могут взаимодействовать друг с другом в пределах коротких дистанций. Это является удачным решением, так как позволяет

«экономить» на длинных связях и упрощает их образование. Об этом удачном решении, о кодировании стимулов с короткими и длинными рецепторами указано выше. Такие рецепторы известны как короткие рецепторы. Здесь переход информации от рецепторного конца к синаптическому концу клетки не требует участия потенциалов действия. В длинных рецепторах, таких как рецепторы кожи или мышц, чтобы обеспечить информации, рецептор совершает второе преобразование: рецепторный потенциал дает начало последовательности потенциалу действия, длительность и частота которой кодируют информацию о длительности и интенсивности исходного стимула. Затем этот импульсный разряд переносит данную информацию к синаптическим окончаниям клетки.

Наиболее удивительной особенностью сигналов ганглиозных клеток является то, что они передают совсем не ту информацию, что первичные фоторецепторы клетки. Они не передают информацию об абсолютном уровне освещения. Они игнорируют большую часть информации от фоторецепторов, работа которых напоминает фотопластинки или люксметр. Они, скорее, измеряют различия света в пределах своих рецептивных полей, сравнивая уровни освещенности в центре и на периферии. Особенно хорошо они подходят для восприятия резких световых контрастов и игнорирования постепенных изменений общей освещенности. Они удивительным образом настроены на выявление контрастов, образующихся на границах контуров изображения, пересекающего разные области нескольких рецептивных полей. При регистрации сигналов одновременно от нескольких ганглиозных клеток соседних близкорасположенных зон была обнаружена высокая степень синхронизации при определенных зрительных стимулах, которая отсутствовала при других стимулах. Синхронизация частоты потенциалов действия в парах ганглиозных клеток критически зависела от размера и расположения пятна света. Например, стимуляция при помощи двух пятнышек света двух ганглиозных клеток с «*off*»-центром, имеющих перекрывающиеся центры полей, приводит к активности в обеих клетках. Для того чтобы обе клетки посылали сигналы синхронно, необходимо, чтобы пучок света был меньше, чем рецептивные поля обеих ганглиозных клеток, и чтобы пятно накрывало границу двух рецептивных полей.

Синаптические сигналы передаются на ганглиозные клетки с биполярных и амакриновых клеток в области внутреннего плексиформного слоя. Полное описание этих удивительных связей фоторецепторов с ганглиозными клетками дано в основательном обзоре Стерлинга [Sterling, 1997].

Учитывая сложности формирования и функционирования, рецептивных полей зрительного сенсорного сигнала в ЦНС есть необходимость остановиться на ряде экспериментальных фактов, которые имеют важное научное и практическое значение. Первым исследователем, добившимся успеха, стал Стивен Куффлер (опыты с кошками в 1953 году). Следует, между прочим, заметить, что выбор подопытного животного оказался очень удачным – сетчатка многих других животных (среди которых и столь любимый экспериментаторами кролик) устроена несколько сложнее, что привносит в эксперимент дополнительные трудности.

На стол помещается наркотизированная кошка, чей взгляд направлен на экран, на который проецируется вспышка света. Отражаясь от экрана, свет попадает в глаз подопытного животного, на строго определенный участок сетчатки. Впоследствии метод был усовершенствован: экран и проектор заменили электронно-лучевой трубкой, управляемой с помощью компьютера. Отличие эксперимента Куффлера от

предшествующих ему опытов заключалось в том, что в качестве раздражителя ученый использовал световой сигнал в виде очень маленькой и четко очерченной точки, а не освещал весь глаз целиком. Крошечная вспышка раздражала лишь очень небольшой участок сетчатки. Электроды внутрь глаза были введены через белковую оболочку. Первоначально Куффлер с их помощью исследовал произвольно выбранную ганглиозную клетку. Поскольку ганглиозные клетки, в отличие от фоторецепторных, генерируют нервный импульс, измерительная аппаратура сразу реагировала на нахождение электродом нужной клетки. Вообще говоря, ганглиозные клетки генерируют нервные импульсы, даже находясь в состоянии покоя, т.е. в полной темноте, в отсутствии, какого бы то ни было раздражения. Иными словами, эти клетки спонтанно активны, и было бы неверно полагать, что нервные импульсы в клетках сетчатки возникают только при попадании в глаз света. Поэтому, введя электрод в ганглиозную клетку и перемещая световую точку, Куффлер наблюдал за сетчаткой до тех пор, пока электрическая активность ганглиозной клетки не изменялась. Это означало, что свет достиг фоторецепторных клеток, связанных с наблюдаемой ганглиозной клеткой. Как и следовало ожидать, эти фоторецепторные клетки находились в непосредственной близости к исследуемой клетке. Таким образом, фоторецепторные клетки, оказывается, очень тесно связаны пространственно с соответствующими клетками ганглиозного слоя. Более того, к каждой ганглиозной клетке «подсоединено» множество фоторецепторных клеток.

Совокупность фоторецепторных клеток, раздражение которых влияет на активность какой-либо ганглиозной клетки, называется рецептивным или воспринимающим полем этой ганглиозной клетки. Понятие рецептивного поля представляется нам одним из важнейших понятий, и мы еще не раз встретимся с ним при дальнейшем рассмотрении зрительной системы. Куффлер применял в качестве раздражителя и световые вспышки большого размера. При этом обнаруживалось несколько интересных фактов. Например, было установлено, что в определенном положении увеличение диаметра светового пятна сначала вызывает усиление активности ганглиозной клетки, что, собственно, следовало ожидать. При этом частота генерируемого клеткой нервного импульса также возрастает. Однако, при дальнейшем увеличении диаметра пятна активность клетки ослабевает, а частота нервного импульса падает. Такое развитие событий Куффлер счел донельзя странным и удивительным. Еще более озадачило его то, что крошечный сдвиг светового пятна вызвал вдруг торможение в клетке, прежде активной. Это наблюдение экспериментатор, сделал медленно и плавно перемещая очень тонкий световой луч по сетчатке. Таким образом, ему удалось исследовать рецептивное поле очень многих ганглиозных клеток. При этом Куффлер обнаружил, что все рецептивные поля похожи друг на друга и обладают весьма характерной формой – центральный круг, окруженный концентрическим кольцом. Пока световое пятно уменьшается внутри центрального круга, соответствующая ганглиозная клетка активизируется, как только свет попадает на кольцевую часть рецептивного поля, в ней начинается процесс торможения. Таким образом, центральная и периферийная зоны поля противоположны по своим функциям. В том случае, когда освещены одновременно и центр, и периферия, активность ганглиозной клетки оказывается выраженной весьма слабо, так как процессы торможения на периферии по большей части компенсируют возбуждение в центральной зоне. Это объясняет, почему первоначальные эксперименты обнаружили сколько-нибудь заметных изменений электрической активности ганглиозных клеток – ведь тогда световое раздражение

«накрывало» весь глаз. При попадании светового пятна только на периферийную зону наступает полное торможение ганглиозной клетки.

Отключение светового раздражителя имеет обратный эффект. При исчезновении раздражителя с периферийной зоны клетка кратковременно возбуждается, если раздражитель убрать с центральной зоны, возникает столь же кратковременное торможение. Таким образом, делаем вывод: клетки реагируют на изменение освещения [Хакен, Хакен, 2002].

Однако не все так просто. Дело в том, что в ходе экспериментов Куффлер обнаружил еще один тип ганглиозных клеток. Рецептивное поле клеток этого типа организовано по обратному принципу: воздействие света на центральную зону вызывало торможение в соответствующей ганглиозной клетке, а воздействие на периферии – активацию. Для того чтобы различать эти клетки, клетки первого типа называются «*on*»-нейронами, а второго – «*off*»-нейронами. Клетки обоих типов можно далее разделить на подтипы, отличающиеся как внешним видом, так и электрическими свойствами. Эти подтипы обозначают буквами X, Y и W. Кроме того, ганглиозные клетки различных типов передают сигналы в различные области мозга. Предполагается, что клетки подтипа Y заняты передачей информации об общих контурах объектов; при более тонком анализе деталей и образов используется информация, передаваемая X-клетками.

И все же – несмотря на известное разнообразие ганглиозных клеток – мы можем утверждать, что в целом сетчатка построена из стереотипных базовых единиц, и единицами этими являются рецептивные поля. Число ганглиозных клеток не так велико, как число фоторецепторных клеток (на приблизительно миллион ганглиозных клеток приходится около 130 миллионов фоторецепторных клеток). Размер рецептивного поля ганглиозной клетки зависит от места ее расположения. Самые маленькие поля находятся в области желтого пятна и содержат всего лишь по несколько колбочек на каждую ганглиозную клетку. По мере удаления от желтого пятна размеры полей увеличиваются, и на периферии сетчатки поле каждой ганглиозной клетки насчитывает многие тысячи палочек. Таким образом, разрешающая способность глаза уменьшается от центра желтого пятна к периферии; аналогичная закономерность была установлена и для собственно фоторецепторных клеток – плотность желтого пятна уменьшается от центра к краям и эффект от этого уменьшения еще усиливается за счет увеличения размеров рецептивных полей.

Кроме того, поля, состоящие из палочек, содержат большое количество клеток, чем поля, состоящие из колбочек, благодаря чему «палочковые» системы обладают повышенной светочувствительностью. Диаметр рецептивных полей в сетчатке кошки колеблется от 0,12 до 20 мм. Интересно, что структура такого поля не является фиксированной, и размер центральной зоны поля может увеличиваться в зависимости от того, насколько сильно освещена та область сетчатки, в которой расположено это поле. При низменном диаметре поля размер центральной зоны будет тем меньше, чем сильнее освещена данная область сетчатки.

При этом нельзя забывать о том, что и синаптические связи между нервными клетками, и прочие анатомические реалии при изменении уровня освещенности остаются неизменными, и описанное явление до сих пор объясняется (несколько, пожалуй, схематично) взаимным наложением процессов возбуждения и торможения. Процессы торможения при усилении светового раздражения приобретают преобладающий характер,

что и вызывает уменьшение размера центральной зоны поля. С уменьшением центральной зоны поля острота зрения повышается, однако при таком сильном освещении, которое приводит к почти полному исчезновению центральной зоны, адекватное восприятие формы становится невозможным – такой свет воспринимается как слепящий. Следует всячески избегать представления о рецептивных полях, как о лежащих один рядом с другим элементом мозаики. На самом деле поля соседних ганглиозных клеток в значительной степени перекрываются. Это означает, что каждая фоторецепторная клетка поставляет информацию сразу нескольким ганглиозным клеткам, и даже самый тонкий луч света (пусть диаметр не превышает 1/10 мм) попадает в «зону действия» сразу нескольких полей. Открытие рецептивных полей стало подлинной вехой в истории изучения зрительной системы, сделав возможными систематические целенаправленные исследования высших зрительных процессов.

Как известно, каждая ганглиозная клетка сетчатки обладает своим рецептивным полем, состоящим из двух концентрических зон. Аналогичные рецептивные поля с «*on*»- и «*off*»-центрами и противоположными им по функциям периферийными зонами обнаружены и у клеток латерального колленчатого тела, т.е. можно предположить существование несложной аналогии между свойствами нервных клеток коры и ганглиозных клеток сетчатки.

Дэвид Х.Хьюбел [1988] в своей книге «Глаз и мозг» рассказывает, как на помощь ученым в очередной раз пришел случай. Хьюбел и Визел исследовали одну клетку в зрительной коре головного мозга кошки с помощью введенного под черепную коробку электрода. Целью эксперимента было определение типа светового раздражителя (темная или светлая точка), вызывающего возбуждение данной конкретной клетки. Для этого использовались две маленькие прямоугольные пластины: стеклянная с нанесенной на нее темной точкой и латунная с точечным отверстием. На сетчатку проектора подопытного животного направляли луч проектора, пропущенный через эти пластины. Эксперимент длился много часов, а ученые никак не могли добиться реакции клетки хотя бы на один из раздражителей. При этом нельзя было сказать, что клетка вовсе ни на что не реагировала: раз за разом наблюдалась ярко выраженная реакция на смену пластин в проекторе. В конце концов Хьюбел и Визел пришли к выводу, что клетка, пусть и не реагируя на предлагаемые ей в качестве раздражителей светлую и темную точки, все же выдает реакцию на край пластины. Авторы чисто случайно обнаружили, что действительным раздражителем для таких клеток является, по всей видимости, граница светлого и темного. Важность этого открытия трудно переоценить, поскольку очень многие клетки зрительной коры реагируют исключительно на такого рода раздражители.

После этого, как было экспериментально изучено огромное количество коры, оказалось, что и здесь существуют клетки различных типов, которые, соответственно, и реагируют на разные раздражители. Ради наглядности воспользуемся условным разделением клеток на простые и комплексные (по степени сложности организации рецептивных полей). Рецептивные поля нервных клеток зрительной области коры головного мозга изучались, в основном, в ходе лабораторных опытов с кошками и обезьянами, похожих на те, с помощью которых ученые исследовали сетчатку, с той лишней разницей, что теперь электрод вводился под черепную коробку подопытного животного. Нужную клетку коры отыскать, разумеется, очень непросто, однако методы проведения экспериментов постоянно совершенствуются.

Рассмотрим рецептивные поля клеток различных типов. При этом следует непременно иметь в виду, что эти рецептивные поля связаны еще и с сетчаткой, т.е. каждый участок сетчатки воздействует на соответствующие клетки коры. Нейроны зрительной коры, расположенные в слое IV в, обладают – точно так же, как клетки сетчатки и коленчатого тела – крупными рецептивными полями, центральная и периферийная зоны которых функционируют противоположным образом. Все эти нейроны являются монокулярными, т.е. связанными только с одним глазом.

Что касается тех клеток коры, которые мы будем называть простыми, то принято считать, что они представляют собой в некотором роде первую станцию корковой области. Простые клетки с прямоугольными рецептивными полями связаны в большинстве своем с обоими глазами и являются, следовательно, бинокулярными, что подтверждается результатами опытов с введением подопытным животным радиоактивных молекул.

Общим свойством всех простых клеток является то, что они обладают хорошо выраженными зонами возбуждения и торможения. Границы обеих зон можно определить с помощью точечного светового раздражения сетчатки; метод полностью аналогичен описанному ранее методу определения рецептивных полей ганглиозных клеток сетчатки. Если световая точка попадает на зону возбуждения, то клетка реагирует сильнее, если же на зону торможения – реакция клетки ослабевает. Иначе обстоит дело с комплексными клетками. Их рецептивные поля значительно больше, чем рецептивное поле простых клеток, а зона возбуждения и торможения точно не определяется. Особенности комплексных клеток заключается, прежде всего, в том, что они реагируют на подвижные раздражители, особенно сильной оказывается реакция на световые полосы, движущиеся перпендикулярно собственной длинной стороне, но не вдоль зрительной оси. Комплексные клетки демонстрируют совершенно специфическую чувствительность к ориентации раздражителя; с наибольшей силой они реагируют на движущиеся в определенном направлении и определенным образом сориентированные световые полосы.

Мы познакомились с важнейшими типами клеток, составляющих зрительную кору, в коей мере не случайно: мы можем наблюдать здесь строгую организацию основных элементов в так называемой колончатой структуре. Каждая колонка имеет от 30 до 100 мкм (1 мкм = 1/1000 мм) в толщину и приблизительно 2 мм в высоту. Начнем осмотр со слоя IV, несколько клеток из которого (вместе с их рецептивными полями) попадают в каждую такую колонку. Над ними и под ними находятся как простые, так и комплексные клетки, и вот что по-настоящему интересно: все чувствительные к ориентации раздражителя в пространстве клетки одной колонки реагируют на одинаково ориентированные световые полосы. Смежные колонки воспринимают световые полосы, повернутые друг относительно друга на угол, приблизительно равный 10° .

Таким образом, все вместе колонки способны реагировать на любую ориентацию световой полосы от вертикальной до горизонтальной, а составляющие описываемую структуру нейроны упорядочены в соответствии со строгой системой. Для каждого участка сетчатки каждого глаза в коре имеется слой, так сказать, комплекс колонок, содержащий нейроны, реагирующие на все мыслимые ориентации светового раздражителя в пространстве; такие комплексы Хьюбел и Визел назвали гиперколонами (англ. hypercolumn). Подробная колончатая структура наблюдается во многих областях коры головного мозга. Клетки высших зрительных полей обладают еще более сложными свойствами, что находит отражение в их названии – «гиперкомплексные». До сих пор эти

клетки остаются в значительной степени менее изученными, нежели клетки первичного зрительного поля.

Обобщая вышеизложенное, можно сказать, что зрительная кора представляет собой сложную иерархическую систему, объединяющую в одно целое все описанные в настоящей главе элементы: начиная с клеток с круглыми рецептивными полями и заканчивая гиперкомплексными клетками, рецептивные поля которых обладают очень сложной структурой. На каждой следующей ступени иерархической лестницы происходит смена конфигурации раздражителя, способного воздействовать на нервные клетки; раздражители становятся все сложнее и специфичнее, т.е. постоянно повышается уровень абстракции. Можно представить себе, как наблюдаемый образ разлагается на отдельные составляющие, каждая из которых обладает определенным набором характеристик (границы между светлым и темным, контуры, движения), воспринимаемым совершенно определенными клетками зрительной коры.

Обобщим описанные результаты. С анатомической точки зрения, зрительная область коры головного мозга представляет собой сложную структуру из нескольких слоев и множества колонок. Между отдельными слоями этой области и другими зонами коры возникают сложные связи, до сих пор еще до конца не изученные. В понимании процессов зрительного восприятия особую роль играют различные типы рецептивных полей нервных клеток, составляющих зрительную кору. Известно, что диапазон воспринимаемых этими полями конфигураций световых раздражителей исключительно широк, причем каждому типу поля соответствует своя особая конфигурация раздражителей. Все рецептивные поля организованы в иерархической структуре: от простейших, круглых полей (состоящих из двух противоположных по действию концентрических зон: центральной и периферической) к простым прямоугольным, и далее к комплексным и гиперкомплексным полям. Чем сложнее поле, тем более сложным и специфичным является световой раздражитель, вызывающий возбуждение в соответствующем нейроне. По всей вероятности, поступающее в зрительную кору изображение подвергается при распознавании иерархическому анализу, т.е. разлагается на элементарные образы, которые далее и обрабатываются. Разумеется, одним только иерархическим анализом суть восприятия не объяснить. Сегодня уже никто не принимает всерьез предположения о существовании в зрительной коре отдельной «бабушкиной клетки», предназначенной исключительно для узнавания бабушкиного лица. Гораздо более перспективно выглядит гипотеза о параллельной обработке нервных импульсов, в которой участвует одновременно большое число клеток, причем распознавание образа осуществляется именно в результате взаимодействия всех типов, возбужденных на данный момент нервных клеток.

Трансдукция ноцицептивных и температурных стимулов.

При температуре около 33°C у нас обычно не возникает температурных ощущений. Когда температура кожи поднимается или опускается выше, или ниже этой нейтральной точки, это вызывает ощущение тепла или холода. Существуют два вида температурных рецепторов кожи: один сигнализирует о тепле, другой – о холоде.

Ноцицепция – восприятие стимулов боли и повреждения, возникает из сочетания прямых и непрямых воздействий на периферические сенсоры. Болезненное нагревание (выше 43°C) вызывает открывание неспецифических катионных каналов в окончаниях С-волокон [Bevan, Yeats, 1991; Cefare, Mc. Naughton, 1996]. Ионы кальция и натрия входят в клетку и деполяризуют ее, вызывая генерацию потенциала действия. Кислоты могут также

напрямую открывать катионные каналы. Кислотно-чувствительные каналы (ASIC) были клонированы из ноцицептивных нейронов [Waldman et.al., 1997]. Механическое повреждение кожи может привести непосредственно к деполяризации ноцицепторов [Burgess, Perl, 1967], когда клетки, содержащие капсационные рецепторы VRI, быстро нагреваются к возникновению болезненного теплового ощущения. Продолжительное воздействие капсацина вызывает постепенно накопление кальция и смерть клетки. Парадоксально, но капсацин используется и как долговременный анальгетик, поскольку, убивая С-волоконные афференты, он облегчает тем самым хронические боли [Szallasi, Blumberg, 1996].

Помимо болевых стимулов, таких как тепло или кислота, которые могут воздействовать непосредственно на ноцицепторы, поврежденные клетки выделяют химические активаторы, такие как аденозинтрифосфат (АТФ). Одна из субъединиц АТР-рецептора (P2X₃) специфична для клеток ганглиев задних корешков, образующих С-волокна, и может объединиться с другими субъединицами, вызывая медленно десенситизирующееся возбуждение ноцицепторов аденозинтрифосфатом [Cook et.al., 1997].

Клеточное повреждение также ведет к выполнению цитоплазматических протеаз, которые затем расщепляют белки плазмы крови. Таким образом, из кининогена, распространенного неактивного предшественника производится пептид брадикинин, состоящий из 9 аминокислотных остатков. Брадикинин является сильным активатором окончаний С-волокон, вызывающим в них входящий ток и генерацию потенциалов действия. Рецептор брадикинина может действовать через повышение уровня вторичного посредника IP₃ [Burgess et.al., 1989].

Брадикинин и другие химические вещества в поврежденной коже также повышают чувствительность ноцицептивных окончаний. Активируемые теплом катионные токи больше по величине и возникают при более низких температурах, как результат активации брадикинином протеинкиназы С. Другими медиаторами воспалительного процесса являются простагландины, сератонин, гистамин и субстанция Р. Простагландин Е и сератонин повышают уровень цАМФ, увеличивая тем самым амплитуды и потенциал чувствительности натриевого тока в ноцицепторах [Gold et.al., 1996]. Повреждение тканей также повышает экспрессию α -адренергических рецепторов в нейронах ганглиев задних корешков – это еще один из механизмов увеличения возбудимости [Perl, 1999]. Субстанция Р выполняет функцию медиатора в окончаниях сенсорных аксонов малого диаметра дорсальных слоев спинного мозга, связанных с восприятием боли (ноцицепцией). Элиминация субстанции Р или ее рецептора (NK1) у трансгенных мышей приводит к снижению болевой чувствительности [Cbo et.al., 1998]. Активированные болевые волокна выделяют вещество Р, которое может увеличивать возбудимость С-волокон, блокируя K⁺ каналы [Adams, Brown, Jones, 1983]. Процесс сенситизации сопровождается локальной вазодилатацией и опуханием. Поврежденная область становится «гиперальгезивной», т.е. приобретает пониженный болевой порог.

Информация о вредоносных стимулах и температуре передается в высшие центры специфическими рецепторами и по путям, в значительной степени отличным от ощущений положения, прикосновения и давления. Ощущение боли и температуры передается по миелинизированным и немиелинизированным афферентам малого диаметра, имеющим свободные нервные окончания в коже и других тканях. Окончания морфологически не

специализированы, но могут быть разделены на разные подтипы, лучше реагирующие осязательные стимулы – нагрев и охлаждение, повреждение боли [Perl, 1996]. Ноцицептивные и температурно-чувствительные афферентные аксоны представляются по величине 2 классами. А-б-волокна имеют от 1 до 4 мкм в диаметре и приводят возбуждение со скоростью от 6 до 25 м/с, а немиелизированные С-аксоны от 0,1 до 1 мкм в диаметре – со скоростью 2 м/с.

Два типа волокон передают различные болевые ощущения. У человека короткий, интенсивный стимул, подаваемый удаленным участком конечности, вызывает сначала острое и относительно колющее болевое ощущение (первичная боль), за которым следует тупое, длительное ощущение жжения (вторичная боль). Электрофизиологические эксперименты показали, что первичная боль связана с активацией мелких миелизированных волокон, а вторичная боль – с активацией С-волокон [Collins, Nelson, Randt, 1960].

Ноцицептивные и температурно-чувствительные афферентные аксоны образуют синапсы на клетках второго порядка внутри задних столбов спинного мозга. Волокна от клеток второго порядка переходят на противоположную сторону и восходят по двум основным путям: латеральному и вентральному спиноталамическим трактам. Восходящие волокна оканчиваются в вентробазальном и медиальном ядрах таламуса – поэтому они называются спиноталамическим трактом. Клетки в вентробазальном и медиальном ядрах таламуса проецируются на соматосенсорную кору и далее по всему мозгу. В отличие от нейронов высокого порядка в задних столбах (лемнисках), пути в таламусе и коре, получавшие ноцицептивные входы, обладают большими, нечетко локализованными рецептивными полями, часто билатерально покрывающими обширные области тела [Willis, Westlund, 1997].

Хотя афферентные ноцицепторы имеют свои собственные пути в коре, ясно, что вредоносные стимулы могут распространяться по тем же восходящим путям в составе задних столбов (лемнисков), которые проводят возбуждение от рецепторов других модальностей. Действительно, многочисленные эксперименты показали, что две соматосенсорные системы взаимодействуют. В частности, легкое прикосновение или постукивание по коже может повлиять на разряд ноцицептивных нейронов в ЦНС. Активация (постукиванием) соматосенсорных афферентов, имеющих перекрывающиеся рецептивные поля, вызывает тормозное влияние на ноцицептивные разряды корковых и таламических нейронов [Poggio, Mountcastle, 1960], что позволяет предположить, что синаптическое взаимодействие в спинном мозге «открывают ворота» болевым ощущениям [Melzack, Wall, 1965].

Синаптическая передача между болевыми афферентами и спиноталамическими нейронами второго порядка в составе заднего рога тормозится интернейронами, которые действуют как пре-, так и постсинаптические. Эти тормозные интернейроны могут быть активированы коллатеральными афферентами большого диаметра (лемнисковые афференты). Таким образом, рецепторы осязания в коже могут подавить ощущение боли путем такого взаимодействия. Тема модуляции болевого ощущения привлекала к себе значительное внимание с открытием опиоидных рецепторов в центральной нервной системе и с определением природных опиато-подобных пептидов в специфических нейронах, выполняющих ноцицептивную функцию [Hughes (ed), 1983].

Как и в других сенсорных системах, нисходящие влияния от высших центров могут

серьезно изменить поток сенсорной информации о вредоносных стимулах, который достигает сознания [Fields, Besson (eds), 1988]. Обсуждение конкретных путей, обеспечивающих эти влияния, можно найти в содержательной монографии Филдза [Fields, 1987] о нейрофизиологических и клинических аспектах боли. Этот путь начинается в среднем мозге от группы клеток серого вещества периакведуктальной области. Как было обнаружено в некоторых случаях, стимуляция этой области имплантированными электродами вызывает избирательное снижение клинической боли [Fields, Basbaum, 1978]. Считают, что задействованные в этой клетке являются энкефалинергическими и проецируются на серотонинергические нейроны в ростральной части ствола мозга (rostrallmedulla). Стволовые нейроны затем посылают нисходящие волокна по дорсолатеральному фуникулярному тракту спинного мозга в задние рога, а именно в I и II слою. Там они образуют синапсы с интернейронами и терминалями афферентных волокон, модулируя передачу в болевых путях. Нисходящие волокна сопровождаются норадренергическими волокнами, принадлежащими ко второму пути, берущему начало в дорсолатеральном отделе мозга, который также задействован в модуляции боли.

В отличие от анализа зрительной, слуховой и соматосенсорной систем, обсуждение боли со всем ее высоким эмоциональным содержанием неизбежно сталкивается с рассмотрением субъективных вопросов, чувств, подобных «горю» и «страданию», которые в настоящее время не могут быть выражены языком нейробиологии (точно так же, как «созерцание заката» или «чувство тепла» не может рассматриваться в этих терминах). Тем не менее, определенные соотношения между нервной деятельностью и болью очевидны. Так, общеизвестное переживание острой, четко локализованной приступообразной боли, после которой следует тупое, постепенно растекающееся, плохо локализованное жжение, может быть приписано активности волокон А-б и С. Подобным же образом обезболивающий эффект постукивания по коже может быть объяснен синаптическими взаимодействиями на уровне спинного мозга, таламуса и коры. Особенно притягательна идея, что уровень воспринимаемой боли может быть снижен нисходящими влияниями, которые включают в себя действие морфиноподобных пептидов, дающих возможность солдату, который бросается в битву, не замечать рану и повреждения, которые при нормальных обстоятельствах были бы чрезвычайно болезненны.

Интерес к пептидам мозга еще более вырос в середине 1970-х годов после двух серий экспериментов, выполненных Костерлицем, Хьюзом, Голдштейном, Снайдером и их коллегами [Pert, Snyder, 1973]. Во-первых, они обнаружили в мозге и кишечнике рецепторы, с которыми с высокой специфичностью взаимодействовал морфин. Во-вторых, им удалось найти в мозге пептиды, действие которых было сходным с действием опиатов. Первыми были охарактеризованы пентапептиды энкефалины. Один из энкефалитов известен как мет-энкефалин, а другой – лей-энкефалин, в зависимости от того, какая аминокислота расположена на карбоксильном конце пептида – метионин и лейцин. Другой ключевой находкой стало то, что опиоидные пептиды (пептиды с опиатной активностью) и их рецепторы сконцентрированы в отделах мозга, связанных с восприятием боли. Стимуляция этих отделов мозга может приводить к анальгезии [Fields, Basbaum, 1978], которая снимается налаксаном, веществом, блокирующим опиатные рецепторы. В дальнейшем интерес к пептидам постигнул обнаружение в спинном мозге опиоидных нейронов, аксоны которых оканчиваются на терминалях, содержащих субстанцию Р, предположительно участвующих в передаче ощущения боли, и то, что опиаты блокируют

высвобождение субстанции Р из сенсорных терминалей [Jessel, Iversen, 1977].

Исследование нейронов ганглиев задних корешков спинного мозга в культуре дало ключ к пониманию того, что энкефалины блокируют высвобождение субстанции Р [Murge, Leeman, Fishbach, 1979]. Стимуляция этих изолированных нейронов приводит к высвобождению субстанции Р. Энкефалины, благодаря взаимодействию с опиатными μ -рецепторами, блокируют высвобождение субстанции Р, активируя кальций-зависимые калиевые каналы и уменьшая деятельность потенциала действия [Werz, Mac-Donald, 1983]. Другие опиоидные пептиды связываются со вторым подтипом опиатных рецепторов, известным как k -рецепторы. Они уменьшают высвобождение медиатора, ингибируя потенциал-зависимые каналы [Mac-Donald, Werz, 1986]. Оба упомянутые подтипа рецепторов и третий подтип d -опиоидный рецептор образуют небольшое семейство сопряженных с G-белками опиоидных рецепторов. Все эти рецепторы способствуют снижению активности аденилатциклазы, уменьшая тем самым концентрацию цАМФ [Akil et.al., 1998].

Три типа опиоидных рецепторов могут взаимодействовать с большим числом известных эндогенных лигандов. Все опиоидные пептиды имеют так называемый опиоидный специфический участок на N-конце (Tyr-Gly-Gly-Phe [Met/Leu]), соединенный с карбоксильным концом пептидами различной длины (от 5 до 31 аминокислотных остатков). Примером такого пептида является β -эндорфин, найденный в гипофизе, мозге, поджелудочной железе и плаценте. Этот пептид, состоящий из 31 аминокислотного остатка, образуется из крупных молекул, являющихся предшественниками для других гормонов, таких как кортикотропин (АКТГ) [Mains, Eipper, Ling, 1977]. Динорфин А-пептид, состоящий из 17 аминокислотных остатков, значительно отличается от β -эндорфина по своим фармакологическим свойствам и анатомическому распределению [Watson et.al., 1978].

Введение энкефалинов в мозг, либо интравентрикулярно, либо непосредственно в ядра, не только воспроизводит анальгетический и эйфорический эффекты опиатов, но и вызывает другие выраженные изменения поведения, такие как мышечная ригидность. Это свидетельствует о том, что помимо участия в восприятии боли, энкефалины могут оказывать самостоятельное воздействие в центральной нервной системе.

Тактильное распознавание.

Когда вы проводите кончиками пальцев или касаетесь ими острия карандаша, активируете осязательные рецепторы, которые сообщают вам о текстуре объекта или о локализации точки стимуляции. Если вы с силой сжимаете ручку молотка или теннисной ракетки, активируете рецепторы, которые находятся более глубоко в коже и реагируют на силу давления и растяжения, которые возникают в результате такого контакта. Очевидно, что в этих различных ситуациях возникают и совершенно другие ощущения. Какие типы рецепторов снабжают нас столь разнообразными ощущениями и как они организованы? Как мы различаем грубое от мягкого, яйца от ручной гранаты? Осязание, чувство вибрации и проприоцепция (положение конечностей) обеспечиваются сигналами механорецепторов, проецирующимися через задние столбы спинного мозга в леминговую часть соматосенсорной системы, называемую так потому, что информация передается в таламус через специфическую структуру – медиальный лемниск.

Лишенная волосяного покрова поверхность кисти руки и пальцев принадлежит к числу самых чувствительных частей тела и иннервируется приблизительно 17000 кожными

рецепторами [Krubitzer et.al., 1995]. Аfferентные волокна от этих рецепторов изучались у обезьян и у людей с использованием методики, получившей название «микронейрография». Вольфрамовые электроды вводятся в нерв и располагаются так, чтобы записывать импульсы от отдельного аfferентного аксона во время механической стимуляции кожной поверхности.

Область кожи, прикосновение к которой вызывает активность этого волокна, определяет его рецептивное поле. Область кожи около 3 мм в диаметре имеет очень низкий порог реагирования на прогиб. Границы этого рецептивного поля обозначены резким подъемом порога реагирования на прогиб; за пределами этой области для возникновения разряда требуется гораздо более сильное прогибание кожи. В пределах рецептивного поля расположены локальные горячие точки, имеющие особенно высокую чувствительность к положению отдельных окончаний.

Среди тактильных аfferентов гладкой (лишенной волос) кожи можно выделить быстро адаптирующиеся и медленно адаптирующиеся, имеющие малые или большие рецептивные поля. Быстро адаптирующиеся рецепторы с малыми рецептивными полями оканчиваются в тельцах Мейснера в поверхностных слоях кожи; медленно адаптирующиеся аfferенты с малыми рецептивными полями оканчиваются в дисках Меркеля. Тельца Пачини являются чувствительными к вибрации, быстро адаптирующимися рецепторами с большими рецептивными полями и находятся в более глубоких слоях кожи. Аfferентные окончания в тельцах Руффини – медленно адаптирующиеся с большими рецептивными полями.

Медленно и быстро адаптирующиеся механорецепторы с малыми рецепторными полями расположены с наибольшей плотностью в кончиках пальцев ($100/\text{см}^2$), их плотность резко снижается уже в средних флангах пальцев. Этот паттерн дифференциальной иннервации проявляется в том, что корковые представления кончиков пальцев имеют большую площадь, и объясняет предпочтительное использование пальцев для тактильного анализа. Только губы и язык иннервированы обильно. Человек ощущает вибрацию кожи на частоте ниже 40 Гц как дрожание, а стимуляцию при частоте от 80 до 300 Гц – как зуд. Частотная зависимость этих ощущений коррелирует с настройкой групп быстро адаптирующихся рецепторов. Аfferенты телец Мейснера лучше всего реагируют на стимуляцию при 30 Гц; аfferенты телец Пачини оптимально реагируют на кожную вибрацию на частотах 250 Гц [LaMotte, MountCastle, 1975]. Таким образом, существует предположительная корреляция между свойствами ответа идентифицированных типов рецепторов и психофизически различными стимулами.

Однако пассивная вибрация кожи имеет ограниченное значение для познавательного процесса активного осязания, поэтому руки и пальцы быстро движутся по объекту, чтобы определить текстуру и очертания поверхности.

Отведения активности от аfferентных волокон у обезьян, обученных распознавать поверхностные очертания (выпуклые буквы), показывают, что важную роль в этом процессе играют медленно адаптирующиеся рецепторы с малыми рецепторными полями [Johnson, Hsiao, Twombly, 1995]. Этот класс рецепторов также вносит значительный вклад в восприятие шершавости объекта [Hsiao, Johnson, Twombly, 1993]. Быстро адаптирующиеся рецепторы, чувствительные к вибрации, могут быть связаны с оценкой надежности захвата объекта, возможно, потому что выскальзывание схваченных объектов вызывает вибрацию кожи [Brisben, Hsiao, Johnson, 1999]. Медленно адаптирующиеся

рецепторы, расположенные глубоко в коже, чувствительны к расположению в определенном направлении, а также к другим стимулам, которые возникают при схватывании объектов. Всего несколько синаптических контактов существуют на этом пути к коре, и каждый действует с высоким фактором надежности, так что передача осуществляется без каких-либо искажений. То, что стимулы, воздействующие непосредственно на поверхность тела, имеют быстрый доступ к сознанию, представляет собой явное преимущество.

Как показывают основные соматосенсорные пути передачи ощущений прикосновения, давления и вибрации в мозг следующие: периферические аксоны афферентных нейронов соединяются с телами клеток, расположенных в спинальных ганглиях. Центральные отростки афферентов от кожи, глубоких тканей, мышц и суставов входят в задние корешки, дают коллатерали для образования синапсов на спинальных нейронах и направляются в восходящем направлении в составе задних столбов, оканчиваясь на клетках второго порядка в клиновидном и тонком ядрах (которые называют ядрами задних столбов). Аксоны клеток второго порядка в ядрах задних столбов переходят на противоположную сторону и восходят в медиальной лемниске, оканчиваясь на клетках вентро-постеро-медиального (VPM) ядре таламуса. Клетки третьего порядка из VPL и VPM ядер таламуса проецируются в постцентральной извилину коры мозга – первичную соматосенсорную область.

Первичная соматосенсорная кора (S_1) находится в извилине коры непосредственно позади центральной борозды. Серое вещество коры имеет толщину в несколько миллиметров и состоит из шести различных слоев. От других участков первичной сенсорной коры S_1 отличается высокой плотностью гранулярных (звездчатых) клеток в слое 4, являющихся основным местом назначения таламических входов. Важная организационная особенность S_1 состоит в том, что соседние точки на поверхности коры представляют соседние участки поверхности тела. Ноги и туловище проецируются более медиально, затем представлены руки, а вслед за ними – голова и язык.

Рецептивные поля корковых нейронов существенным образом отличаются от полей первичных афферентных нейронов. Рецептивное поле первичных осязательных афферентных нейронов – это просто та область кожи, где стимуляция вызывает возбуждение. Рецептивное поле коркового нейрона устроено более сложно. Часто центральная область кожи, прикосновение к которой вызывает возбуждение, окружена областями торможения. Это тормозное окружение обусловлено синаптическими взаимодействиями по ходу соматосенсорного пути. Торможение осуществляется через тормозные интернейроны, которые связаны со всеми соседними клетками, что названо латеральным торможением. Латеральное торможение – это важный механизм для улучшения тактильного разрешения. Если касаться кожи двумя близко расположенными пробниками, афферентные окончания непосредственно под каждым пробником могут быть максимально активированы, но афферентные волокна, иннервирующие окружающие участки кожи, тоже будут возбуждены в результате распространения прогиба эластичной кожи. Если каждое афферентное волокно пропорционально вовлекает тормозные интернейроны в ядрах задних столбов, то максимально активированные афференты будут преобладать над своими менее активированными соседями. Вследствие этого, импульсация в волокнах, которые активированы в результате раздражения окружающих участков кожи, подавляется. Это улучшает способность коры отличать один большой прогиб от двух

маленьких.

Латеральное торможение может быть также рассмотрено как средство улучшения различения границ. Стимул, который приходится как на возбужденный центр, так и на тормозное окружение, будет менее эффективен, чем стимул, который прекращается (имеет границу) в пределах возбужденного центра. Это опять же иллюстрирует тот факт, что нервная система опирается на распознавание изменений, в данном случае – пространственных границ [Николлс, Мартин, Даллас, Фукс, 2003].

Передне-центральная извилина может быть разделена на несколько областей на основе различий в клеточной организации и сенсорной модальности. Область 3a является непосредственно смежной с первичной моторной корой, и нейроны там реагируют, прежде всего, на мышечные рецепторы растяжения и другие глубокие рецепторы [Tanji, Wise, 1981]. В противоположность этому, область 3b принимает входы от быстро и медленно адаптирующихся кожных рецепторов, особенно тех, которые имеют малое рецептивное поле. Специфическая локализация рецепторного типа в пределах подобластей S₁ иллюстрирует концепцию параллельной обработки в каждой сенсорной системе. Каждая область тела представлена в кожной зоне (3b), так же, как и в зоне глубоких рецепторов (3a).

Таким образом, соматотопическая корковая карта фактически состоит из множества представительств плана тела, по одному для каждой сенсорной модальности.

Точная анатомическая и функциональная организация соматосенсорной коры особенно ярко видна на примере проекции сенсорной иннервации от вибрисс мыши. Как и у людей, лицевая область коры у мыши непропорционально велика. Гистологическое исследование Вулси и Ван дер Луза [Woolsey, VanderLoos, 1970] показали, что область соматосенсорной коры у мыши содержит характерные группы нервных клеток, собранных вместе в пучки в форме цилиндров, которые лежат перпендикулярно в коре. Эти скопления были названы бочонками за свою форму, которая была выявлена путем реконструкции по серийным срезам. Каждый бочонок – от 100 до 400 мкм в диаметре – состоит из кольца клеток, окружающих сердцевину, содержащую немногочисленные клетки.

Массив бочонок у мыши обычно организован в 5 рядах. Замечательно, что этот паттерн точно соответствует рядам вибрисс на морде мыши – один бочонок для одного уса. Если ус удалить сразу после рождения, соответствующий бочонок исчезает из коры [VanderLoos, Woolsey, 1973].

Деафферентация на более поздних этапах приводит к разнообразным изменениям, включая измененную экспрессию рецепторов нейромедиаторов в «бочоночной» коре [Gierdalski et al., 1999]. Каждая клетка отвечает на движение соответствующего уса – некоторые избирательно возбуждаются при движении уса в конкретном направлении. Таким образом, значительная часть соматосенсорной коры мышц занята обработкой информации, поступающей от механорецепторов, расположенных на морде. Мышь использует свои вибриссы как чувствительные антенны, двигая ими вперед и назад, по мере того, как она движется, чтобы обнаруживать объекты по обе стороны своего пути [Harris, Petersen, Diamond, 1999].

Соматосенсорные рецепторы кожи отвечают на разнообразные стимулы, такие как прикосновение, давление, вибрация и перемена температуры. Рецепторы различаются по скорости адаптации и по размеру рецептивного поля. Центральные соматосенсорные проводящие пути соматотопически картированы. Соматотопическая карта коры

подразделена на функциональные области, отражающие специфичность стимула периферических рецепторов. Рецептивные поля нейронов соматосенсорной коры организованы по принципу «центр-окружение».

Таким образом, центральная нервная система снабжается информацией о месте прикосновения на поверхности тела благодаря сигналам, возникающим от механорецепторных нейронов со специфическими модальностями на коже и в подкожных тканях. Рецептивное поле соматосенсорного нейрона в ЦНС определяется как область периферии, в которой адекватный стимул приводит к изменению активности этого нейрона. Рецептивное поле может быть очень малым, как на кончиках пальцев, или обширным, как в средних участках спины. Соматосенсорная информация передается от периферических афферентов через нейроны второго порядка в ядрах задних столбов спинного мозга на нейроны вентробазального комплекса таламуса без существенных изменений. Таким образом, нейроны в первичной соматосенсорной коре, принимающие входные сигналы таламуса, имеют такие характеристики ответов, которые тесно связаны с характеристиками сенсорных клеток, напрямую иннервирующих кожу и суставы. Соматосенсорная кора соматотопически картирована. Клетки первичной соматосенсорной коры, объединенные в составе вертикальной колонки, имеют близкую локализацию рецептивных полей и сходный набор модальностей стимула. Вторичные (и ассоциативные) соматосенсорные области также соматотопически картированы, однако они содержат нейроны с более сложными характеристиками стимула, чем характеристики клеток первичной соматосенсорной коры, что предполагает иерархический способ извлечения признаков. «Значение» стимула в соматосенсорной системе зависит, в основном, от его положения на поверхности тела.

Для ясного представления ответа рецептора Г.Тамар [1976] считает, что лучше всего разделить на три стадии. Про первую можно сказать, что она в общем виде состоит из первичных процессов – из того, как стимул действует на рецептор и как этот эффект вызывает деполяризацию мембраны рецепторы и развитие того, что некоторые исследователи нарекли «рецепторным потенциалом». Развитие этого потенциала под действием стимула относится также к вопросу о том, как преобразуется энергия стимула разных типов в электрическую энергию. Вторую стадию ответа рецептора можно описать как образование генераторных токов от рецепторного потенциала и развитие – в результате их распространения к центральным и проксимальным частям рецептора – генераторного потенциала. Генераторный ток предшествует генераторному потенциалу и создает его. Можно сказать, что генераторный потенциал локализуется или распространяется в месте образования подобного импульса.

Третья, последняя стадия охватывает генерацию нервных импульсов генераторным потенциалом. Генераторный потенциал выдает нервные импульсы лишь тогда, когда его амплитуда достигает порога. Частота нервных импульсов зависит от скорости нарастания и от амплитуды генераторного тока в пределах, налагаемых длительностью абсолютной и относительной рефракторных фаз нервного волокна. По мере увеличения амплитуды генераторного потенциала нервные импульсы появляются в относительном рефракторном периоде нерва все раньше, пока абсолютная рефракторность не положит окончательный предел импульсации. Пока интервал между нервными импульсами не станет эквивалентным абсолютному рефракторному периоду, частота импульсов меняется прямо пропорционально величине генераторного потенциала. При нормальных условиях стимуляции скорость увеличения генераторного тока остается в определенных пределах.

Если рецепторная клетка не нейрон, а специализированная клетка, связанная с нейроном синапсом, то генераторный потенциал рецептора может вызывать выход вещества, которое понизит сопротивление мембраны нейрона. Такое пониженное сопротивление связано с усилением мембранной проницаемости и приведет к возникновению в нейроне потенциала действия, или импульса. Вероятно, подобный интерес, связанный с выходом химического вещества, происходит в синапсах между нейронами.

Рецептор – как первичная живая структурно-интегративная единица клетки.

Известно, что для существования биологических систем различного уровня необходим постоянный обмен информацией с окружающей средой. Только те клетки и организмы, которые способны воспринимать и декодировать внешние информационные сигналы и обеспечивать адекватный на них ответ, могут выжить и адаптироваться к постоянно меняющимся условиям внешней среды. Среди наиболее широко распространенных информационных систем клетки важное место занимают хемосигнальные системы, воспринимающие разнообразные химические стимулы (гормоны, гормоноподобные вещества, феромоны, одоранты) и осуществляющие передачу генерируемого ими сигнала к эффекторным системам клетки, которые, в свою очередь, регулируют фундаментальные клеточные процессы – метаболизм, рост, дифференцирование, апоптоз. В формализованном виде функциональная организация таких информационных систем включает четыре основных компонента: 1) сенсор сигнала (рецептор), который специфически опознает сигнальную молекулу; 2) трансдуктор сигнала, сопряженный с рецептором, как правило, представленный гетеротримерным ГТФ-связывающим белком (G-белком); 3) усилитель сигнала, обычно фермент-генератор вторичных посредников или ионный канал и 4) получатель сигнала (эффектор), который запускает широкий спектр внутриклеточных сигнальных каскадов и опосредует, таким образом, ответ клетки на внешнее воздействие.

За последние полвека достигнуты большие успехи в расшифровке молекулярных механизмов действия, восприятия и передачи сигналов различной природы. Возникло новое направление, посвященное изучению структурно-функциональной организации хемосигнальных систем. Эти достижения обусловлены следующими принципиальными открытиями в области биохимии, молекулярной биологии и генетики: 1) обнаружением и детальным изучением рецепторных белков, являющихся входным устройством для селективного и высокоспецифического восприятия разнообразных регуляторных сигналов; 2) открытием цАМФ и его функций как вторичного посредника в действии обширной группы гормонов, гормоноподобных веществ и ростовых факторов, а в дальнейшем – открытием и других вторичных посредников – фосфоинозитидов, цГМФ, катионов кальция; 3) открытием семейства G-белков, обеспечивающих трансдукцию широкого спектра сигналов, в том числе гормональных, и расшифровкой их субъединичной структуры; 4) большими успехами в области молекулярной биологии и генетики при изучении структуры сигнальных белков и кодирующих их генов, применением этих белков для реконструкции сигнальных систем, а также получением на их основе мутантных и гибридных молекул. Это позволило выявить в первичной структуре многих сигнальных белков функционально важные участки и расшифровать молекулярные механизмы взаимодействия этих белков между собой в процессе сигнальной трансдукции. Таким образом, к настоящему времени получен огромный объем информации по многочисленным сигнальным системам в молекулярных механизмах и функционировании в клетке,

образующих в ней сложную, иерархически организованную, многоканальную сеть, обеспечивающую системный ответ клетки на внешнее воздействие. Следует особо подчеркнуть, что эта информация относится к сигнальным системам организмов различного филогенетического уровня – от сравнительно примитивных бактерий до высокоорганизованных позвоночных животных.

А.О.Шпаков, М.Н.Перцева[2008] отмечают, что центральный вопрос о происхождении и путях эволюции хемосигнальных систем является актуальным для современной эволюционной физиологии и биохимии позвоночных животных.

Авторами, начиная с 1990 г. была выдвинута гипотеза о прокариотическом происхождении и эндосимбиотическом генезе этих систем в ряду: одноклеточные (низкие) эукариоты → многоклеточные беспозвоночные → позвоночные [Pertseva, Shpakov, 1995; Pertseva, Shpakov, Kuznetsova, Plesneva, Omeljaniuk, 2006]. Авторами высказано предположение о том, что корни гормональных систем высших эукариот следует искать у прокариотических организмов.

Еще сравнительно недавно считалось, что хемосигнальные системы прокариот и эукариот имеют мало общего между собой. Однако накопленные к настоящему времени данные указывают на то, что они обладают многими сходными чертами. Сравнительный анализ этих данных позволяет утверждать, что бактерии обладают молекулярными механизмами восприятия и передачи феромональных, гормоноподобных и других химических сигналов, которые включают все основные элементы и принципы функционирования, типичные для эукариотических организмов [Bakal, Davis, 2000; Шпаков, Перцева, 2008]. Так, например, в геноме прокариот и Archaea обнаружены трансмембранные рецепторные белки с гистидинкиназой, тирозинкиназой, серин/тиреонин-киназой активностью, рецепторные формы аденилатциклаз и фосфодиэстераз, а также бактериальные родопсины с архитектурой, типичной для рецепторов серпантинного типа эукариот, семь раз пронизывающие плазматическую мембрану [Galperin, 2005].

Как установлено, прокариоты обычно используют стратегию сигнальной трансдукции, известную как двухкомпетентная регуляторная система, которая обеспечивает ответ бактериальной клетки на широкий круг стимулов окружающей среды, включая изменение рН и ионные силы, изменения внеклеточной концентрации осмолитов, доступности пищевых веществ, а также аутоиндукторов – химических веществ, вырабатываемых бактериями для межклеточной коммуникации [Camilli, Bassler, 2006]. Этот сигнальный механизм является характерным для бактерий, однако сходным образом организованные сигнальные пути обнаружены и у ряда эукариот. Двухкомпонентные сигнальные системы состоят из двух основных блоков – сенсора, представленного трансмембранным рецептором, наделенным ферментативной, как правило, киназой активностью, и регулятора ответа, осуществляющего контроль экспрессии бактериальных генов N-концевой части рецепторной молекулы, расположенной во внеклеточном или периплазматическом пространствах и функционирующей как сенсорный домен, специфически опознающий внешний стимул, а ее C-концевая часть, локализованная в цитоплазме, включает в себя трансдукторный модуль и каталитические домены. В случае рецепторной гистидинкиназы связывание сигнальной молекулы с внеклеточным сенсорным доменом вызывает волну конформационных перестроек в цитоплазматическом гистидинкиназном домене, что ведет к аутофосфорилированию расположенного в нем

остатка гистидина. В дальнейшем осуществляется перенос фосфатной группы на остаток аспарагиновой кислоты, локализованной в молекуле регуляторного ответа. Вся эта цепь событий ведет к адекватному ответу бактериальной клетки на внешний стимул. В дополнение к двум компонентным системам, бактерии имеют и многочисленные сигнальные системы, которые вовлечены в регуляцию таких процессов, как споруляция, биосинтез флагеллярных белков, образование поверхностных пленок, и обладают сходной чертой с многокомпонентными сигнальными системами эукариот [Galperin, 2005].

Прогресс, достигнутый в последние годы в изучении сигнальных систем бактерий, выявил ключевую роль процесса фосфорилирования-дефосфорилирования белков с участием различных киназ и фосфотаз в сигнальной трансдукции [Bakal, Davis, 2000; Camilli, Bassler, 2006]. Расшифровка значительного числа геномов бактерий и Archaea послужила основой для поиска пяти семейств протеинкиназ, предсказанных и идентифицированных ранее у эукариотических организмов, которые были обнаружены и у бактерий, и Archaea, причем они обладали высокой гомологией первичной структуры по отношению к эукариотическим протеинкиназам, особенно в области каталитических сайтов. Исходя из филогенетического распространения этих семейств протеиназ, было высказано предположение о том, что кодирующие их анцестральные гены возникли еще на уровне прокариот и Archaea.

Имеются сведения о том, что среди прокариотических протеинкиназ широко представлены ферменты, которые способны фосфорилировать белки-субстраты не только по гистидину и аспарагиновой кислоте, но и по гидроксилсодержащим аминокислотам – серину, тиреонину и тирозину, что еще больше сближает их с эукариотическими протеинкиназами. Сходная картина наблюдается и для протеинфосфотаз, катализирующих удаление фосфата из фосфорилированных белков. Бактериальные фосфотазы, многие из которых встроены в рецепторные белки, обладают каталитическими сайтами, высокоомологическими таковыми в фосфотазах эукариот. Таким образом, одним из основополагающих биохимических принципов, лежащих в основе взаимодействия компонентов прокариотических сигнальных систем, как и у эукариот, является фосфат-транспортирующий каскад, который обеспечивает ковалентную модификацию сигнальных белков, их конформационную перестройку и передачу волны конформационных изменений с сенсорного домена рецепторной молекулы к регулятору ответа и далее к эффекторным белкам, контролирующим экспрессию генома.

К числу наиболее хорошо изученных сигнальных систем у бактерий относятся хемокоммуникационные системы, называемые «Quorum sensing» системы, регулируемые аутоиндукторами – веществами, которые вырабатывают сами бактерии для межклеточной внутривидовой и межвидовой коммуникации [Camilli, Bassler, 2006; Raffa, Iannuzzo, Levine, Saeid, Schwartz, Sucic, Terleckyi, Young, 2005; Reading, Sperando, 2006]. Эти системы жизненно необходимы для согласованной регуляции экспрессии генов между различными бактериальными клетками и их популяциями. С их помощью осуществляется адаптация бактерий к меняющимся условиям окружающей среды, наличию или недостатку пищевых ресурсов, а также контролируется групповое поведение. Большинство сигнальных систем, чувствительных к аутоиндукторам, являются двухкомпонентными, хотя выявлены одно- и многокомпонентные системы. Сравнение этих систем с сигнальными системами эукариот обнаруживает много черт сходства между ними [Raffa et.al., 2005]. При этом сходство выявляется не только на уровне сигнальных белков – рецепторов, трансдукторов и

эффекторов, но и на уровне самих сигнальных молекул. В качестве аутоиндукторов выступают производные аминокислот, а также различные по структуре пептидные молекулы, напоминающие гормоны высших эукариот. Более того, биогенные амины – адреналин и серотонин, регуляторы гормональных сигнальных систем позвоночных животных – также могут являться аутоиндукторами у некоторых видов бактерий и контролировать их жизненно важные функции и популяционное поведение [Reading, Sperando, 2006; Lee, Jayaraman, Wood, 2007].

Показано, что бактериальные аутоиндукторы могут регулировать и модулировать генную экспрессию в клетках хозяина. Видимо, таким образом, эукариоты могут отвечать на эти индукторы, и ответы на них играют важную роль в полезных или, напротив, патогенных взаимоотношениях между эукариотами и прокариотами [Reading, Sperando, 2006]. Эти данные свидетельствуют в пользу существования тесного информационного обмена между прокариотами и эукариотами, а также функционального cross-talk между их хемосигнальными системами, что подтверждает развиваемые представления [Шпаков, Перцева, 2008] о возможном участии бактерий в формировании сигнальных систем эукариотической клетки в ходе эволюции [Шпаков, Деркач, Перцева, 2003; Шпаков, Перцева, 2008]. Сходство в структурно-функциональной организации хемосигнальных систем прокариот и эукариот было обнаружено и для ряда компонентов цАМФ-компонентных сигнальных систем. Анализ аминокислотных последовательностей различных типов аденилатциклаз бактерий, грибов и эукариот привел к заключению об их дивергенции от общего анцестрального гена, кодирующего древнюю форму фермента, сохраненную у некоторых видов бактерий. Общепринятой является точка зрения о том, что все эукариотические циклазы (как аденилатциклазы, так и гуанилатциклазы) возникли в ходе эволюции от бактериальных циклаз, относящихся к классу III [Baker, Kelly, 2004]. В эукариотической клетке взаимодействие сигнальных белков осуществляется через консервативные домены (модули), ответственные за механизмы сигнальной трансдукции, многие из которых сравнительно недавно были найдены и в сигнальных белках прокариот [Bakal, Davis, 2000; Макаров, Куликов, 2005].

Многофакторный анализ гомологичных белковых доменов, обнаруженных у бактерий, Archaea и эукариот, выполненный Макаровым и Куликовым [Макаров, Куликов, 2005], позволил сделать ряд интересных выводов относительно источников возникновения сигнальных белков эукариотических организмов. Оказалось, что примерно половина эукариотических доменов имеют прокариотическое происхождение. Многие домены, предназначенные для обработки информации в нуклеоцитоплазме, были унаследованы от Archaea. Большое число доменов, функционально связанных с метаболизмом, регуляторными и сигнальными системами, были получены от бактерий. При этом многие сигнальные и регуляторные домены, общие для прокариот и эукариот, предназначены для клеточных взаимодействий между бактериями, и для координации функциональной активности эукариотических организмов и клеток в многоклеточных организмах [Макаров, Куликов, 2005].

В своем обстоятельном обзоре «Прокариотическое происхождение и эволюция хемосигнальных систем эукариот» М.Н.Перцева, А.О.Шпаков отмечают, что сравнительные исследования авторов о хемосигнальных системах в ряду «одноклеточные эукариоты (инфузории), беспозвоночные (моллюски) и позвоночные (млекопитающие)», которые проводились в лаборатории авторов, также свидетельствуют о высокой

консервативности этих систем в эволюции. Было обнаружено, что аденилатциклазная сигнальная система свободноживущих инфузорий *Dileptusanser* и *Tetrahymanapyriformis*, впервые охарактеризованная ими, чувствительна к некоторым гормонам и ростовым факторам млекопитающих, таким, как пептидные гормоны инсулинового суперсемейства и биогенные амины [Шпаков, Деркач, Успенская, Кузнецова, Плеснева, Перцева, 2004]. При этом молекулярные механизмы действия этих гормонов на аденилатциклазу инфузорий имеют черты сходства с таковыми у млекопитающих и моллюсков. Так, серотонин и лиганды адренергических рецепторов, как и в случае высших эукариот, связываются с рецепторами серпантинного типа, сходными по своим фармакологическим характеристикам с рецепторами биогенных аминов млекопитающих, и активируют аденилатциклазу ГТФ-зависимым образом через посредство гетеротримерных G-белков. Пептиды инсулинового суперсемейства, которые в тканях млекопитающих и моллюсков действуют на аденилатциклазу через открытый авторами новый, аденилатциклазный сигнальный механизм, включающий шесть сигнальных блоков [Шпаков, Плеснева, Кузнецова, Перцева, 2002], также активируют фермент и в клеточных культурах инфузорий, причем молекулярные механизмы их действия на аденилатциклазу включают некоторые сигнальные блоки, идентифицированные у высших эукариот [Шпаков, Деркач, Успенская, Шпакова, Кузнецова, Плеснева, Перцева, 2004]. В пользу высокой консервативности в эволюции инсулин-чувствительных сигнальных механизмов и сходства их структурно-функциональной организации у беспозвоночных и позвоночных животных свидетельствуют и результаты исследований других авторов [Шпаков, Перцева, 2002].

Таким образом, можно утверждать, что чувствительные к различным по природе гормонам и гормоноподобным веществам сигнальные системы одноклеточных эукариот, включая и аденилатциклазную систему, являются промежуточным этапом в формировании высокоорганизованных гормональных сигнальных систем в процессе эволюции на пути прокариот к высшим эукариотам [Шпаков, Перцева, 2008].

Согласно эндосимбиотической теории, сформированной и обоснованной Л. Маргулис [Margulis, 1996], все эукариотические клетки с истинным ядром возникли и развились от отдаленно родственных прокариот (*Archaea* и *Eubacteria*) путем серии последовательных симбиозов. Сопряженная эволюция этих видов-партнеров началась, по мнению Л. Маргулис, по крайней мере, 3,5 миллиарда лет назад и продолжается до сих пор. Высказано предположение, что три типа клеточных органелл эукариот (митохондрии, цилии и хлоропласты) возникли в свободноживущих бактериях. Эти бактерии в ходе эволюции симбиотически ассоциировались с прокариотическими или эукариотическими хозяевами и затем внедрились в их клетки, внося в них свой собственный генетический материал. Такая ассоциация двух типов клеток усиливала их адаптационные возможности и потенции к выживанию. Согласно этой теории полигеномная эукариотическая клетка может рассматриваться как химерная, составленная из нескольких прокариот за счет симбиогенеза. Самые первые анаэробные эукариоты возникли от *Archaea* и *Eubacteria*. Древняя эубактериальная инвазия привела к возникновению митохондрий и пластид и внесла огромный вклад в эукариогенез, а также в метаболизм, регуляторные системы и гомеостаз [Dyall, Brown, Johnson, 2004]. В последние годы ознаменовалось возрождение интереса к этой эндосимбиотической концепции как к эволюционному механизму возникновения не только ряда клеточных органелл, но также и макромолекул в

эукариотической клетке.

Анализируя эволюции сигнальных систем, необходимо отметить, что биохимически эукариотическая клетка остается близкой к прокариотической. Большинство (если не все) метаболических стратегий и биохимических достижений эукариот было приобретено и развито различными бактериями задолго до того, как они послужили материалом для создания эукариотической клетки [Margulis, 1996]. Это положение подтверждается открытиями в области молекулярной биологии, сделанными в последние десятилетия. Они демонстрируют общность фундаментальных химических процессов, лежащих в основе наиболее важных биохимических явлений, с одной стороны, и структурной гомологии функционально родственных белков в филогенетическом ряду организмов – с другой. Основываясь на идее, что индивидуальные органеллы и компоненты эукариотических клеток развивались в результате эндосимбиоза, А.О.Шпаковым и М.Н.Перцевой [2008] была выдвинута гипотеза о том, что элементы сигнальных систем (рецепторы, гетеротримерные G-белки, ферменты-генераторы вторичных посредников и т.п.) могли бы привнесены в развивающуюся эукариотическую клетку прокариотическими симбионтами. Эти молекулярные компоненты послужили предшественниками широкого спектра универсальных сигнальных систем, достигших максимального развития у высших эукариот. Предложенная авторами линия аргументации полностью согласуется с логикой жизни, так как клетка была бы не способна к выживанию даже на первых стадиях эволюции без обмена информацией с окружающей средой. Поэтому в клетке должны были существовать какие-то сигнальные механизмы, пусть примитивные, для контроля за внешними событиями.

Способность клеток воспринимать внешние сигналы определяется специальным классом белковых молекул, выполняемых этими клетками функций. Молекулы рецептора имеют одни или несколько центров связывания сигнальных молекул и проявляют высокое сродство к своим лигандам. В одной и той же клетке (и даже в каждой мембране одной клетки) может быть более десятка разных типов рецепторов. Концентрация рецепторов в клетке крайне низка. Так, например, в клетках крови число β -адренергических рецепторов составляет порядка 1000-10000 молекул на клетку.

В настоящее время описаны сотни рецепторов для гормонов, нейромедиаторов, простогландинов, вирусов, бактериальных токсинов, бактерий и простейших. Большое разнообразие типов и подтипов рецепторов обеспечивает широкий диапазон физиологических ответов и высокую информационную емкость путей, передающих сигнал. Важную роль в обеспечении необходимой гибкости сигнальных путей играет различие в сродстве к лигандам у различных типов рецепторов.

Связывание каждого гормона с рецептором – процесс, как правило, независимо от состояния других рецепторов. Гормоны, близкие по химической структуре, могут связываться с одним и тем же рецептором.

Осуществление биологического действия гормонов происходит путем образования комплексов с рецепторами, трансформирующими гормональный сигнал на изменение метаболизма, структуру или функциональное состояние клетки. Большинство гормонов взаимодействуют с рецепторами плазматической мембраны клеток, другие – с рецепторами, локализованными внутриклеточно, т.е. с цитоплазматическими и ядерными. Мембранные рецепторы являются интегральными компонентами плазматических мембран. К числу биологически активных веществ, которые расположены на плазматических

мембранах клеток, относятся: белковые гормоны, факторы роста, нейромедиаторы, катехоламины, простагландины, цитокинины. Мембранные рецепторы, через которые действуют эти биологически активные вещества, подразделяются следующим образом: 1) рецепторы, имеющие 7 трансмембранных доменов; 2) рецепторы, трансмембранный сегмент которых состоит из 1 домена; 3) рецепторы, имеющие 4 трансмембранных домена.

К гормонам, рецепторы которых состоят из 7 трансмембранных доменов, относятся: адренкортикотропный гормон, тиреотропный гормон, фолликулстимулирующий гормон, лютеинизирующий гормон, хорионический гонадотропин, простагландины, гастрин, холецистокинин, нейропептид Y, нейромиелин K, вазопрессин, адреналин (α -1 и α -2, β -1 и β -2), ацетилхолин (M_1 , M_2 , M_3 и M_4), серотонин (1A, 1B, 1C, 2), дофамин (D_1 и D_2), ангиотензин, вещество K, субстанция P, нейрокинин 1, 2 и 3 типов, тромбин, интерлейкин-8, глюкагон, кальцитонин, секретин, соматолиберин, вазоинтестинальный пептид, гипофизарный аденилатциклазаактивирующий пептид, глутамат (MG_1 - MG_7), аденозин.

Биологический эффект гормонов, взаимодействующих с рецепторами, локализованными на плазматической мембране, осуществляется через вторичные посредники. Необходимо отметить, что многие гормоны после взаимодействия с рецептором активируют одновременно несколько систем вторичных посредников. Так, гормоны, взаимодействующие с рецепторами, имеющими 7 трансмембранных фрагментов и активирующими G-белок, регулируют активность аденилатциклазы и фосфолипазы C, что ведет к изменению внутриклеточной концентрации нескольких вторичных посредников: циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), инозитол трифосфата (IP_3) и диацилглицерина. К числу таких рецепторов относятся пептидергические, дофаминергические, адренергические, холинергические, серотонинергические и др.

Эти рецепторы принадлежат к семейству «G-proteincoupled receptors (GPCR)» рецепторов, которое насчитывает более 1000 представителей. Почти все они используют цАМФ-сигнальную систему либо как единственную, либо в сочетании с другими системами (Ca, диацилглицерин и др.). Семейство представляет собой группу интегральных мембранных белков с характерной вторичной структурой, включающей в себя внеклеточный N-конец и внутриклеточный C-конец, 7 трансмембранных доменов, а также 3 экстраклеточные и 3 внутриклеточные петли их связывающие. Трансмембранные (внутриклеточные) домены рецепторов имеют гидрофобные, а вне- и внутриклеточные петли – гидрофильные свойства. У этих рецепторов 3 внеклеточные петли ответственны за распознавание и связывание гормона, а 3 внутриклеточные петли связывают G-белок.

Рецепторы, относящиеся к семейству «родопсин/ β -адренергические рецепторы», к которым принадлежит большинство рецепторов, связанных с G-белками, лучше изучены с точки зрения структуры и функции [Baldwin, 1994]. Эти рецепторы активируются такими стимулами, как свет, одоранты, гормоны и простагландины. Через этот тип рецепторов действуют биогенные амины (например, катехоламины и гистамин), пептиды (например, гонадолиберин, тиреолиберин) и тропины (как адренкортикотропный гормон (АКТГ), лютеинизирующий гормон, фолликулстимулирующий гормон и тиреоидстимулирующий гормон) [Kalakowski, 1994]. Из-за больших различий в структуре лигандов, которые связываются с этими рецепторами, N- и C-концевые домены этих рецепторов могут сильно отличаться по длине.

У семейства рецепторов «секретин/вазоинтестинальный пептид (VIP)», которые связываются с рядом нейропептидов и пептидных гормонов, выявляются структурные

отличия от родопсин/ β -адренергических рецепторов. У них выявляются дисульфидный мостик между третьим трансмембранным доменом (или С-концом первой внеклеточной петли) и второй внеклеточной петлей [Ishihara, Nakamura, Kaziro, Takahashi, Takahashi, Nagata, 1991]. У этих рецепторов есть протяженный N-концевой домен, который состоит, по крайней мере, из 6 высококонсервативных цистеиновых остатков, очевидно, вовлеченных в связывание лиганда.

В отдельном семействе принято выделять метаботропные глутаматные рецепторы, которые включают в себя, по крайней мере, 6 тесно связанных подтипов рецепторов, связывающих глутамат – основной внеклеточный нейротрансмиттер центральной нервной системы. Подтипы рецепторов, принадлежащих к этому семейству, обладают относительно протяженным N-концом и С-концевым доменом переменной длины [Masu, Tanabe, Tsuchida, Shigemoto, Nakanishi, 1991].

При постоянной или продолжительной стимуляции клетки обычно ослабляется реакция на последующую стимуляцию тем же агонистом. Этот процесс, в проведенных опытах называемый десенсибилизацией, является одним из важнейших механизмов защиты клетки от чрезмерной стимуляции. Деактивация родопсина посредством фосфорилирования развивается за миллисекунды-секунды [Thompson, Findlay, 1984]. У трансгенных мышей, носителей видоизмененного варианта родопсина, который не может быстро десенсибилизироваться, ответная реакция одиночных палочек на свет длится значительно дольше; это отклонение приводит обычно к дистрофии сетчатки [Chen, Inglese, Lefkowitz, Butters, Kifor, Sun, Hediger, Lyfton, Hebert, 1993]. Таким образом, во многих клетках, обладающих рецепторами, сопряженными с G-белками, функциональное состояние этих рецепторов зависит от уровня десенсибилизации, вызванной фосфорилированием. После фосфорилирования рецептора последующее присоединение ингибирующих белков аррестина расширяет процесс десенситизации, инициированной фосфорилированием, и «выключает» рецептор посредством нарушения его сопряжения с G-белками. Обычно кратковременная десенситизация GPCR может регулироваться более чем одной GRK и несколькими информерами аррестина. Рецепторы, подвергавшиеся кратковременной десенситизации, вновь сенсibiliзируются при помощи сложного процесса, вовлекающего секвестрирование рецепторов в эндосомы при участии аррестина, последующую рецепторную регуляцию (в плазматические мембраны) и расположения GRK [Krueger, Daaka, Pitcher, Lefkowitz, 1977].

Более полный процесс деактивации рецепторов, названный «длительная десенситизация», осуществляется путем уменьшения плотности рецепторов, специфичных для определенного агониста, что наблюдается после длительного воздействия агониста [Luttrell, DeliaRocca, vanBiesen, Luttrell, Lefkowitz, 1997]. Длительная десенситизация не требует предшествующего фосфорилирования рецепторов. Примером тому служит рецептор гонадолиберина, который, очевидно, не подвержен фосфорилированию и интернализируется по эндоцитозным путям, независимым от β -аррестина [Vrecl, Anderson, Nanyaloglu, McGregor, Groarke, Milligan, Taylor, Eindne, 1998]. Однако в некоторых системах рецепторное фосфорилирование способствует потере функциональных рецепторов, вызывая их кратковременную деактивацию [Hausdorff, Caron, Lefkowitz, 1990]. Для определенных GPCR десенсебилизация включает различные рецепторные и пострецепторные процессы, в том числе такие, как интернализация, секвестрирование и расщепление рецепторов, а кроме того, изменение скорости синтеза молекул рецептора на

уровне транскрипции и трансляции [Menard, Ferguson, Barak, Bertrand, Premont, Colapietro, Lefkowitz, Caron, 1996]. Значительное сокращение количества функционально доступных рецепторов на поверхности клетки, где они могли бы взаимодействовать с агонистом и активировать сигнализацию, приводит к потере клеткой способности реагировать на длительную стимуляцию агонистом. Этот же результат, может быть, достигнут через механизмы отрицательной обратной связи, вовлекающие потерю функциональной активности эффекторов и/или инактивацию $G\alpha$ -субъединиц при участии регуляторов сигнализации G-белков (RGS). Стабильность и специфичность комплекса рецептор-G-белок-эффектор могут быть увеличены так называемым поддерживающим белком. Хорошей демонстрацией того, что поддерживающим белком, необходимым для сигнализации, является InaB-белок-полипептид, содержащий пять PDZ-доменов, которые регулируют сигнализации фоторецепторов. Через специфические PDZ-домены InaD «собирает» кальциевый канал (TRP). PLC- β (эффектор для родопсина/Gg) и протеинкиназу C (тормозной регулятор) в «передающий» олигомерный белковый комплекс. Это делает возможной быструю инактивацию TRP путем активации фосфолипазы C родопсином и деактивацию TRP через фосфорилирование протеинкиназой C для прекращения сигнализации. Повреждение InaD приводит к нарушению сигнализации из-за изменения субклеточной локализации [Ohyama, Yamano, Chaki, Kondo, Inagami, 1992]. В дополнение к этому TRP стимулирует ГТФ-азную активность Gg, что приводит к быстрому прекращению ответа на световую реакцию. Возможно, сборка рецептора, G-белка и эффекторов поддерживающими белками может также влиять на специфичность сигнализации, определяемой G-белками.

Недавно было продемонстрировано прямое воздействие нескольких рецепторов, сопряженных с G-белками (GPCR), с поддерживающими или сигнальными белками. С-концевой сегмент $\beta 1$ -адренергического рецептора взаимодействует с PSD-95 с белком PDZ-домена, который связан с NMDA-рецепторами. В некоторых случаях взаимодействие с поддерживающими белками усиливало сигнализацию рецептора. Взаимодействие актин-связывающего белка филамин с рецептором D_2 дофамина является ключевым процессом для мембран локализации рецептора и его функционального сопряжения с аденилатциклазой [Kennedy, Limbird, 1993]. Интересно, что взаимодействие филамин с D_2 тормозится протеинкиназой C. Филамин взаимодействует с C-концевым доменом кальций-чувствительного рецептора, который сопряжен с G-белками и вызывает активацию MAP-киназы [Bridsall, Cohen, Lazareno, Matsui, 1995]. В некоторых случаях взаимодействие с поддерживающими белками может ингибировать сигнализацию рецепторов. Калмодулин взаимодействует с 13 доменами μ -опиоидных [George, Ruoho, Malbon, 1986] и дофаминовых D_2 -рецепторов и ингибирует их сопряжение с G-белками. Некоторые взаимодействия, такие как взаимодействие спинофилина с α_2 -адренергическим рецептором, нарушаются при связывании агониста, что может быть опосредовано G-белками. В настоящее время нет полной ясности о роли мембранных и растворимых регуляторных белков, а также цитоскелета в регуляции взаимодействия 7 доменных рецепторов с G-белками, и о формировании функционально значимых олигомерных комплексов, включающих в себя рецепторы, G-белки и эффекторные системы, изменяющие уровень вторичных посредников в клетке.

Физиологические характеристики глутаматных рецепторов сходны с таковыми у никотиновых холинорецепторов. В самом деле, оба класса рецепторов представляют собой

лиганд-управляемые каналы, проницаемые для калия и натрия, а также, в той или иной степени, для кальция. Оба класса рецепторов участвуют в быстрой синаптической передаче [Магазаник, Антонов Гмиро, 1984; Amador, Dani, 1991]. Физиологические и фармакологические свойства глутаматных рецепторов разного субъединичного состава хорошо изучены у позвоночных при помощи экспрессии рекомбинантных рецепторов [Dingledine, Borges, Bowie, Traynlis, 1999]. Они традиционно делятся на три типа (NMDA, AMPA и каинатные) по действию избирательных агонистов. Хотя такое деление весьма условно, между NMDA- и не NMDA-рецепторами действительно наблюдаются значительные структурные и функциональные различия. В частности, NMDA-рецепторы обладают более высоким сродством к глутамату, более медленной кинетикой активации и десенситизации, более высокой проницаемостью для кальция и, что очень важно, подверженностью потенциал-зависимому блоку ионами магния. По аналогии принято говорить о AMPA- или NMDA-подобных субъединицах, найденных в геномах беспозвоночных. Такое деление основано на сопоставлении аминокислотных последовательностей. Однако сведения о функциональных свойствах пока фрагментарны. Например, в геноме дрозофилы кодируется 30 субъединиц глутаматных рецепторов [Littleton, 2000], но далеко не для всех была показана функциональная роль и изучены физиологические свойства. Такая же ситуация пока характерна для глутамат-связывающих белков *Selegans* и *Arabidopsis*. Следует отметить, что сопоставление аминокислотных последовательностей субъединиц не дает возможности полностью воссоздать ход эволюции лиганд-управляемых рецепторов. Оно пригодно для анализа молекулярной эволюции их субъединиц, но мало говорит об эволюции функциональных свойств самих рецепторов и не открывает возможности предсказать их физиологическую роль. Параметры работы рецепторов могут зависеть от локальных, но функционально значимых изменений структуры, которые практически не выявляются при анализе последовательностей. С другой стороны, даже многочисленные мутации в малоспецифических участках субъединиц могут не приводить к существенному изменению свойств каналов. Поэтому знание аминокислотных последовательностей субъединиц является лишь условием изучения эволюции лиганд-управляемых рецепторов, но должно сопровождаться сравнительным анализом их пространственной организации и функциональных свойств.

Детальный анализ молекулярной структуры дает более надежную информацию. Необходимо сочетание аминокислотных последовательностей и топологии субъединиц рецептора, поскольку укладка белковых цепей и их взаимное расположение в мембране представляются наиболее консервативными.

Ионотропные рецепторы глутамата являются эволюционно древними белками, их предшественники были найдены у прокариота. Кстати, то же можно сказать как о никотиновых холинорецепторах, так и о других ионных каналах. Раннее появление ионных каналов обусловлено двумя причинами. Во-первых, ионные каналы обеспечивают базовый обмен клетки с окружающей средой, и их специфика во многом определяет функцию. Во-вторых, трансмембранные части каналов (т.е. собственно каналообразующие домены) являются достаточно простыми структурами и не требуют специфических последовательностей для укладки [Pohorille, Echweighofer, Wilson, 2005]. В ряде работ показано, что достаточно простые пептидные структуры способны к встраиванию в мембраны и образованию ионных пор, свойства которых сходны со свойствами нативных каналов [Oiku, Danho, Montal, 1988].

Физиологические характеристики рецепторов находятся под многоступенчатым контролем. Помимо собственно аминокислотной последовательности возможны посттранскрипционные модификации, например, замена глутамина аргинином в субъединице GluR2. Последовательность в селективном фильтре субъединицы GluR2 такая же, как в других субъединицах AMPA-типа. Однако в результате посттранскрипционной модификации один остаток глутамина заменяется аргинином. Это приводит к резкому падению проницаемости канала для кальция [Swanson, Gerean, Green, Heinemann, 1997; Washburn, Numberger, Zhang, Dingledine, 1997].

Нейрон-специфическая экспрессия GluR2 является одним из важных регуляторов кальциевого гомеостаза. Альтернативный сплайсинг (flip и flop версии субъединиц) определяет кинетику десенситизации AMPA-рецепторов [Sommer, Keinanen, Verdoorn et.al., 1990]. Более того, хотя глутаматные рецепторы не являются потенциал-управляемыми каналами, функция рецепторов NMDA-типа находится под контролем мембранного потенциала. При нормальном или гиперполяризованном состоянии мембраны каналы NMDA-рецепторов заблокированы магнием, содержащимся во внеклеточной среде. При деполяризации сродство канала к магнию падает, и он переходит в проводящее состояние, обеспечивая вход кальция в клетку. По современным представлениям эффект потенциал-зависимой блокады магнием NMDA-рецепторов является пусковым механизмом эффекта долговременной потенциации [Nicoll, Malenka, 1990].

Важным субъектом модуляции функции глутаматных рецепторов являются ассоциированные с ними внутри мембранные белки. И эти модуляции многообразны. Они выполняют структурную роль, обеспечивая встраивание и локализацию субъединиц рецепторов в постсинаптических областях клеточной мембраны. Этим они способствуют формированию рецепторных олигомеров определенного субъединичного состава. Благодаря наличию этого «вспомогательного» аппарата, становится возможной относительно быстрая смена субъединичного состава рецепторов, имеющая важное функциональное значение. Так, высокочастотная стимуляция синаптических входов в звездчатые клетки мозжечка относительно быстро приводит к замене кальций-проницаемых AMPA-рецепторов на кальций-непроницаемые, содержащие субъединицу GluR2 [Liu, Cull-Candy, 2005; Cull-Candy, Kelly, Farrant, 2006]. Противоположный процесс имеет место в патологических условиях, например, при ишемии мозга, в ходе которой увеличивается популяция кальций-проницаемых AMPA-рецепторов, что усугубляет нарушения функции нейронов [Noh, Yokota, Mashiko, Castillo, Zukin, Bennett, 2005]. Кроме того, рецепторы и белки-подложки являются объектами фосфорилирования и дефосфорилирования, что обратимо изменяет их функциональные свойства [Nuriya, Oh, Haganur, 2005]. Они участвуют в реализации межрецепторных внутриклеточных связей, что придает нейрону способность к специфическим ответам на получаемые им синаптические сигналы.

Появляется сведение о том, что изменение структуры и функции глутаматных рецепторов в ходе их молекулярной эволюции сопровождалось соответствующими изменениями ассоциированных с ними белков [Sakarya, Armstrong, Adamska, Adamski, Wang, Tidor, Degnan, Oakley, Kosik, 2007]. Механизмы этой связи еще ждут подробного исследования, являясь частью смежной проблемы эволюции синапса как многокомпонентной структуры, обеспечивающей межнейрональное взаимодействие.

Эволюционный процесс включает два основных компонента: мутационные

изменения и естественный отбор. Мутации происходят на уровне генома, отбор же происходит по физиологическим характеристикам. Именно поэтому изучение эволюции не может быть ограничено изучением эволюции аминокислотных последовательностей субъединиц и их принципиальной укладки. Необходимо выявлять эволюцию функциональных, физиологических свойств изучаемых объектов. Очевидно, что молекулярный и функциональный подход дополняют друг друга при изучении эволюции белков. Имеется ли у этих двух подходов общая точка, позволяющая их объединить? Мы полагаем, что имеется и что такой общей точкой является пространственная структура белка. Именно знание пространственной организации позволяет установить связь между конкретными аминокислотными остатками и функциональными характеристиками изучаемого объекта. Так, используя данные о молекулярном строении каналов NMDA- и AMPA-рецепторов совместно с данными о блокаде этих каналов сериями специально синтезированных блокаторов, авторам [Тихонов, Магазаник, 2008] удалось определить важные элементы пространственной организации этих каналов. Далее авторам удалось выявить корреляцию между чувствительностью каналов к определенным блокаторам и такими важными характеристиками канала, как одиночная проводимость и проницаемость для кальция.

В сравнительном исследовании каналов беспозвоночных авторы показали, что закономерности блокады каналов рецепторов мухи и моллюска соответствуют закономерностям блокады AMPA, но не NMDA-каналов позвоночных. Поскольку авторами для этого исследования были отобраны блокаторы, являющиеся эффективными пробами пространственной структуры, которые дают основание для заключения о том, что структуры исследованных каналов беспозвоночных высоко гомологичны AMPA-каналом позвоночных.

Следует отметить, что в настоящее время накоплен большой объем сведений о гомологии глутамат-связывающих белков, способных играть роль лиганд-активируемых каналов. Однако знание аминокислотных последовательностей полипептидов, формирующих эти каналы, является необходимым, но недостаточным условием для установления их происхождения и изменений в ходе эволюции. Очевидно, что естественный отбор белковых молекул выявлял и закреплял их функциональную пригодность. Поэтому молекулярный и функциональный подход должны дополнять друг друга при изучении эволюции белков. На примере исследования каналов глутаматных рецепторов позвоночных и беспозвоночных животных показано, как уточнение пространственной организации и особенностей механизмов функционирования позволяет выявить связи и возможные пути молекулярной эволюции рецепторов, такая эволюция глутаматных рецепторов, возможно, связано с эволюцией самих аминокислот, поэтому целесообразно вкратце остановиться на сведениях об эволюции аминокислот.

Следует отметить, что об эволюции генетического алфавита и аминокислотного кода полное информативное сообщение представлено в обстоятельном обзоре И.П.Шабалкина, П.И.Шабалкина, А.С.Ягубова [2003]. Авторы, рассмотрев химическую эволюцию Земли со времени ее возникновения, когда ее состав был подобен элементарному составу звездного вещества, выдвинули рабочую гипотезу, согласно которой молекулярная эволюция четырехбуквенного генетического алфавита включает в себя два периода: I (докислородный) и II (кислородный) периоды химической эволюции. В I периоде в первичной атмосфере Земли появилось первое азотистое основание – аденин (А), не

содержащий кислород. Во время II периода появились в атмосфере три других азотистых основания, состоящие из трех этапов: на 1-м этапе, возник гуанин (Г), на 2-м – цитозин (Ц), на 3-м – урацил (У). В соответствии с названными выше периодами в природе шло образование кодонов и аминокислот предположительно следующим образом: в I периоде появился первый и единственный кодон AAA, которому соответствует аминокислота лизин (Lus); на 1-м этапе II периода возникли 7 кодонов и 3 новые аминокислоты (Arg, Glu, Gly); на 2-м этапе образовались 19 кодонов и 8 новых аминокислот (Asn, Gln, Ser, Asp, Thr, Ala, His, Pro); на 3-м этапе возникли 37 кодонов и еще 8 новых аминокислот (Trp, Tyr, Cys, Ile, Met, Val, Leu, Phe). Таким образом, в ходе биохимической эволюции в природе появились 20 аминокислот и 64 кодона. В заключение авторы отмечают, что биохимической эволюции нельзя обойти вниманием и такой вопрос: Завершена ли эволюция генетического кода? Допуская [Ленинджер, 1976; Шапвиль, Энни, 1977], что эволюция шла в направлении от однобуквенного кода к дуплетному и далее к триплетному, можно думать, что триплетный код также является лишь одной из стадий эволюции кода.

Свойства, по которым аминокислоты в ходе эволюции объединялись в семейства, предположительно определяются их полярностью и наличием или отсутствием группировок, способных образовывать водородные связи. В структурах всех семейств строго соблюдается принцип полярности [Чипенс, Гниломедова, Иевина и др., 1989]. Согласно этому принципу, комплементарные пары образуют лишь противоположные по полярности аминокислоты, принадлежащие к одной семье. Появлением принципа полярности в структурах семейств аминокислот является чередование полярных и аполярных аминокислот, которое можно наблюдать, перемещаясь по сетям семейств в любом направлении. Например, изолейцин, валин, лейцин, фенилаланин – это аполярные аминокислоты с высокими показателями индексов гидрофобности и наоборот, лизин, глутаминовая кислота и аспарагиновая кислота, аспарагин, глутамин – это полярные аминокислоты с сильно выраженными гидрофильными свойствами. Большое семейство аминокислот G/C, напротив, объединяет аминокислоты, которые имеют близкие значения коэффициентов гидропатичности [Cornette, Cease, Margalit et al., 1987].

Г.И.Чипенс [1991] отмечает, что согласно алгоритму генетического кода а-п-п-а (аминокислота–кодон–антикодон–антиаминокислота), аминокислоты разделены на группы-семейства, члены которых имеют общие аминокислоты. Для исследования процесса эволюции семейств аминокислот образованы модели и искусственные структуры кодов. Показано, что в начальном периоде эволюции существовали два семейства аминокислот, одно из которых, вследствие включения в систему кодирования аспарагина и глутамин, расщепилось на две группы («полусемейства»). Следует отметить, что этот эволюционный принцип глутаминовой кислоты сохранялся во всех молекулярных уровнях глутаматергических ионотропных и метаболотропных рецепторов и ассоциированных с ними ионных каналов, степени активности и величины ионной проводимости окружающих их потенциал-зависимых каналов, и их взаимодействия в пластических процессах ЦНС [Кудряшев, 2003; Магазаник, Тихонов, Тихонова, Лукомская, 2006].

Для ясного представления сложной роли рецепторов в интегративной деятельности мозга считаем целесообразным представить данные относительно структуры и возможных механизмов действия ионотропными типами рецепторов – AMPA и NMDA.

NMDA-рецепторы. Рецепторы NMDA-типа представляют собой комплекс из двух субъединиц, которые кодируются пятью генами из двух разных семейств: NRI и NR2A-D.

Основной рецепторной единицей является NRI, в которой содержатся собственно ионный канал и место связывания с лигандом [Hollman, Heinemann, 1994]. По этой причине данная субъединица *in vitro* в состоянии сформировать мономерный NMDA-рецептор, обладающий, однако, очень низкой проводимостью. *In vivo* свойства NMDA-рецепторного комплекса определяется наличием второй субъединицы, включение которой в состав обусловливается разнообразными причинами, в числе которых и возраст животного [Contestabile, 2000]. NMDA-рецептор представляет собой управляемый лигандом полимерный комплекс, проницаемый для ионов K^+ , Na^+ и Ca^{2+} , однако его функциональное значение практически целиком связано с высокой кальциевой проводимостью.

На основании анализа многочисленных данных литературы Feldmeyer и Cull-Candy [1996] подразделили NMDA-рецепторы на два семейства: NRI/NR2A-B и NRI/NR2C-D. Наибольшей проницаемостью для Ca^{2+} (50pS) обладают представители семейства NRI/NR2A-B, в то же время им свойственны высокая чувствительность к внеклеточному Mg^{2+} (IC_{50} 2,4 и 2,1 мкМ для NRI/NR2A и NRI/NR2B соответственно) и относительно меньшая аффинность к глутамату (IC_{50} по разным данным от 0,8 до 3,7 мкМ для NRI/NR2A и от 0,4 до 1,0 мкМ для NRI/NR2C-D). Главной особенностью второго семейства (NRI/NR2C-D) является меньшая проводимость для Ca^{2+} (18 и 38 pS), характерная как для нативных, так и для рекомбинантных рецепторов и, соответственно, относительно большая аффинность к глутамату и меньшая к внеклеточному Mg^{2+} (IC_{50} 14,2 и 10,2 мкМ для NRI/NR2C и NRI/NR2D). Константа инактивации каналов (время, за которое происходит спад тока, вызванного короткой аппликацией глутамата) больше у рецепторов второго семейства. Особенно значительна эта величина у NRI/NR2D (4800 мс против 118 и 400 мс у NRI/NR2A и NRI/NR2B). Функциональная гетерогенность NMDA-рецепторов увеличивается также за счет того, что в зависимости от регионального распределения в мозге субъединица NRI может существовать в виде, по крайней мере, восьми разных изоформ [Durand, Benet, Zukin, 1993; Laurie, Seeburg, 1994].

Важная особенность NMDA-рецептора, обеспечивающая ему уникальную пластичность и полифункциональность, состоит в том, что его активность может модулироваться многочисленными эндогенными регуляторами различной природы. На рецепторе существует не менее шести типов специфических участков связывания, к которым относятся: место связывания NMDA; место стрихнин-независимого связывания глицина; ионный канал; места связывания полимеров, таких, как аркаин, ифенпродил, спермин-агонистов и модуляторов NMDA-рецептора, а также места связывания биологически активных металлов – Zn^{2+} , Pb^{2+} , Mg^{2+} , ионов водорода и др. [Laurie, Seeburg, 1994]. В результате аллостерического взаимодействия между внеклеточно локализованным участком связывания Zn^{2+} и участком связывания глутамата на субъединице NR2A происходит быстрая глицин-независимая десенситизация [Zheng, Erreger, Lowetal., 2001]. Аналогичный результат наблюдается при связывании ифенпродила с участком связывания полиаминов на NR2B-субъединицы.

Замечательно, что на данной модели авторам удалось шаг за шагом показать последовательное развитие событий при активации нескольких лиганд-связывающих точек на рецепторе. Вначале глутамат связывается с доменом S1/S2 на NR2A-субъединице, эта реакция приводит к аллостерическому изменению NH_2 -конца в этом домене, увеличивающему аффинность цинкового участка связывания, вследствие этого занятость участка Zn^{2+} возрастает. Zn^{2+} , соединившийся с NH_2 -концом NR2A, вызывает

конформационные перестройки NMDA-рецептора, что, в свою очередь, увеличивает сродство к протонам у pH-чувствительных участках связывания [Zheng, Erreger, Lowetal. 2001]. Вся последовательность событий приводит к потенциал-независимому и Zn^{2+} -зависимому ингибированию рецептора за счет актуализации процесса быстрой инактивации рецептора ($\tau = 0,27$ с), до этого момента не выраженного.

Воздействие на так называемый регуляторный редокс-участок (redox-site), чувствительный к кислотности среды, играет значительную роль в функционировании NMDA-рецепторов. Изменение уровня pH в кислую сторону – уменьшает, а в щелочную – увеличивает NMDA-ответы, так как восстановленная форма NMDA-рецепторов примерно в полутора раза эффективнее, чем окисленная [Tang, Aizenman, 1993]. Этот же участок служит мишенью для супероксидных и гидроксильных радикалов, которые подавляют активность рецептора [Aizenman, Hartnett, Reynolds, 1990]. Оксид азота, который тоже тормозит NMDA-рецептор, может действовать, по крайней мере, частично, на редокс-участок [Lei, Pan, Aggarwaletal., 1992], хотя все чаще высказывается мнение, что таких редокс-участков может быть несколько и оксид азота и другие свободные радикалы могут действовать на разные редокс-участки [Fagni, Oliver, Lafon-Cazal, 1995].

Модулирование NMDA-рецептора может происходить благодаря активности других медиаторных систем мозга, при этом взаимодействие осуществляется посредством влияния регуляторных участков рецептора через системы вторичных посредников, инициирующих процессы фосфорилирования или дефосфорилирования. Мускариновые рецепторы ацетилхолина через протеинкиназу А и протеинкиназу С, 5HT₂-рецептор через протеинкиназы С потенцируют NMDA-рецепторы. Дофамин оказывает фасилитирующее действие на NMDA-токи, вовлекая регуляторный механизм с АМР/протеинкиназы А, но при высокой концентрации дофамин в префронтальной коре подавляет активность NMDA-рецепторов за счет активации D₂-подобных рецепторов [Soderling, Derkach, 2000; Koles, Wirkner, Illes, 2001].

АМРА-рецепторы. АМРА-рецепторы формируются из субъединиц четырех разных типов [Hollman, Heinemann, 1994; Rosenmund, Stern-Bach, Stevens, 1998]. Каждая субъединица GluR1, GluR2, GluR3 и GluR4 состоит из трех гидрофобных трансмембранных доменов (TM1, TM3 и TM4). Четвертый трансмембранный домен, называемый TM2 или МД2, представляет собой соединения аминокислот между TM1- и TM3-доменами, образующими инвертированную U-образную петлю. Именно здесь находится внутренняя пора канала. В канале GluR2 в отличие от всех остальных субъединиц, вместо нейтрального остатка глутамина содержится положительно заряженный остаток аргинина, препятствующий проходу ионов кальция [Wo, Oswald, 1995]. Конфигурация канала сходна с K⁺-каналами, что предполагает общее происхождение двух семейств каналов [Wood, Vanlongen, Vanlongen, 1995].

COOH-конец направлен во внутрь клетки, а NH₂-конец – во внутрь клеточного пространства, два внеклеточных сегмента S1 и S2 образуют участки связывания с лигандами, а на соединенных сегментах S₂ и S₃ находится домен, кодирующий существование flip- или flop-изоформы каждой субъединицы, различающейся по своим свойствам. Комбинации GluR1, GluR2 и GluR4-субъединиц создают рецепторные комплексы, хорошо проницаемые не только для Na⁺, но и Ca²⁺Zn²⁺, в то время как наличие в комплексе GluR2-субъединицы делает его практически непроницаемым для Ca²⁺. Поэтому уровень экспрессии GluR2 имеет важное физиологическое последствие [Tanaka,

Grooms, Bennet, Zukin, 2000]. Активация AMPA-рецепторов в мозге приводит к изменению проницаемости постсинаптической мембраны для одновалентных катионов K^+ и Na^+ . При этом между процессами изменения ионной проницаемости мембраны, сопровождающими стимуляции NMDA и AMPA-рецепторов, имеется ряд существенных различий. В частности, квисквалат-индуцированные ионные токи могут возникать при низких значениях проводимости постсинаптической мембраны, в то время как для появления NMDA-индуцированных токов необходимо повышение проводимости мембраны в 5-10 раз [Ascher, Nowak, 1988]. Стимуляция AMPA-рецепторов в отличие от рецепторов NMDA-типа не сопровождается входом ионов Ca^{2+} во внутриклеточное пространство. Однако показано, что нейротоксичность, вызванная активацией $GluR_5$ не NMDA-типа, связана не с натриевым током, а с прямым проникновением в клетку ионов Ca^{2+} и активацией кальций-зависимых ферментативных процессов [Петров, Пиотровский, Григорьев, 1997]. Следует отметить, что открытие ионных каналов, сопряженных с рецепторами AMPA, в отличие от NMDA-рецепторов, является потенциал-независимым.

КА-рецепторы. Название этого типа $iGluR_5$ происходит от названия природного агониста – каиновой кислоты, впервые выделенной из морских водорослей *Digenia simplex*. При стимуляции КА-постсинаптических рецепторов происходит открывание потенциал-независимых каналов для K^+ и Na^+ . То же самое происходит и при действии на каинатные рецепторы агонистов AMPA-типа, однако каиновая кислота способна также стимулировать вход ионов Ca^{2+} во внутрь нейронов за счет активации пресинаптических рецепторов [Baskys, Malenka, 1991]. У насекомых КА-рецепторы обнаружены пока только в ЦНС [Wafford, Salelle, 1986], при этом отмечен ряд важных фармакологических отличий КА-рецепторов позвоночных. Например, рецепторы КА-типа *Periplaneta americana* нечувствительны к CNQX – мощному антагонисту КА-рецепторов позвоночных. Результаты некоторых исследований указывают на то, что в ЦНС насекомых, вероятно, имеется более одного типа каинатных рецепторов [Петров, Пиотровский, Григорьев, 1997].

Квисквалатные рецепторы беспозвоночных в основном представлены в постсинаптических окончаниях нервно-мышечных соединений. Фармакологически рецепторы $qGlu$ насекомых отличаются от родственных им AMPA-рецепторов позвоночных тем, что их аффинность к квисквалату очень велика, тогда как к AMPA они практически у ионного канала $qGlu$ были исследованы в модельных экспериментах, где рассматривался фиксированный спектр открытых и закрытых состояний канала. Установлено, что время открытого состояния канала, а также время, за которое чувствительность рецептора восстанавливается, зависит от природы агониста (у квисквалата она больше, чем у L-Glu). Следует отметить, что предварительная обработка конканавалином-A рецепторного препарата препятствует десенситизации [Kerry, Ramsey, Sansom, Usherwood, 1987].

Изучение одиночных каналов $qGlu$ проводилось, главным образом, на саранче и речных раках. В ходе этих исследований было установлено, что оба ионных канала имеют основное значение проводимости 100 пСм, время открытого состояния 1мс и ниже, ограниченную селективность к моновалентным катионам. Оба рецептора активируются L-Glu в концентрациях 10^{-4} - 10^{-3} М, L-квисквалат в обоих случаях более активен, чем L-Glu, а NMDA и каинат – не активны. Десенситизация обеих систем блокируется конканавалином-A.

Метаботропные рецепторы. В настоящее время показано, что $mGluR_5$ представляет

собой гетерогенную популяцию рецепторов, которые вызывают эффекты в клетках через ГТФ-связывающие белки. Метаботропные рецепторы широко представлены в нейронах практически всех сенсорных систем. При изучении эффектов активации mGluR_s, скорее всего, выполняют модуляторные функции и вызывают долговременные изменения в деятельности клетки. В исследованиях, проведенных в начале 90-х, было выявлено несоответствие между нативными и клонированными рецепторами, которое интерпретировалось как показатель гетерогенности внутри этого подкласса GluR_s [Miller, 1991]. Это предположение подтвердилось после клонирования целого ряда субъединиц mGlu-рецептора с различными свойствами. Так, например, первый ген, кодирующий субъединицу рецептора mGlu, был найден при изучении функциональной экспрессии в ооцитах *Xenopus* кДНК мозжечка крысы [Houamed, Kuijper, Gilbertetal., 1991]. Этот рецептор известен теперь как mGluR-1a. Использование праймеров, разработанных на основе последовательности, кодирующей mGluR-1a, позволило идентифицировать еще семь родственных генов и несколько вариантов сплайсинга для них [Duvoisin, Zhung, Romonell, 1995; Okamoto, Hori, Akazawa et.al., 1994]. Основываясь на сходстве последовательностей, восемь известных типов mGluR_s были разделены на три группы, внутри которых идентичность последовательностей достигает 70% и падает до 45% между группами. Первая группа содержит mGluR¹/₅, вторая – mGluR²/₃ и третья – mGluR⁴/₆ – 8 [Minakami, Katsuki, Sugiyama, 1993]. С фармакологической точки зрения, основное различие между этими группами заключается в предпочтительности связывания с одним из агонистов mGluR_s.

Коротко подводя итог сравнительным характеристикам GluR_s позвоночных и беспозвоночных животных, можно отметить, что проведенные в последнее время многочисленные молекулярно-биологические исследования выявили консервативность основных структурных компонентов ионотропных и метаботропных GluR_s как у насекомых, так и млекопитающих. Исходя из основополагающей физиологической закономерности о соответствии между структурой и функцией, установленная консервативность GluR_s позволяет предположить, что специфические функции различных типов iGluR_s и mGluR_s также были сохранены в ходе дивергентной эволюции ЦНС позвоночных и беспозвоночных животных.

Присоединения глутамата mGluR1/mGluR5, сопряженные с гуанидин-5-фосфат-связывающими белками (ГТФ-связывающими белками) активируют фермент-эффектор-фосфолипазу C, субстратом которой является фосфатидилинозитол-4-фосфат и фосфатидилинозитол-4-5-дифосфат. Они образуются при фосфорилировании фосфатидилинозитола (минорного фосфолипида клеточной мембраны) и локализованы, как полагают, во внутренней части липидного бислоя. Гидролиз фосфатидилинозитол-4-5-дифосфата фосфолипазой C приводит к образованию двух вторичных мессенджеров: инозитол-1, 4, 5-трифосфата и диацилглицерина. Гидрофильный инозитол-1, 4, 5-трифосфат поступает в эндоплазматический ретикулум и индуцирует высвобождение ионов Ca²⁺, тогда как липофильный диацилглицерин остается в мембране и активирует протеинкиназу C, которая в присутствии Ca²⁺ фосфорилирует различные белковые субстраты, модулируя их функциональную активность. Рецепторы второй группы (mGluR2/mGluR3) снижают активность аденилатциклазы и уровень цАМФ. Они чувствительны к действию пертуссин-токсина, ингибирующего ГТФ-связывающий белок. Активация третьей группы рецепторов (mGluR4/mGluR6/GluR7/GluR8) также приводит к

снижению уровня цАМФ. Каждый из подтипов метаботропных рецепторов имеет уникальное распространение в ЦНС. Так, например, при изучении эффектов активации метаботропных рецепторов в различных областях ЦНС показано, что эти рецепторы могут быть как пост-, так и пресинаптическими [Baskys, Malenka, 1991]. При действии на последние tACPD ингибирует выход глутамата медиатора [Петров, Пиотровский, Григорьев, 1997]. Рецепторы mGluR6 участвуют в передаче зрительной информации, передавая сигнал с фоторецепторов на ON-биполярные клетки [Nakanishi, Masi, Bessho, Nakajima, Hayashi, Shigemoto, 1994]. Коротко говоря, все без исключения подтипы метаботропных глутаматных рецепторов распространены в различных отделах мозга, что свидетельствует о том, что каждый из этих подтипов выполняет свою определенную функцию в деятельности ЦНС [Авдонин, Ткачук, 1994; Мошаров, Сапецкий, Косицын, 2004].

Прогресс в понимании молекулярной структуры рецепторов, механизмов их активации и функционального назначения во многом зависит от использования избирательно действующих фармакологических инструментов. Среди них важное место занимают вещества, способные блокировать каналы этих рецепторов. Побудительные причины поиска и синтеза блокаторов каналов ионотропных рецепторов объясняются стремлением применить их для исследования строения и функции рецепторов и естественным желанием создать новый класс веществ для лечения заболеваний нервной системы.

Представления о связи между химическим строением и действием антагонистов основаны на сопоставлении кажущихся констант диссоциации лиганда с рецептором. Их значения получают в равновесных условиях, при максимально стандартизованном выборе объекта и условий эксперимента. Эта ценная информация дает возможность строить молекулярные модели рецепторной мишени и обосновывать дизайн новых синтезируемых антагонистов. Однако она оказывается недостаточной для более точного описания действия вещества на рецептор и, в особенности для предсказания поведения антагониста в разных физиологических или патологических условиях, что является абсолютно необходимым, если преследуются также и практические цели. Л.Г.Магазаник, Д.Б.Тихонов, Т.Б.Тихонова, Н.Я.Лукомская [2006] отмечают, что от исследования активности *invitro* семейства блокаторов открытого канала глутаматных рецепторов NMDA- и AMPA-типов – моно- и дикатионных производных адамантана и фенилциклогексила [Тихонова, Тихонов, Магазаник, 2005] – перешли к исследованию их эффективности при экспериментальной терапии двигательных расстройств нервной системы [Лукомская, Лаврентьева, Страшинова, Жабко, Горбунова, Тихонова, Гмиро, Магазаник, 2005].

Физиологические и фармакологические свойства глутаматных рецепторов разного субъединичного состава хорошо изучены у позвоночных при помощи экспрессии рекомбинантных рецепторов [Dingledine, Borges, Bowie, Traynelis, 1999]. Они традиционно делятся на три типа (NMDA, AMPA и каинатные) по действию избирательных агонистов. Хотя такое деление весьма условно, между NMDA- и не NMDA-рецепторами действительно наблюдаются значительные структурные и функциональные различия.

В головном мозге млекопитающих хорошо изучено несколько систем ГАМКергических нейронов, выполняющих функцию тормозных интернейронов. К ним относятся клетки Пуркинью, клетки Гольджи, корзинчатые нейроны мозжечка и гиппокампа, зернистые клетки обонятельных лукович. В черной субстанции, где

содержание ГАМК особенно высоко, медиатор локализован в терминалах волокон, проходящих через бледный шар. Эти волокна начинаются как в самом бледном шаре, так и в стратуме. Кроме того, иммуногистохимические исследования локализации глутамат декарбоксилазы выявили ГАМКергическую природу значительной части интернейронов неостраутуме. Чувствительность нейронов ЦНС к γ -аминомасляной кислоте связана с наличием двух типов специфических рецепторов – ГАМК_A и ГАМК_B. ГАМК_A-рецепторы расположены преимущественно на постсинаптической мембране центральных нейронов [Mc. Geer, Eccles, Mc. Geer, 1987] и активация обуславливает классическое постсинаптическое торможение. В его основе лежит повышение проницаемости Cl^- каналов, что приводит к гиперполяризации мембраны постсинаптического нейрона. ГАМК_B-рецепторы имеют пресинаптическую локализацию в терминалах центральных нейронов [Mc. Geer, Eccles, Mc. Geer, 1987]. Предполагается, что основной механизм действия этих рецепторов основан на уменьшении проницаемости пресинаптической мембраны для ионов Ca^{2+} , которые запускают процесс экзоцитоза возбуждающих нейромедиаторов в синаптическую щель. Помимо этого, предполагается, что уменьшение поступления Ca^{2+} в пресинаптическую терминаль препятствует образованию циклических нуклеотидов и тем самым модулирует протекание некоторых нервных процессов [Раевский, 1991]. Таким образом, существование двух типов рецепторов с различной локализацией позволяет осуществлять разнообразную регуляцию нейрональной активности посредством ГАМК-ергической передачи.

Следует отметить, что в обстоятельном обзоре В.В.Лелевич, А.Г.Виницкой, С.В.Лелевич [2009] рассмотрены последние представления о роли ГАМК в центральной нервной системе. Обсуждается важная роль компартментализации ферментов обмена ГАМК и глутаминового цикла в регуляции энергетического статуса и активности нейрона.

ГАМК и глицин являются основными тормозными медиаторами в нервной системе позвоночных. В спинном мозге постсинаптическое торможение осуществляется преимущественно с помощью глицина [Pekling, Funk, Bayliss, Dong, Feldman, 2000; Legendre, 2001]. Но синапсы на мембране спинальных нейронов, образованные ГАМК-содержащими окончаниями, широко представлены [Veselkin, Rio, Adomina, 2000; Веселкин, Адомина, 2004]. Но аппликация ГАМК, как и глицина, вызывает в нейронах спинного мозга млекопитающих торможение и определенные фракции спонтанных тормозных миниатюрных токов (мТПСП) селективно блокируются антагонистами глициновых и ГАМК_A-рецепторов, что доказывает участие обеих аминокислот в постсинаптическом торможении и указывает на их действие на специализированные глициновые и ГАМК_A-рецепторы [O'Brien, Berger, 1999].

В последние десятилетия появились морфологические данные о существовании тормозных синапсов, образованных терминалями, содержащими обе аминокислоты [Todd, Watt, Spike, Sieghart, 1996], в физиологических экспериментах получены результаты, указывающие на то, что постсинаптическое торможение может осуществляться и путем совместного выброса обеих аминокислот из одной терминали [O'Brien, Berger, 1999; Полина, Амахин, Кожанов, Курчавый, Веселкин, 2006].

На низших позвоночных специфичность эффектов ГАМК и глицина не столь отчетлива. При внутриклеточном отведении от мотонейрона спинного мозга лягушки *in vitro* тормозные эффекты ГАМК и глицина, апплицированных в перфузионный раствор в равных концентрациях, были приблизительно одинаковы. При этом избирательность

специфических антагонистов была неодинаковой [Shapovalov, 1980]. При регистрации трансмембранных хлорных токов в ответ на аппликацию тормозных аминокислот в изолированном мотонейроне спинного мозга лягушки методом пэтчкламп в конфигурации целая клетка глицина была в 47 раз эффективнее ГАМК, а при совместной аппликации ГАМК и глицина обнаружена полная окклюзия хеморецептивных токов. И хотя наблюдалось специфическое угнетение ГАМК-опосредованных ответов бикикуллином, на фоне стрихинина снижалась амплитуда и ГАМК-, и глицинового ответов [Цветков, Веселкин, 2007]. Авторы рассматривают этот эффект с точки зрения двух альтернативных гипотез: гетерорецепторной, предполагающей существование глициновых и ГАМК-рецепторов и их взаимодействие, и гоморецепторной, выдвинутой для мотонейронов миноги, согласно которой торможение опосредуется единым ГАМК-глициновым комплексом [Safronov, Baev, Bakueva, Rusin, Suderevskaya, 1989]. Хотя ни один из них не дает исчерпывающего объяснения полученным данным. Исследование спонтанных миниатюрных тормозных потенциалов в мотонейронах лягушки показало, что они состоят из трех фракций: опосредованных глицином, ГАМК и смешанных, вызванных совместным выбросом ГАМК и глицина из одной терминали. В дальнейшем авторы попытались выяснить, действуют ли обе аминокислоты на единый ГАМК-глициновый рецепторный комплекс или же, как у млекопитающих, ответы на аппликацию глицина и ГАМК опосредованы избирательным действием на глициновые и ГАМК_A-рецепторы, и в каком соотношении. Авторы выявили, что, как и у млекопитающих, в мотонейронах амфибий имеются как глициновые (преимущественно), так и ГАМК_A-рецепторы, а также указывали на возможность асимметричного перекрестного торможения [Калинина, Курчавый, Амахин, Веселкин, 2008]. Однако степень специфичности рецептора у амфибий меньше, чем у млекопитающих. Не исключено, что на мотонейронах лягушки, как и мотонейронах миноги помимо глициновых и ГАМК_A-рецепторов имеется доля рецепторов, одинаково чувствительных к ГАМК и глицину. Возможно, степень специфичности и различие в активации тормозных рецепторов в мотонейронах между млекопитающими и лягушкой и их взаимовлияние связаны и с особенностями степени энергообеспеченности нейронов у различных представителей позвоночных [Лелевич, Виницкая, Лелевич, 2009].

Опиоиды известны в медицине более 5000 лет, однако лишь сравнительно недавно удалось выяснить некоторые особенности молекулярных механизмов действия опиоидных лигандов. В 1967 г. Мартин [Martin], изучая фармакологическое действие морфина и налорфина, исходя из совпадения центральных эффектов этих препаратов и различия периферических, впервые предположил существование двух типов рецепторов, опосредующих их анальгетический эффект [Шимановский, Туревич, 2000]. В настоящее время доказано, что опиоидные рецепторы (ОР) – это наиболее существенное достижение фармакологии опиоидов за последнее тысячелетие, которое способствовало не только развитию путей направленного воздействия наркотических анальгетиков при тех или иных заболеваниях, но и позволило сделать шаг вперед в изучении нейрохимических механизмов боли, памяти и поведенческих реакций. За последние годы накоплено большое количество информации, посвященной выяснению роли ОР в организме, их лигандам, роли опиоидной системы в развитии различных патологических состояний организма. Часть этой информации можно найти в обзорах [Зайцев, Ярыгин, Варфоломеев, 1993].

В настоящее время доказано, что ОР являются гетерогенной популяцией. На основании изучения связывания различных лигандов достоверно описано пять типов ОР:

δ, μ, κ, σ и ε. ОР-трансмембранные белки имеют три экстрацеллюлярные и три интрацеллюлярные петли и 7 раз пронизывают цитоплазматическую мембрану. Отмечено, что ОР одного и того же типа, выделенные у разных животных, совпадают по аминокислотной последовательности более чем на 90% [Knapp, Malatynska, Frangetal., 1994].

Опиоидные рецепторы относятся к семейству метаботропных, т.е. передача информации во внутрь нейрона после связывания с агонистом осуществляется путем модуляции различных систем, вторичных мессенджеров, в первую очередь, аденилатциклазы. Есть сведения о наличии мест специфического связывания опиоидов в пределах кальциевых каналов, а также об их способности влиять на обмен калия и натрия [Jordan, Devi, 1998]. Опиоидные рецепторы 7 раз пронизывают нейрональную мембрану, соответственно трансмембранные участки обозначают ТМ-1–ТМ-7. Трансмембранные домены ассоциированы с гуаниннуклеотидсвязывающими белками – G-белками, NH₂-терминаль внеклеточной петли и верхушка ТМ-4 являются участками связывания агонистов и антагонистов. Однако для каждого рецептора участки рецептирования лигандов различны: в σ-рецепторах это – третья внеклеточная петля, в μ-рецепторах – первая и третья внеклеточные петли, в κ-рецепторах – вторая внеклеточная петля и верхушка ТМ-4 [Blake, Bot, Tallentetal., 1997]. Пока остается открытым вопрос о ключевых аминокислотных остатках, участвующих в рецептировании. Основным направлением таких исследований остается клонирование мутантных форм опиоидных рецепторов [Xu, Ozdeneretal., 1999].

С-терминаль и внутриклеточные петли трансдукции внутриклеточного сигнала с участием опиоидных рецепторов являются модуляцией активности аденилатциклазы, фосфолипазы С, потенциал-зависимых кальциевых и калиевых каналов. Все названные пути передачи информации предполагают участие G-белков.

G-белок – гетеромерный белок, ассоциированный с мембраной. Он включает α-, β- и γ-субъединицы. В покое все три субъединицы связаны между собой, а α-субъединица взаимодействует с гуанозиндифосфатом (ГДФ). После рецептирования агониста облегчается связывание опиоидного рецептора с G-белком. Далее ГДФ заменяется на гуанозинтрифосфат (ГТФ) в α-субъединице, а весь комплекс G-белков диссоциирует на два фрагмента: «α» и «β-γ». Свободные субъединичные комплексы способны взаимодействовать с эффекторами аденилатциклазой, фосфолипазой С, калиевыми и кальциевыми каналами. α-субъединица, обладающая внутренней ГТФ-азной активностью, гидролизует ГТФ до ГДФ после взаимодействия с эффектором. При этом каталитическая активность субъединицы теряется, она диссоциирует из комплекса с эффектором. В последующем происходит реассоциация всех субъединиц, и система возвращается в исходное состояние [Harrison, Smart, Lambert, 1998].

Гуаниннуклеотидсвязывающие белки отличаются гетерогенностью, что, в свою очередь, определяется множественностью изоформ, находящихся в составе субъединиц. Например, идентифицированы 16 типов α-субъединицы, семь β- и пять γ-субъединицы. Эффекторы, с которыми взаимодействуют G-белки, также неоднородны. Так, существует не менее десятки разновидностей аденилатциклазы [Harrison et.al., 1998]. Все это предопределяет множественность путей трансдукции, медируемых G-белками.

Вторым по значимости путем передачи внутриклеточного сигнала при активации

опиоидных рецепторов следует считать фосфатидилинозитидный или инозитолфосфатный цикл. Фосфоинозитиды – важнейшие компоненты нейрональной мембраны, стимуляция опиоидных рецепторов приводит к активации фосфолипазы С через гуаниннуклеотид-связывающий белок. Фосфолипаза С индуцирует гидролиз фосфатидил-4,5-дифосфата (трифосфоинозитид). При этом образуются два важнейших продукта – диацилглицерол и инозитол-1,4,5-трифосфат. Оба вещества считаются вторичными мессенджерами. Диацилглицерол – мощный эндогенный активатор протеинкиназы С. Этот фермент, также, как и циклонуклеотидзависимые протеинкиназы, фосфорилирует регуляторные белки и тем самым изменяет физиологическую активность клетки. Инозитол-1,4,5-трифосфат стимулирует выброс кальция из внутриклеточных депо. Кальций, являющийся вторичным мессенджером, оказывает влияние на активность клетки через систему кальций-кальмадулинзависимой протеинкиназы. После описания общей характеристики и принципов взаимодействия с G-белками и циклическими нуклеотидами хотелось бы дописать краткую характеристику об отдельных опиоидных рецепторах.

Рецепторы типа OP_1 (δ -рецепторы). Доказано существование минимум двух подтипов OP_1 : δ_1 - и δ_2 -рецепторы (OP_{1A} и OP_{1B}). Эндогенные лиганды OP_1 – это лей- и метэнкефалины, предшественником которых является проэнкефалин А [Singh, Vajraj, Bismasetal., 1997; Ашмарин, Каменская, 1988]. Синтетические лиганды этих рецепторов – BW373 и 86 и SNC80 (агонисты), а также IC1154.29, IC1174.864, калтриндол, TIPP, TIPP(Ψ) (антагонисты). Полность OP_1 в головном мозге млекопитающих значительно ниже по сравнению с опиоидными рецепторами других типов. Их преимущественная локализация – обонятельные луковицы, стриатум, неокортекс и прилежащие ядра. Концентрация OP_1 в стволе, таламусе и гипоталамусе существенно ниже [Singh, Vajraj, Bismas et.al., 1997].

OP_1 -рецепторы участвуют в регуляции многих физиологических процессов: болевой чувствительности (в том числе и на спинальном уровне), когнитивных функций, настроения, зрения, дыхания, двигательной активности. Показано вовлечение OP_1 -рецепторов в ингибирование эвакуаторной функции кишечника.

Рецепторы типа OP_2 (κ -рецепторы). Существует не менее трех подтипов κ -рецепторов: κ_1 -, κ_2 - и κ_3 -рецепторы. Возможно, имеется лишь один сайт этих рецепторов, меняющий свою аффринность в зависимости от особенностей эндогенных агонистов κ -рецепторов динорфинов А и Б, – продинорфин. К агонистам относятся также кетоциклазоцин, этилкетациклазоцин, бремасоцин, бензодиазепин тифлуадом. Среди антагонистов данных рецепторов наибольшее сродство проявляет норбинал торфимин.

OP_2 -рецепторы вовлечены в регуляцию нейроэндокринной секреции, диуреза, ноцицепции, потребления пищи. Они обнаружены также на иммунокомпетентных клетках [Stefano, Scharrer, Smithetal., 1996; Sharp, Roy, Bialack, 1998]. Следует отметить, что в фармакологическом плане наблюдаются реципрокные отношения между μ - и κ -опиоидными рецепторами [Hiramatsu, Kameyama, 1998; Pan, 1998].

μ -опиоидные рецепторы (OP_3 -рецепторы). Наиболее изученный тип. К и в случае κ -рецепторов, подразделение на два подтипа не может считаться вполне доказанным, так как это может быть одна популяция рецепторов, ассоциированная с различными G-белками [Singh, Vajraj, Bismas et.al., 1997]. Эндорфины, эндогенные агонисты μ -рецепторов образуются путем протеолитической деградации предшественника проопиомеланокортина. В ткани мозга обнаружен также эндогенный морфин, являющийся

частичным агонистом μ -рецепторов. Кроме морфина, агонистами этих рецепторов являются фентанил, суфентанил, аментанил, аналог метэнкефалина FK 33.824, а также пептиды DAMGO, DAGO, DACOL.

К антагонистам относятся налоксан, налтрексон, налоксазон, налоксоназин и др. Среди функций, регулируемых ОР₃-рецепторами, следует отметить ноцицепцию, дыхание, память, обучение, секрецию нейрогормонов и др. [Singh, Vajraj, Bismas et.al., 1997].

В конце 1995 г. сформировалось представление о наличии особой пептидергической нейромедиаторной системы, передача в которой осуществляется с участием нейропептида ноцицептипа или орфанина FQ. По структуре и функциям орфановые рецепторы очень близки к опиоидным, поэтому их нередко называют ORL-1 рецепторами (opioidreceptorlike1) [Darland, Heinricher, Grandy, 1998]. Идентичность по аминокислотам у рецепторов ORL-1 по сравнению с опиоидными рецепторами достигает 63-65%. Появляются сообщения об участии ноцицептина и его рецепторов в формировании толерантности к опиатам [Ueda, Yamauchi, Tokuyama et.al., 1997].

Хроническое использование опиатов (опиоидов) сопровождается формированием толерантности, зависимости и абстинентного синдрома. Считается, что пусковым механизмом абстинентного синдрома после хронической наркотизации опиатами (опиоидами) является дефицит опиоидергической нейротрансдукции. В качестве основных причин подобного состояния рассматриваются сдвиги многих звеньев трансмиссии: синтез и экзоцитоз опиоидных нейропептидов, изменение функционального состояния соответствующих рецепторов, сопряженных с ними внутриклеточных механизмов трансдукции сигнала, экспрессии «ранних» и «поздних» генов. Последующие нарушения катехоламинергических, ГАМК-ергических, глутаматергических и иных систем нейротрансдукции и составляют основу патогенеза синдрома отмены [Головко, Леонтьева, Головко, Романенко, Коноплин, Руднев, 2003].

Нейрохимические исследования, посвященные патогенезу опиатной наркомании, являются бурно прогрессирующей областью современной медицины. Накапливающиеся научные факты расширяют представления о механизмах формирования толерантности, абстинентного синдрома, пристрастия. Это позволяет с определенным оптимизмом смотреть на перспективы лечения и реабилитации больных наркоманией.

История исследований пуринергической медиаторной системы насчитывает уже не одно десятилетие. Сведения и представления о механизмах ее модулирующего влияния на состояние, так называемых, классических медиаторов: ацетилхолина, ГАМК, глутамата, а также серотонина и дофамина, в настоящее время становятся особенно актуальными. Накопленные к сегодняшнему дню данные указывают на то, что анализ индукции и развития как пластических, так и патологических процессов в нервной системе и других органах организма, вряд ли может быть корректно проведен без учета вклада пуринергической системы. По мнению G.Burnstock [2007], – патриарха исследований пуринергической системы, АТФ (аденозинтрифосфат) содержится в большинстве, если не во всех центральных и периферических нейронах, в качестве контрансмиттера. Наряду с большой распространенностью этого медиатора, еще одним важным качеством, определяющим многообразие его функций, является наличие многочисленных биологически активных соединений, возникающих при катаболизме исходного продукта. Рассмотрение действия именно этих метаболитов: аденозина, в первую очередь, и ксантинов, история исследований, структурные и функциональные аспекты работы

пуринергической системы отражены в многочисленных и весьма объемных обзорных статьях, посвященных этому вопросу. Например, в последнем обзоре G.Burnstock [2007] содержатся ссылки почти на 2000 источников и затронуты все стороны современного состояния проблемы. АТФ отвечает основным критериям, предъявляемым к определению «медиатор»: содержится в везикулах, синаптических окончаниях, из которых квантом выбрасывается в синаптическую щель под действием пресинаптического потенциала действия, вызывающего вход ионов кальция через клеточную мембрану; имеет специфические точки связывания – рецепторы на постсинаптической мембране синаптического контакта; имеет ферментативную систему синтеза и деактивации медиатора [Fredholm, Uzerman, Jacobson et.al., 2001; Burnstock, 1967]. Эндogenous лигандами для пуриновых рецепторов являются аденозин, АТФ, УТФ (уридинтрифосфат) и так называемые диаденозиновые полифосфаты [Phillis, Wu, 1981].

Происхождение внеклеточного аденозина связано с двумя источниками. В основном он является продуктом метаболизма, выделяющимся из синаптических окончаний АТФ (АТФ–АДФ–АМФ–аденозин) [Zimmerman, 1996; Dunwidde, Diao, Proctor, 1997]. Апплицированные гиппокампальные срезы АТФ почти целиком превращаются в аденозин менее чем в секунду. Вторая составляющая обусловлена миграцией аденозина через клеточные мембраны (в том числе, возможно, в виде предшественника и из пресинаптического окончания вместе с АТФ [Todorov, Mihaylova-Todorova, Westfall et.al., 1997]. Миграция идет в обоих направлениях: изнутри во внеклеточное пространство и обратно, в зависимости от соотношения концентраций и состояния клеток [Gu, Toga, Parkinson, Geiger, 1995]. Активность клеток в развитии в них процессов, связанных с ишемией (гипоксией), оказывает длительное влияние на этот процесс, увеличивая концентрацию аденозина.

Недавно [Darlington, Gann, 2005] появились сведения еще об одном важном свойстве аденозина, имеющем отношение к его способности уменьшать повреждение нервной ткани при нарушении поступления кислорода и питательных веществ. Из плазмы животных, переживших геморрагический шок, была выделена субстанция, активирующая Na^+ , K^+ -АТФ-азу. По данным хроматографического анализа, этой субстанцией оказался аденозин. В дальнейшем выяснилось, что и некоторые другие нуклеотиды обладают таким свойством: аденозин, гуанозин, деоксиаденозин и дезоксигуанозин [Darlington, Gann, 2005], в то время как нуклеотиды таким свойством не обладают. Значение активации Na^+ , K^+ -АТФ-азы для выживания нейронов трудно переоценить: восстановление нормальной работы Na^+ , K^+ -насоса и, как следствие, нормальной величины мембранного потенциала способствует налаживанию большинства внутриклеточных биохимических процессов, инактивированных при деполяризации. Действительно, введение перечисленных нуклеозидов значительно повышало выживаемость у крыс после геморрагического шока. Проведенный автором [Darlington, Gann, 2005] фармакологический анализ показал, что это действие на Na^+ , K^+ -АТФ-азу осуществляется не через аденозиновые рецепторы, а, по всей вероятности, через какие-то внутриклеточные процессы, так как блокада рецепторов кофеином или аминофелином (1 ммоль/л) не влияла на эффект, а ингибирование транспортера аденозина эффект блокировало. В качестве возможных механизмов рассматриваются рост внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , кальций- или аденозин-зависимый рост цАМФ или даже прямое влияние ксантинов на Na^+ , K^+ -АТФ-азу [Lindinger, Willmets, Hawke, 1996].

Автор обзора И.Е.Кудряшов [2009] отмечает, что достаточно ограниченные сведения о взаимодействии разных типов рецепторов аденозина в норме и патологии указывают на необходимость учета этих факторов при анализе механизмов длительных пластических процессов. Это особенно актуально при работе на переживающих срезах мозга, в которых травматические и ишемико-гипоксические повреждения имеют место [Кудряшов, 2009].

В соответствии с локализацией мишени для регулятора на рецепторе аллостерические процессы подразделяются на кооперативное взаимодействие, неспецифическую, функциональную и специфическую регуляции. Специфические эндогенные аллостерические регуляторы обнаружены для ГАМК_A, NMDA, мускариновых, никотиновых, серотониновых и опиоидных рецепторов. В качестве регуляторов выступают соединения различной химической природы (пептиды, липиды, полициклические соединения), способные как активировать, так и ингибировать соответствующие рецепторы. Предполагается, что роль регуляторов этого типа в организме заключается в недопущении развития гиперсенситизации или десенситизации рецепторов при физиологических колебаниях выброса лигандов [Балашов, 2004].

Мембраносвязанные метаботропные и ионотропные рецепторы являются белковыми комплексами, осуществляющими перенос информации между топографически различными локусами – первичным, или активным, центром, связывающим лиганды, и эффекторным участком, сопряженным с внутриклеточными ферментными системами или ионными каналами. После взаимодействия с лигандом-агонистом происходит активация пострецепторных процессов вследствие конформационных перестроек в трехмерной структуре рецептора. Таким образом, мембранные рецепторы представляют собой аллостерические макромолекулы по отношению к биохимическим системам, обеспечивающим первичный внутриклеточный ответ [Christopoulos, Kenakin, 2002]. С другой стороны, известные к настоящему времени данные свидетельствуют о возможности влияния на рецепторы веществ, не связывающихся в активном центре, а имеющих собственные локусы на рецепторном комплексе. Соединения с подобным механизмом действия, названные аллостерическими регуляторами, вызывают конформационные изменения рецептирующей макромолекулы, которые захватывают как первичный связывающий центр, так и удаленные от него участки. В результате пространственного перераспределения электронной плотности изменяются связывающие параметры рецепторов по отношению к ортостерическим лигандам и их функциональная активность.

Исследователями описаны несколько сотен соединений, аллостерически активирующих или ингибирующих различные рецепторы. Аллостерические модуляторы обнаружены к настоящему времени практически для всех известных типов рецепторов, внутриклеточных и внутриядерных. Аллостерические процессы задействованы на отдельных стадиях гемостаза и иммунного ответа: они встречаются как у эукариот, так и у прокариот.

В современной научной литературе понятием «аллостерическая регуляция» рецепторов нередко обозначают различные явления, объединяющиеся в одну группу на основании формального сходства – изменения эффективности агонистов или антагонистов рецепторов под влиянием взаимодействующих с ними веществ. При подобном подходе в группу «аллостерических регуляторов» попадают соединения с различными механизмами действия, которые могут включать в себя влияние на липидные микроокружения рецептора,

сопряженные с ним функциональные белки, собственно рецептирующий белок: в последнем случае возможны варианты, когда центр связывания регулятора идентичен первичному связывающему участку. Имея в виду качественные характеристики аллостерического центра и его расположение относительно ортостерического участка рецептора можно квалифицировать аллостерические процессы следующим образом [Балашов, Панченко, 2003]: неспецифическая регуляция; кооперативное взаимодействие; функциональная аллостерическая регуляция; специфическая аллостерическая регуляция.

Открытие аллостерических регуляторов, наличие для них на рецепторах специальных участков связывания, описание функциональной активности делают правомерным предположение о существовании эндогенных соединений, выполняющих регуляторные функции в рамках исследуемых рецепторных систем. К настоящему времени подобные эндогенные вещества описаны для ограниченного круга рецепторов, однако несомненно, что дальнейшие исследования в этом направлении существенно дополняют знания об эндогенных аллостерических регуляторах рецепторов и других рецептирующих структур.

Представленная в литературе точка зрения на процесс аллостерической регуляции как вариант быстрой адаптации рецепторов к гиперстимуляции, наблюдаемой при различных физиологических условиях [Genazzani, Stomati, Moritti et.al., 2000], имеет право на существование, однако вызывает некоторые возражения. Основное из них связано с тем, что подобным образом можно интерпретировать значимость только модуляторов с негативной активностью, а роль позитивных регуляторов остается за кадром. К тому же трудно представить эволюционную целесообразность появления такого адаптивного механизма, дополнительного по отношению к процессам саморегуляции, основанным на принципах обратной связи [Балашов, 2004].

Автор А.М.Балашов [2004] отмечает, что при экзогенных воздействиях при применении фармакологических средств, действующих по рецепторному механизму, резистентность к ним развивается с необходимостью. Иная ситуация наблюдается при внешних воздействиях, изменяющих эндогенный уровень функционирования рецепторных систем. Например, слабый или умеренный стресс приводит к возмущениям в работе заинтересованных систем. Однако эти возмущения не имеют патологических последствий при условии, что стрессорный фактор не является выраженным и не приобретает патогенный характер дистресса. Более того, безразличными в плане развития патологии являются постоянно повторяющиеся возмущения, вызванные естественными циклами среды обитания, к примеру, циркадным циклом.

Действующая концентрация многих рецептируемых лигандов (гормонов, медиаторов и т.д.) в течение суток колеблется в широких пределах, и разница определяется порядками. С этой точки зрения, выглядит удивительным, что не развиваются проявления толерантности к собственным лигандам, например, живые существа не являются независимыми (в наркологическом смысле) от эндогенных опиоидных пептидов. Кстати, если эндогенные опиоиды вводить в организм извне, добываясь концентрацией, сходных с максимальными в течение цикла день-ночь, то зависимость и толерантность развиваются.

Автор, анализируя литературные данные, сформулировал гипотезу о возможном существовании в организме эндогенных соединений, чья роль заключается в поддержании гомеостаза функционирования рецепторных систем, через блокирование развития толерантности рецепторов к собственным эндогенным лигандам. Одними из кандидатов на

роль подобных «гомеостатиков» могут являться эндогенные аллостерические модуляторы. Поскольку изложенные выше представляют собой оригинальную точку зрения, трудно ожидать наличия в литературе описания систематических исследований на эту тему, однако разрозненные наблюдения могут иметь место [Балашов, 2004].

Таким образом, на основании литературных данных сделано заключение о роли рецепторов в организме. Рецептор представляет собой первичную, высокомолекулярную, живую структурно-интегративную единицу, построенную по строгому эволюционному принципу. Она имеет генетически детерминированную программу для восприятия внешних и внутренних сигналов, трансформированных для дальнейшей интеграции, на уровне центральной нервной системы, с активным участием эндогенных аллостерических модуляторов с целью формирования приспособительной программы действия организма в виде «структурного следа адаптации». Это необходимо для регуляции и мобилизации адаптационно-компенсаторных реакций организма, направленных для дальнейшего выживания при воздействии различных экстремальных факторов среды.

После описания особенностей рецепторного аппарата у различных представителей животных филогенетического ряда есть необходимость остановиться и на общих принципах рецепторного восприятия. По нашим теперешним представлениям, существуют специфические рецепторные клетки, настроенные на чувствительность к разным формам энергии в окружающей среде. Эти формы энергии служат стимулами для рецепторных клеток. В таблице суммированы основные типы рецепторных клеток человека, органы, в которых они находятся, и формы энергии, к которым каждая из них чувствительна.

Обратите внимание на то, что модальностей гораздо больше тех пяти органов чувств, которые мы имеем ввиду в повседневной жизни. В число осознаваемых ощущений мы должны включить чувства давления, температуры и боли, а также чувства положения суставов и равновесия. Из этого перечня чувствительны во многом стимулы внутри нашего тела, никогда не достигающие сознания. Особенно важны в этой группе рецепторы растяжения в стенках сосудов, мышцах, а также различные рецепторы, чувствительные к разным химическим факторам. Рецепторы во внутренних органах часто называют интерорецепторами или висцерорецепторами, которым посвящается специальная глава в данной монографии. В отличие от обонятельных, слуховых и зрительных экстрарецепторов, которые получают сигнал извне тела (называемых также дистантными рецепторами). В целом совокупность наших рецепторов дает нам информацию о множестве различных вещей – от ничтожных изменений во внутренней среде нашего организма до самых слабых сигналов, которые приходят к нам от отдаленных внешних объектов.

Модальность может включать разные субмодальности или качества. Так, мы воспринимаем вкус разных веществ и их запахи; мы определяем температурные ощущения как тепло и холод; мы видим разные длины световых волн как разные цвета. В общем, точно так же, как модальность определяется главным образом, типом рецептора, так и сенсорное качество основано на делении рецепторов на подтипы. Каждый подтип рецепторных клеток настроен на более узкий спектр стимульной полосы. Так, качества запаха зависят от того, что рецепторные клетки в носу по-разному чувствительны к различным молекулам в воздухе, а разные цвета зависят от фоторецепторов с различной чувствительностью к длинам световых волн.

Органы чувств и модальности, перечисленные в таблице, обнаружены у человека. Если же мы заглянем глубже в ход эволюции, то увидим, что основные категории

модальностей вообще присущи большей части главным группам животных. Пожалуй, самыми основными модальностями являются химическое чувство и осязание, необходимые для самого существования животного, наряду с некоторой способностью к фоторецепции, позволяющей различить смену дня и ночи. На уровне молекул и клеточных мембран основные рецепторные механизмы в пределах данной модальности имеют много общих свойств у разных типов и видов животных. Однако рецепторные клетки и органы чувств представлены множеством форм, как видно из обзора многообразных планов тела и нервных систем у различных представителей беспозвоночных и позвоночных животных. Не удивительно, например, что глаз плоского червя или насекомого отличен от нашего.

Как и следовало ожидать, некоторые биологические виды обладают органами чувств, которых нет у человека, например, электрические рыбы с их органами, чувствующими электрический ток, или моллюски с их осфрадильным органом, служащим для оценки состава воды, входящей в мантийную полость. Не удивительно также, что многие органы чувств могут отсутствовать, как, например, в случае крайней адаптации ленточного червя к паразитическому существованию в кишечнике хозяина. Наконец, несмотря на это разнообразие, нас не должно удивлять, что некоторые сенсорные клетки и органы представляют собой столь успешные приспособления, что, подобно обонятельным рецепторным клеткам или глазу позвоночных, они сравнительно мало различаются у многих видов. Главной особенностью рецепторных клеток является то, что они способны превращать различные стимулы из окружающей среды и нашего тела, которые должны быть переведены из своих различных форм энергии на единый язык нервных сигналов. Это превращение называется преобразованием, или трансдукцией, а клетки, в которых это происходит, являются по определению сенсорными (рецепторными) клетками. Одна из самых поразительных свойств сенсорных систем – это разнообразие рецепторных клеток. Преобразовывать стимул может вся клетка, как это происходит в некоторых химических рецепторных клетках, например, чувствительных к напряжению кислорода в крови. Но в большинстве случаев преобразование происходит в специальном участке сенсорной клетки. В одних случаях это микроворсинки (вкус), а в других – реснички (обоняние у позвоночных). В большей части рецепторов кожи, внутренностей и мышц участки преобразования находятся в окончаниях нервных волокон. Окончания могут быть свободными (голые нервные окончания), как в коже, или же они бывают погружены в специальные структуры, как в тельцах Гольджи или мышечных веретенах. Наконец, эти участки могут находиться в специальных внутриклеточных мембранах или органеллах, как в зрительных рецепторах. Что касается первого этапа преобразования сенсорного стимула в импульсный сигнал в сенсорных нервах, то природа молекулярных механизмов в мембранах рецепторных клеток вызывает большой интерес [Николс, Мартин, Валлас, Фукс, 2003]. В следующем этапе происходит преобразование – превращение изменений в молекулярном рецепторе в изменения мембранного потенциала рецепторной клетки. Следующий этап процесса, происходящего в рецепторной клетке, состоит в переходе от рецепторного потенциала к импульсу. Собственно говоря, этот переход происходит не прямо. Участки сенсорного преобразования и участки возникновения импульса обычно разобщены. Иногда они находятся на некотором расстоянии друг от друга внутри тела клетки или в нервном волокне; в других случаях между этими участкамистроен синапс. В сетчатке участки преобразования и возникновения импульса разделены двумя синапсами. Рецепторный потенциал, как и синаптический, распространяется посредством электротонических потенциалов. В фоторецепторе позвоночных действие фотона на мембрану диска ведет к блокаде темнового тока, и создающееся при этом изменение мембранного потенциала распространяется по клетке до места

синаптического выхода в окончании рецептора. Последний этап на рецепторном уровне состоит в перекодировании переданного электротонически ответа рецептора в импульсный заряд в афферентном нервном волокне, который несет в себе информацию для остальных отделов нервной системы. В общей сложности в передаче информации из области сенсорного стимула в ипотенциала, его электротоническое распространение, генерацию импульса). Мы видели так же, как рецептор определяет основные свойства сенсорного ответа. Таким образом, специфичность сосредоточена в молекулярных механизмах чувствительной мембраны. Кодирование интенсивности связано с преобразованием градуальных рецепторных потенциалов в частотный код. Адаптация определяет профиль ответа в зависимости от временной размерности; часто имеется тенденция повышения чувствительности к изменению стимула. Распределение всей популяции рецепторов определяет пространственную организацию поступающей информации. Стимул преобразован в частотный код, и импульсы направляются к центральной нервной системе. Для нее характерна передача сенсорной информации через ряд центров. В каждом центре имеются условия для переработки сигналов и их интеграции с другими типами информации. Таким образом, сенсорный проводящий путь состоит из ряда модально-специфических нейронов, соединенных синапсами. Все сети, заключенные в проводящем пути и связанные с ним, составляют сенсорную систему. Аксоны первичных сенсорных нейронов ветвятся так, что каждый из них иннервирует несколько нейронов; это явление называют дивергенцией. В свою очередь к одному нейрону приходят несколько аксонов и это называется конвергенцией. Эти свойства присущи связям как внутри одного центра, так и между разными центрами; таким образом, приходящие аксоны могут дивергировать к нескольким центрам, а аксоны из разных источников – конвергировать на одном центре. Выражение «цепи связи» означает, что проводящий путь состоит из последовательности связей, которая, разумеется, включает временную последовательность событий. Но вследствие дивергенции на следующих уровнях некоторые связи идут параллельно, благодаря чему разные формы информации передаются и сочетаются одновременно.

Главные типы сенсорных модальностей [Ganong, 1978, с изменениями по Г.Щеперд, 1987]

Сенсорная модальность	Форма энергии	Рецепторный орган	Рецепторные клетки
Химическая			
Обычные вещества	Молекулы	Разные	Свободные нервные окончания
Артериальный кислород	Напряжение O ₂	Каротидное тельце	Клетки и нервные окончания
Токсины	Молекулярная	Продолговатый мозг	Хеморецепторные клетки
Осмотическое давление	Осмотическое давление	Гипоталамус	Осморецепторы
Глюкоза	Глюкоза	>>	Глюкорепцепторы
pH (спинномозговая жидкость)	Ионы	Продолговатый мозг	Клетки эпандимы
Вкус	Ионы и молекулы	Язык и глотка	Клетки вкусовых точек
Запах	Молекулы	Нос	Обонятельные рецепторы
Соматосенсорная			
Осязания	Механическая	Кожа	Нервные окончания
Давление	>>	Кожа и глубокие ткани	Инкапсулированные нерв. окончания
Температура	Температура	Кожа, гипоталамус	Нерв. окончания и центр. нейроны
Боль	Разные	Кожа и разные органы	Нервные окончания
Мышечная			
Давление в сосудах	Механическая	Кровеносные сосуды	То же
Растяжение мышц	>>	Мышечное веретено	>>
Напряжение мышц	>>	Сухожильные органы	>>
Положение суставов	>>	Суставная сумка и связки	
Равновесие	>>	Вестибулярный орган	

Линейное ускорение (сила тяжести) Угловое ускорение Слух Зрение	>>	>>	>>
	Электромагнитная (фотоны)	Внутреннее ухо (улитка) Глаз (сетчатка)	Волосковые клетки То же >> Фоторецепторы

Одни центральные пути преимущественно передают сигналы от рецепторов одного типа; их называют специфическими сенсорными путями. Другие вследствие дивергенции их волокон и конвергенции с другими входами становятся все более мультимодальными, или неспецифическими. Наконец, центральные пути создают обратную связь, обратную передачу информации от одного уровня к другому. В общем, специфические сенсорные пути обеспечивают точную передачу сенсорной информации, а неспецифические служат для сенсорной интеграции и регулировки поведенческого статуса всего организма. То и другое, как можно видеть, необходимо для его аналитической и синтетической деятельности.

Важное значение в сенсорной физиологии имеет понятие рецептивного поля. Для любого нейрона сенсорного пути рецептивное поле состоит из всех тех сенсорных рецепторов, которые могут влиять на его активность, о чем более подробно написано в начале данной главы обзора.

Конечный эффект стимуляции сенсорной системы состоит в поведенческой реакции организма, т.е. в рефлекторном акте. Этот процесс формирования внутреннего образа мы называем восприятием. Одна из задач сенсорной нейробиологии состоит в понимании нейронных механизмов, лежащих в основе этих отношений. Конечной целью является выделение функциональных элементов восприятия – механизмов построения образа внешнего мира в нашем восприятии. Для ясного представления мы сделаем краткий обзор этих элементов, на примере зрительного анализатора. Они следующие: обнаружение, пространственное различение, извлечение признаков, различение качества, распознавание образов и т.д.

Обнаружение. Самым простым свойством восприятия является способность обнаружить, имел ли место стимул. Для этого необходима некоторая минимальная интенсивность стимула, называемая поведенческим порогом. Выше мы видели, что каждый рецептор обладает своим характерным порогом ответа на некоторую минимальную величину специфического для него стимула. Как общее правило, для того чтобы в сенсорном пути произошла передача информации, требуется суммация нескольких рецепторных реакций. Впервые это было показано в классическом исследовании зрительной системы С.Гехта, С.Шлера и М.Пиренина [Hecht, Schlaer, Pirenne] в 1942 г. Они рассчитали, что для стимуляции одного фоторецептора в сетчатке человека достаточно одного фотона, но для того чтобы стимуляция была воспринята, нужна одновременно активация около семи рецепторов. Поэтому поведенческий порог несколько выше порога отдельного рецептора, и так обстоит дело в большинстве сенсорных систем.

Оценка величины – Следующее важное свойство стимула – это «сколько его». Прimitивные зрительные рецепторы (глазки) беспозвоночных и глаза примитивных позвоночных служат примерами рецепторов, занятых главным образом этим свойством. Более совершенные сенсорные системы наряду с другими сенсорными свойствами

великолепно настроены на регистрацию величины стимула в широком диапазоне интенсивностей.

При изучении, оценка величины изменяет силу стимула и «определяет» физиологическую, поведенческую или рецепторную реакцию по какой-нибудь количественной шкале. Впервые это было проделано и формализовано Э.Вебером [Weber, 1834] и Г.Фехнером [Fechner, 1860] в Германии и послужило краеугольным камнем психофизики в науке.

Как хорошо известно, эти исследования привели к выводу, что при изменении стимула реакция меняется пропорционально его логарифму. Этот «закон» был широко принят приблизительно до 1960 года, когда С.Стивенс [Stevens] в Гарварде получил доказательство того, что во многих системах эта зависимость может быть лучше описана экспоненциальным законом. Стремясь получить физиологическое подтверждение этого, нейробиологи производили записи на разных уровнях в разных сенсорных путях. Так, например, изменяли концентрацию вкусового вещества, нанесенного на язык, и при этом регистрировали активность нервов, идущих от языка. Результаты показали, что величины стимуляции, ответа нерва и оценки стимула в восприятии – все эти величины тесно коррелируют друг с другом. Этот опыт можно было проводить с людьми благодаря доступности нерва языка для регистрации там, где он проходит через полость среднего уха.

Пространственное различие. В некоторых сенсорных системах естественная стимуляция рецепторов характеризуется тем или иным пространственным распределением локальных стимулов. Способность определять место или конфигурацию стимулов называется пространственным различием. Это относится к зрительной и соматосенсорной системам, а также к слуховой, в которой разные звуки действуют на разные части популяции рецепторов. Обычный способ изучения этого качества в соматосенсорной системе состоит в испытании различения двух точек, т.е. в том, чтобы узнать, насколько близко одну к другой можно стимулировать две точки на коже и при этом воспринимать два стимула раздельно. Сходные тесты проводятся в зрительной системе с двумя световыми точками (измерение остроты зрения) и с двумя тонами в слуховой системе.

По общему для всех сенсорных систем правилу при низких интенсивностях стимуляции различие идет плохо и обнаруживается только на некотором уровне интенсивности над порогом. Как полагают, это означает, что слабая стимуляция активирует преимущественно прямые пути в сенсорных системах, обеспечивающие, прежде всего элементарное обнаружение стимула, и только при его большой интенсивности вступают в действие горизонтальные связи, усиливая пространственное различие. В слуховой системе эта область между абсолютным порогом и порогом различения называется атональной; она лежит между двумя точками, в которых мы соответственно говорим: «Да, я что-то слышу» и «Да, я слышу другой тон». Убедиться в таком различии читатель может при слабой или сильной стимуляции двух точек на своей коже.

Извлечение признаков. Естественная стимуляция редко состоит из световых точек или точечного давления на кожу. Обычно она представлена сложным сочетанием нескольких свойств стимула. Полученные данные в этом направлении показывают, что даже для простейшего восприятия требуется участие совокупности нейронов и их связей, настроенных на координированное сочетание нескольких качеств стимула – в данном случае освещенности, движения, формы, ориентации и величины. Можно сказать, что

совокупность качеств составляет признак, а механизм, посредством которого нейрон или нейронная цепь настроены на этот признак предпочтительно перед другими, называется извлечением (или выделением) признаков. В соматосенсорной системе сходный процесс связан с тем, каким образом мы чувствуем фактуру поверхности, ощупывая ее рукой («активное осязание») или каким образом мы ощупываем языком текстуру пищи, что составляет важный вклад в общее восприятие вкуса.

Распознавание образов (паттернов). При изучении сенсорных механизмов мы проводим опыты по «разложению» системы на ее компоненты, а затем делаем выводы в процессе, в котором система использует эти механизмы для построения своей поведенческой реакции или осознанного восприятия. В некоторых случаях сенсорные системы в самом деле действуют таким образом, строя восприятие из отдельных актов различения. Но одна из самых ярких проявлений нашего психического опыта состоит в том, что мы способны воспринять нечто происходящее перед нами и мгновенно оценить воспринимаемую совокупность – знакома ли она нам, незнакома или имеет некоторое специальное значение. Эта способность свойственна почти всему животному миру. Действие специфических зримых предметов состоит в том, что они вызывают врожденные формы поведения у многих низших животных.

Различение качества. Выше было указано, что для каждой сенсорной модальности характерно наличие нескольких субмодальностей, или качеств, и их различение как явно отличных друг от друга составляет один из главных атрибутов сенсорных систем. В общем виде различение качества делят на два типа – аналитическое и синтетическое. Возьмем стимул, содержащий сочетание двух субмодальностей. При аналитическом различении каждая из них сохраняет свой индивидуальный характер. Так, вкусовая модальность содержит четыре основных качества – сладкое, соленое, кислое и горькое. Когда мы пробуем на вкус, например, смесь сахара и соли, эти отдельные качества еще можно различить, они не сливаются в новое ощущение. Восприятие здесь аналитическое; оно может быть разложено на его компоненты. Например, в восприятии цвета имеются основные цвета – красный, желтый, синий, а их смещение дает почти все остальные, которые синтезируются из основных и обладают своими собственными качествами, отличными от качеств основных цветов.

Таким образом, анализ вышеуказанных параметров рецепторной клетки свидетельствует о том, что конечный эффект стимуляции сенсорной системы состоит в поведенческой реакции. В исследованиях на животных единственным измеримым конечным эффектом является доступный наблюдению рефлекторный ответ. Что касается человеческого опыта, то мы знаем, что рефлекторный ответ не обязателен; в большинстве случаев создается внутреннее воспроизведение, внутренне осознаваемый образ стимула, после чего мы соответственно действуем. Этот процесс формирования внутреннего образа мы называем восприятием. Она включает опознание того, что стимуляция имело место и нашу способность различать разные свойства стимула.

Изучение количественных отношений между стимулом и восприятием составляет область психофизики. Одна из задач сенсорной нейробиологии состоит в понимании нейронных механизмов, лежащих в основе этих отношений. Конечной целью является выделение функциональных элементов восприятия – механизмов построения образа внешнего мира в нашем восприятии. А.М.Иваницкий [1990] отмечает, что выход в свет труда И.М.Сеченова «Рефлексы головного мозга» поставил тогда русскую физиологию в

авангард мировой научной мысли. И.М.Сеченов был первым, кто провозгласил возможность и необходимость естественнонаучного анализа основ психической деятельности человека. И сейчас мы можем с гордостью сказать о том, что эта идея вошла в плоть и кровь ведущих психофизиологических лабораторий мира, которые ведут поиск физиологических основ высших психических функций человека.

Далее автор отмечает, что при изложении данных целесообразно использовать схему рефлекса, представляющую собой, по И.М.Сеченову, единицу психического акта. Рефлекс включает три звена: афферентное, центральное и эфферентное. Рассматривая схему с позиций психофизиолога и включив в первое и третье звенья их центральные механизмы, можно разделить целостный психический акт на три составляющих: восприятие, мышление и, наконец, принятие решения об ответной реакции.

Мозговые основы изучения восприятия в течение 10-15 лет были главным объектом автора, их исследование основывались на сопоставлении проявлений обработки стимульной информации в виде вызванных потенциалов (ВП) мозга и психофизиологических показателей восприятия, описываемых в рамках теории обнаружения сигнала. В результате этих исследований было выделено три этапа построения субъективного образа и описаны их механизмы [Иваницкий, Стрелец, Корсаков, 1984].

Первый этап – сенсорный. На протяжении этого этапа в рецепторах, промежуточных реле и корковых отделах анализатора осуществляется анализ физических характеристик раздражителя. Проявление этих процессов составляют ранние ВП (латентностью до 100 мс). Амплитуда этих волн высоко коррелирует со значением психофизического фактора сенсорной чувствительности d^1 . Наличие такой корреляции подтвердило высказанное автором положение об отражении в ранних волнах ВП процессов, связанных с анализом физических характеристик стимула. Процессы, составляющие содержание первого этапа восприятия, представляют собой как бы латентную, подготовительную фазу восприятия, на психическом уровне они еще не сопровождаются какими-либо феноменами.

«Выход на психический уровень» осуществляется на втором, «ключевом» этапе, обозначенном как этап синтеза. На протяжении этого этапа происходит сравнение физических параметров стимула с информацией, хранящейся в памяти, в результате чего определяются его значимость, отношение в определенной деятельности организма. Этот процесс включает в функцию центры эмоций и мотиваций, что входит в рамки обычного поступательного движения возбуждения по рефлекторной дуге. Дальнейшие события, однако, представляют собой существенное усложнение первичной схемы. Из ассоциативной коры и подкорковых центров эмоций и мотиваций возбуждение вновь возвращается в проекционную кору, где сливается со следами сенсорного возбуждения. Благодаря механизму возврата возбуждения обеспечивается синтез на нейронах проекционной коры двух видов информации о стимуле, а именно о его объективных физических свойствах и его значимости. Психофизические измерения показывают, что момент синтеза, определяемый по латентности волн ВП, обнаруживающих корреляцию с обоими перцептивными индексами – сенсорной чувствительностью и критерием решения – с высокой точностью совпадает со временем ощущения. Это время находится в интервале от 100 до 200 мс после предъявления стимула и зависит от анализатора, а также от характера и силы стимула. Автор на основании полученных данных дает возможность сделать принципиальный вывод о том, что психическое возникает на основе сложной организации

и интеграции происходящих в мозге процессов, которые обеспечивают комплексную оценку сигнала как по объективным, независимым от субъекта признакам, так и по его значимости, определяемой в результате прошлого опыта индивидуума. Благодаря этому возникшее не только точно отражает внешние события, но и их субъективную, эмоциональную окраску.

Автор указывает, что в мировой литературе были приведены новые данные, которые подтвердили сделанное автором заключение о том, что генез волн ВП с латентностью 100-200 мс связан с взаимодействием сенсорных и мотивационных факторов. Далее было показано, что волны P_{135} и N_{190} зрительного ответа имеют четкую пространственную локализацию в проекционной коре в зависимости от топографии источника ответа в зрительном поле, и амплитуда зависит от значения d^1 . В то же время на амплитуду этих волн влияет уровень внимания [Mangun, Hillard, 1988]. Также известно, что процессы восприятия и внимания находятся в весьма тесной связи (человек воспринимает лишь то, на что обращает внимание). Поэтому данные об отражении в промежуточных волнах ВП процессов селективного внимания могут рассматриваться как подтверждение сделанного автором вывода о связи этих волн с механизмами ощущения. Третий, завершающий этап восприятия – опознание, категоризация стимула. Это утверждение, как может показаться, противоречит сказанному ранее о том, что значимость сигнала определяется уже на втором этапе восприятия при сравнении характеристик раздражителя с информацией, хранящейся в памяти. На самом деле речь идет о качественно различных процессах. На втором этапе речь шла лишь об определении основных валентностей раздражителя, например, связи с определенной потребностью или мотивом. На третьем этапе осуществляется более полное описание значения сигнала, включая его окончательную идентификацию, а если необходимо, то и соответствующую коррекцию памятных следов (концепция «коррекция по контексту» (contextupdating) Э.Дончина [Donchin, Coles, 1988]).

Далее автор отмечает, что наиболее четко эти процессы отражаются в волне P_{300} , обнаруживающей в исследованиях высокую корреляцию с перцептивным показателем критерия решения. Из сказанного видно, что мозговые механизмы психических процессов обладают определенной «избыточностью», обеспечиваются определенной функциональной надстройкой, представляющей собой дополнительное усложнение физиологических процессов, по сравнению с осуществлением более элементарных функций.

Таким образом, усложнением достигается новое качество: процессы, вышедшие на «психический уровень», отражают более точную и вместе с тем более интегративную оценку внешнего события, чем процессы, протекающие на «допсихическом уровне».

Автор считает, что осуществляется перемещение центра нервной интеграции на третьем этапе восприятия в лобные отделы полушарий. Ряд данных, полученных на основании сопоставления картины ВП с очаговыми поражениями мозга, определяемыми с помощью метода компьютерной томографии, позволяют, однако, более точно картировать участие корковых зон в процессах категоризации стимула [Robertson, Lamb, Knight, 1988]. Так, были получены сведения о том, что в определении значимости зрительного стимула большую роль играет височная кора.

Тесная связь волны P_{300} с опознанием стимула дала возможность использовать этот индикатор деятельности мозга для создания своеобразного «протеза мозга», с помощью которого человек, лишенный речи, может воспроизводить звучную речь и общаться таким

образом с окружающими [Farewell, Donchin, 1988].

Идея такого остроумного устройства заключается в следующем. Человек смотрит на световую матрицу, где последовательно высвечиваются буквы алфавита, предлоги и короткие команды. При совпадении вспыхивающего сигнала с тем, который нужен больному, компьютер усиливает повышение волны P_{300} на данный сигнал и высвечивает его на экране монитора. Из этих букв затем составляет слово, которое произносится синтезатором речи.

Таким образом, выделение трех этапов восприятия, отличающихся по механизмам обработки стимульной информации и роли в обеспечении психики, подтверждается данными многих других исследователей. Три этапа восприятия – это последовательное усложнение и все более высокая степень интеграции мозговых процессов, в результате чего достигается более совершенный анализ смысла полученного сигнала. При этом на первом этапе процессы обработки информации еще не достигают уровня сознания. На втором этапе они осознаются в виде ощущения, но не поддаются волевому контролю (нельзя изменить ощущение, хотя и можно волевым усилением переключить внимание). Наконец, на третьем этапе процессы идентификации стимула интраспективно осознаются, как произвольно сделанный выбор или перцептивное решение. Осознанием стимула заканчивается афферентное звено рефлекса. Дальнейшие процессы, составляющие среднее звено, имеют цель найти ответ организма на поступающий сигнал. Как уже говорилось, этим процессам на психическом уровне соответствует функция мышления. Автором разработан метод картирования внутрикоркового взаимодействия, изучено участие различных корковых зон в процессе мысленного построения зрительного образа. Процесс принятия решения исследован с помощью нового метода – «потенциалов выбора реакции», регистрируемых в случае контролируемого сознанием решения о характере ответной реакции на сигнал. Более подробный анализ об участии сознания в принятии решения в поведенческом ответе, по возможности будет освещен во второй главе монографии под названием «О рефлексах...».

Список литературы I главы

1. Авдонин П.К., Ткачук В.А. *Рецепторы и внутриклеточный кальций*. М.: Наука, 1994, 288 с.
2. Аронова М.З. *Обнаружение вторичночувствующих рецепторных клеток в аборальном органе гребневиков* // Журн. эвол. биохим. и физиол., 1974, т. 10, с. 533-535.
3. Ашмарин И.П., Каменская М.А. *Нейропептиды в синаптической передаче* // Итоги науки и техники. ВИНТИ, сер. Физиология человека и животных, М., 1988, т.34, 184с.
4. Балашов А.М. *Эндогенные аллостерические регуляторы рецепторов* // Успехи физиол. наук, 2004, т. 35, № 2, с. 73-91.
5. Балашов А.М., Панченко Л.Ф. *Аллостерическая регуляция рецепторных систем. 1. Кооперативное взаимодействие и функциональная регуляция* // Биомед. химия, 2003, т. 49, № 6, с. 517-541.
6. Веселкин Н.П., Адонина В.О. *Морфологический субстрат торможения в спинном мозгу миноги и лягушки* / Соврем. пробл. физиол. и биох. водных организмов. Матер. междунар. конфер., Инст. Биологии Карельского Научного Центра РАН, 2004, с.68-69.
7. Винников А.А. *Цитологические и молекулярные основы рецепции*. Л., 1971, 138 с.
8. Винников Я.А. *Опыт фило-онтогенетической классификации рецепторов (органов чувств) позвоночных* // Журн. общей биол., 1946, т. 7, с.345-368.
9. Винников Я.А. *Эволюция рецепторов (цитологический, мембранный и молекулярный*

- уровни). Л.: Наука, ЛО, 1979, 138 с.
10. Винников Я.А. Эволюция структурно-функциональной организации статоцистов головоногих моллюсков и вестибулярный аппарат позвоночных / В кн.: Гравитация и организм (Проблемы космической биологии, т. 33), М., 1976, с.17-31.
 11. Головки А.И., Леонтьева Л.В., Головки С.И., Нейрохимические механизмы формирования абстинентного синдрома при опиатной наркомании: роль опиоидергических нейромедиаторных систем // Нейрохимия, 2003, т. 20, № 4, с. 245-258
 12. Догель В.А. Строение обонятельного органа у гоноид, костистых рыб и амфибий / Труды об-ва естествоисп. при Казанск. ун-те, 1886, т. 16, вып. 1, с.3-82.
 13. Заварзин А.А. Очерки по эволюционной гистологии нервной системы. М.-Л., 1941.
 14. Зайцев С.В., Ярыгин К.Н., Варфоломеев С.Д. // Наркомания. Нейропептид-морфиновые рецепторы. М.: изд-во МГУ, 1993, с.52-66.
 15. Иваницкий А.М. Рефлексы головного мозга человека: от стимула к опознанию и от решения к действию // Журн. высшей нервной деятельности, 1990, т.4, вып.5, с.835-840.
 16. Иваницкий А.М., Стрелец В.Б., Корсаков И.А. Информационные процессы мозга и психическая деятельность. М.: Наука, 1984, 200 с.
 17. Иванов В.П. Электронно-микроскопическое исследование джонстонова органа жука *Aciliussulcatus* / В кн.: Физиология и биохимия беспозвоночных, М., 1968, с. 119-132.
 18. Ильинский О.Б. Физиология механорецепторов. Л., 1975, 560 с.
 19. Калинина Н.И., Курчавый Г.Г., Амахин Д.В., Веселкин Н.П. Различия в активации тормозных рецепторов мотонейрона лягушки. RANARIDIBUNDA ГАМК и глицином их взаимодействие // Росс. физиол. журн. им. И.М.Сеченова, 2008,94, № 9, с.1005-1016.
 20. Кассиль В.Г. Вкус / В кн.: Физиология сенсорных систем, Л., 1972, ч. II. с.562-606.
 21. Коган Р.Е. Экспериментальное исследование развития слухового пузырька амфибий: Автореф. канд. дис., М., 1946.
 22. Костюк П.Г. Некоторые эволюционные проблемы в современной нейрофизиологии // Журн. эвол. биохим. и физиол., 1975, т. 11, с.3-10.
 23. Кратин Ю.Г. Анализ сигналов мозга. Л.:Наука, ЛО, 1977, 240с.
 24. Кудряшов И.Е. Анализ действия на нервную ткань некоторых производных пуриновых нуклеотидов (аденозин, ксантины) // Нейрохимия, 2009, т.26, № 4, с.267-274.
 25. Кудряшов И.Е. Глутаматэргические ионотропные рецепторы и потенциалзависимые дендритные каналы в гиппокампе: их взаимодействие в пластических процессах // Нейрохимия, 2003, т.20, № 2, с.85-92.
 26. Лелевич В.В., Виницкая А.Г., Лелевич С.В. Современные представления об обмене γ -аминомасляной кислоты в головном мозге // Нейрохимия, 2009, т.26, № 4, с.275-281.
 27. Ленинджер А. Биохимия, М., 1976, 825с.
 28. Лукомская Ю.Я., Лаврентьева В.В., Страшинова Л.А., Жабко Е.П., Горбунова Л.В., Тихонова Т.Б., Гмиро В.Е., Магазаник Л.Г. Влияние блокаторов каналов ионотропных глутаматных рецепторов на развитие пентилентетразолового килдинга у мышей // Росс. физиол. журн. им. И.М.Сеченова, 2005, 9 (11): 1241-1250.
 29. Магазаник Л.Г., Антонов С.М., Гмиро В.Е. Механизмы активации и блокирования постсинаптической мембраны, чувствительной к глутамату. Биол. мембраны, 1984, 1(2): 130-140.
 30. Магазаник Л.Г., Тихонов Д.Б., Тихонова Т.Б., Лукомская Н.Я. Механизмы блокады каналов глутаматных рецепторов: значение для структурных и физиологических исследований // Росс. физиол. журн. им. И.М.Сеченова, 2006, т. 92, № 1, с.27-37.
 31. Марков А.В., Куликов А.М. Гомологичные белковые домены в надцарствах Archaea, Bacteria и Eukaryota и проблема происхождения эукариот // Изв. РАН, серия биол.,

- 2005, 4: 389-400.
32. Мошарова И.В., Сапецкий А.О., Косицын Н.С. Общие физиологические механизмы воздействия глутамата на центральную нервную систему // *Успехи физиологических наук*, 2004, т.35, № 1, с.20-42.
 33. Николлс Дж.Г., Мартин А.Р., Валлас Б.Дж., Фукс П.А. *От нейрона к мозгу*. М., 2003, с.361-519.
 34. Отеллин А.А., Машанский В.Ф., Миркин А.С. Тельца Фаттер-Паччини: структурно-функциональные особенности. Л., «Наука», 1976.
 35. Перцева М.Н., Шпаков А.О. Консервативность инсулиновой сигнальной системы в эволюции беспозвоночных и позвоночных животных // *Журн. эвол. биохим. и физиол.*, 2002, 38: 430-441.
 36. Петров В.И., Пиотровский Л.Б., Григорьев И.А. *Возбуждающие аминокислоты*. Волгоград, 1997, 167 с.
 37. Полина Ю.А., Амахин Д.В., Кожанов В.М. Три типа тормозных миниатюрных потенциалов в мотонейронах спинного мозга лягушки: возможность комедации ГАМК и глицина // *Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова*, 2006, 92 (1): 18-26.
 38. Раевский В.В. *Онтогенез медиаторных систем мозга*. М.: Наука, 1991, 144 с.
 39. Сахаров Д.А. *Генология нейронов*. М., 1974.
 40. Северцев А.Н. *Главные направления эволюционного процесса. Морфологическая теория эволюции*. М., 1967.
 41. Серавин Л.Н. *Двигательные системы простейших*. Л., 1967.
 42. Сергеев П.В., Соловьев Е.В., Карева Е.Н. и др. // *Химико-фармакологический журн.*, 1995, т. 29, № 1, с. 4-7.
 43. Сомьен Дж. *Кодирование сенсорной информации. Пер. с англ.* М., 1975, 415 с.
 44. Тамар Г. *Основы сенсорной физиологии*. М.: Мир, 1976, 520с.
 45. Тихонов Д.Б., Магазаник Л.Г. Происхождение и молекулярная эволюция ионотропных рецепторов глутамата // *Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова*, 2008, 94, № 9, с.989-1004.
 46. Тихонова Т.Б., Тихонов Д.Б., Магазаник Л.Г. Особенности блокады ионных каналов глутаматных рецепторов NMDA и AMPA подтипов дикаатионным производным фенилциклогексила // *Биол. мембраны*, 2005, 22 (4): 290-299.
 47. Хакен Г., Хакен-Крель М. *Тайны восприятия* // Москва: Институт компьютерных исследований, 2002, с. 42.
 48. Хоган Д. *Забывтая эпоха электростимуляции мозга* // *ВМН*, 2006, № 1.
 49. Цветков Е.А., Веселкин Н.П. Взаимодействие постсинаптических эффектов глицина и ГАМК на нейронах спинного мозга лягушки *Rana temporaria* // *Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова*, 2007, 93 (7): 735-745.
 50. Чипенс Г.И. Эволюция структур семейств аминокислот // *Журн. эвол. биохим. и физиол.*, 1991, т.27, № 4, с.513-521.
 51. Чипенс Г.И., Гниломедова Л.Е., Иевина Н.Г. и др. Симметрия генетического кода и консервативный характер допустимых мутаций как фактора эволюции // *Журн. эвол. биохим. и физиол.*, 1989, т.25, с.654-663.
 52. Шабалкин И.П., Шабалкин П.И., Язубов А.С. Эволюция генетического алфавита и аминокислотного кода // *Журн. эвол. биохим. и физиол.*, 2003, т.39, № 5, с.488-494.
 53. Шавиль Ф., Энни А.Л. *Биосинтез белка*. М., 1977.
 54. Шимановский Н.Л., Туревич К.Г. Биохимическая фармакология опиоидных рецепторов // *Нейрохимия*, 2000, т. 17, № 4, с. 259-266.
 55. Шпаков А.О., Деркач К.В., Перцева М.Н. Гормональные системы низших эукариот. *Цитология*, 2003, 45: 223-234.
 56. Шпаков А.О., Деркач К.В., Успенская З.И., Кузнецова Л.А., Плеснева С.А., Перцева М.Н. Регуляция биогенными аминами и пептидными гормонами активности

- аденилатциклазы и протеинкиназы А у инфузорий *Dileptusanser* и *Tetrahytenuaryiformis*. Док. РАН, 2003, 388: 275-277.
57. Шпаков А.О., Деркач К.В., Успенская З.И., Шпакова Е.А., Кузнецова Л.А., Плеснева С.А., Перцева М.Н. Регуляция пептидами инсулинового суперсемейства аденилатциклазной сигнальной системы в клеточных культурах инфузорий *Dileptusanser* и *Tetrahytenua puriformis* // Журн. эвол. биохим. и физиол., 2004, 40: 296-297.
 58. Шпаков А.О., Перцева М.Н. Системы сигнальной трансдукции прокариот // Журн. эвол. биохим. и физиол., 2008, 44: 113-130.
 59. Шпаков А.О., Плеснева С.А., Кузнецова Л.А., Перцева М.Н. Исследование функциональной организации нового – аденилатциклазного сигнального механизма действия инсулина // Биохимия, 2002, 67: 403-412.
 60. Adams P.R., Brown D.A., Jones S.W. Substance P inhibits the M-current in bullfrog sympathetic neurones // Br. J. Pharmacol., 1983, 79: 330-333.
 61. Aizenman E, Hartnett KA, Reynolds IJ. Oxygen free radicals regulate NMDA receptor function via a redox modulatory site. *Neuron*. 1990 Dec;5(6):841–846.
 62. Akil H. et al. Endogenous opioids: overview and current issues // *Drug Alcohol Depend.* 1998, 51: 127-140
 63. Amador M., Dani J.A. MK-801 inhibition of nicotinic acetylcholine receptor channels. *Synapse*, 1991, 7: 207-215.
 64. Ascher P., Nowak L. Quisqualate- and kainite-activated channels in mouse central neurons in culture // *J. Physiol.*, 1988, v. 399, p. 227-249.
 65. Bakal C.J., Davis J.E. NO longer an exclusive club: eukaryotic signaling domains in bacteria. *Trends Cell. Biol.*, 2000, 10: 32-38.
 66. Baker D.A., Kelly J.M. Structure, function and evolution of microbial adenyl and guanylyl cyclases. *Mol. Microbiol.*, 2004, 52: 1229-1242.
 67. Baldwin J.M. Structure and function of receptors coupled to G-proteins. *Curr. Opin. Cell. Biol.*, 1994, 6: 180-190.
 68. Barlow H.B., Hill R.M., Levick W.R. Retinal ganglion cells responding selectively to direction and speed of image motion in the rabbit // *J. Physiol.*, 1964, 173: 377-407.
 69. Baskys A., Malenka R.C. Agonist at metabotropic glutamate receptors presynaptically inhibit EPSCs in neonatal rat hippocampus // *J. Physiol.*, 1991, v. 444, p. 687-701.
 70. Baylor D.A., Lamb T.D., Yau K.W. The membrane current of single rod outer segments // *J. Physiol.*, 1979, 288: 589-611.
 71. Bedini C., Ferrero E., Lanfranchi A. Fine structural observations on the ciliary receptors in the epidermis of three otoplanid species (*Turbellaria poproseriata*) // *Tissue a cell.*, 1975b, v. 7, p. 253-266.
 72. Bevan S., Yeats J. Protons activate a cation conductance in a sub-population of rat dorsal root ganglion neurones // *J. Physiol.*, 1991, 433: 145-161.
 73. Bingman V.P., Benvenuti S. Olfaction and the homing ability of pigeons in the southeastern // United States, *J. Exp. Zool.*, 1996, 276: 186-192.
 74. Biskol T.I., Hehnbens W.E. Ultrastructure of the carotid body // *J. Cell. Biol.*, 1966, v. 30, p.563-578.
 75. Blake A.D., Bot G., Tallent M. et al. Molecular regulation of opioid receptors // *Receptors channels*, 1997, v.5, N 3-4, p.231-235.
 76. Bridsall N.J., Cohen F., Lazareno S., Matsiu H. Allosteric regulation of G-protein-linked receptors. *Biochem. Soc. Trans.*, 1995, 23: 108-111.
 77. Brisben A.J., Hsiao S.S., Johnson K.O. Detection of vibration transmitted through an object grasped in the hand // *J. Neurophysiol.*, 1999, 81: 1548-1558.
 78. Buck L., Axel R. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition // *Cell.*, 1991, 65: 175-187.

79. Burgees P.R., Perl E.R. Myelinated afferent fibres responding specifically to noxious stimulation of the skin // *Lond., J. Physiol.*, 1967, 190: 541-562.
80. Burgess G.M. et al. Second messengers involved in the mechanism of action of bradykinin in sensory neurons in culture // *J. Neurosci.*, 1989, 9: 3314-3325.
81. Burnstock G. Do some nerve cells release more than one transmitter? *Neuroscience*. 1976; 1:239-248.
82. Burnstock G. Physiology and pathophysiology of purinergic neurotransmission // *Physiol. Rev.*, 2007, v. 87, p. 659-797.
83. Butters R, Kifor O, Sun A, Hediger M.A, Lytton J, Hebert SC. Cloning and characterization of an extracellular Ca(2+)-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature*. 1993, Dec 9;366(6455):575-580.
84. Camilli A., Bassler B.L. Bacterial small-molecule signaling pathways. *Science*, 2006, 314: 1113-1116.
85. Cbo Y.Q. et al. Primary afferent tachykinins are required to experience moderate to intense pain // *Nature*, 1998, 392: 390-394.
86. Cefare P., Mc. Naughton P.A. A novel heat-activated current in nociceptive neurons and its sensitization by bradykinin // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996, 93: 15435-15439.
87. Chen C.K., Inglese J., Lewkowicz R.J., Butters R., Kifor O., Sun A., Hediger M.A., Lytton J., Hebert S.C. Cloning and characterization of an extracellular Ca(2+)-sensing receptor from bovine parathyroid // *Nature*, 1993, 366: 575-580.
88. Christopoulos A., Kenakin T. G protein-coupled receptor allosterism and complexing // *Pharmacol. Rev.*, 2002, v. 54, N 2, p. 323-374.
89. Collins W.F., Jr. Nulsen F.E., Randt C.T. Relation of peripheral nerve fiber size and sensation in man // *Arch. Neurol.*, 1960, 3: 381-385.
90. Contestabile A. Roles of NMDA receptor activity and nitric oxide production in brain development // *Brain. Res.*, 2000, v. 32, p. 476-509.
91. Cook S.P., Vulchanova L., Hargreaves K.M., Elde R., McCleskey E.W. Distinct ATP receptors on pain-sensing and stretch-sensing neurons // *Nature*, 1997 May 29; 387(6632):505-508.
92. Cornette J.L., Cease K.B., Margalit H. et al. Hydrophobicity scales and computational techniques for detecting amphipathic structures in proteins // *J. Mol. Biol.*, 1987, v. 195, N 3, p. 659-685.
93. Cull-Candy S., Kelly L., Farrant M. Regulation of Ca²⁺-permeable AMPA receptors: synaptic plasticity and beyond // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2006, 16: 288-297.
94. Darland T., Heinricher M.M., Grandy D.K. Orphanin FQ/nociceptin: a role in pain and analgesia, but so much more // *Trends Neurosci.*, 1998, 21(5):215-221.
95. Darlington D.N., Gann D.S. Adenosine stimulates NA/K ATPase and prolongs survival in hemorrhagic shock // *J. Trauma*, 2005a, v. 58, p. 1-6.
96. Davis H. Some principles of sensory receptor action // *Physiol. Rev.*, 1961, v. 41, N 2, p. 391-416.
97. Dingledine R.J., Borges K., Bowie D., Traynelis S.F. The glutamate receptor ion channels // *Pharmacol. Rev.*, 1999, 51: 7-61.
98. Dirksen E.R. Centriole morphogenesis in developing ciliated epithelium of the mouse oviduct // *J. Cell. Biol.*, 1971, v. 51, p. 286-302.
99. Donchin E., Coles M. Is the P₃₀₀ component a manifestation of context updating? // *Behav. and Brain. Sci.*, 1988, v. 11, N 3, p. 357-374.
100. Dunwiddie T.V., Diao L., Proctor W.R. Adenine nucleotides undergo rapid, quantitative conversion to adenosine in the extracellular space in rat hippocampus // *J. Neurosci.*, 1997, v. 17, p. 7673-7682.
101. Durand G.M., Bennett M.V., Zukin R.S. Splice variants of the N-methyl-D-aspartate receptor NR1 identify domains involved in regulation by polyamines and protein kinase C // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1993, v. 90, p. 6731-6735.

102. Duvoisin R.M., Zhung C., Romonell K.A. A nouvelle metabotropic glutamate receptor expressed in the retina and olfactory bulb // *J. Neurosci.*, 1995, v.15, p.3075-3083.
103. Dyall S.D., Brown M.T., Johnson P.J. Ancient invasion: from endosymbionts to organelles. *Science*, 2004, 304: 253-257.
104. Eakin et.al., 1963; цитирован по Серавин, 1967.
105. Eyzaguirre C., Kuffler S.W. Processes of excitation in the dendrites and in the soma of single isolated sensory nerve cells of the lobster and crayfish // *J. Gen. Physiol.*, 1955, 39: 87-119.
106. Fagni L., Oliver M., Lafon-Cazal M., Bockaert J. Involvement of divalent ions in the nitric oxide-induced blockade of N-methyl-D-aspartate receptors in cerebellar granule cells // *Mol. Pharmacol.*, 1995, v.47, p.1239-1247.
107. Fain G.L., Matthews H.R., Cornwall M.C. Dark adaptation in vertebrate photoreceptors // *Trends Neurosci.*, 1996, 19: 502-507.
108. Farewell L.A., Donchin E. Talking off the top of your head: toward a mental prosthesis utilizing event-related brain potentials // *EEG a. Clin. Neurophysiol.* 1988, v.70, p.510-523.
109. Fechner G. 1860. Цитирован по Г.Шенерд. *Нейробиология*. М.: Мир, 1987.
110. Feldmeyer D., Cull-Candy S. Functional consequences of changes in NMDA receptor subunit expression during development // *J. Neurocytol.*, 1996, v.25, p.857-867.
111. Fesenko E.E., Kolesnikov S.S., Lyubarsky A.L. Induction by cyclic GMP of cationic conductance in plasma membrane of retinal rod outer segment // *Nature*, 1985, 313: 310-313.
112. Fields H.L., 1987. *Pain*. Mc. Graw-Hill. New York.
113. Fields H.L., Basbaum A.I. Brain stem control of spinal pain transmission neurons // *Ann. Rev. Physiol.*, 1978, 40: 217-248.
114. Fields H.L., Besson J.M. (eds). *Pain Modulation*. Issue 1988. *Prog. Brain. Res.*, 77: 171-178.
115. Finn J.T., Xiong W.H., Solessio E.C. and Yau K.W. A cGMP-gated cation and phototransduction in depolarizing photoreceptors of the lizard parietal eye. *Vision Res.*, 1998. 38: 1353-1357.
116. Finn J.T., Grunwald M.E., Yau K.W. Cyclic nucleotide-gated ion channels: an extended family with diverse functions // *Annu. Rev. Physiol.*, 1996, 58: 395-426.
117. Fischer et al., 1966 (цитир. по Кассиль, 1972).
118. Flock A. Transducing mechanisms in the lateral line canal organ receptors // *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.*, 1965, 30: 133-145.
119. Flock A., Cheung H.C. Actin filaments in sensory hairs of inner ear receptor cells // *Cell. Biol.*, 1977, v.75, p.339-343.
120. Flock A., Flock B., Murray E. Studies on the sensory hairs of receptor cells in the inner ear *Acta Otolaryngol. (Stockh)*, 1977, 83: 85-91.
121. Fredholm B.B., Uzerman A.P., Jacobson K.A. et al. International Union of Pharmacology. XXV. Nomenclature and classification of adenosine receptors // *Pharmacol. Rev.*, 2001, v.53, p.527-552.
122. Galperin M.Y. A census of membrane-bound and intracellular signal transduction proteins in bacteria: bacterial IG, extraverts and introverts. *BMC. Microbiol.* 5: 35, 2005.
123. Genazzani A.R., Stomati M., Moritti A. et al. Progesterone, progestagens and the central nervous system // *Hum. Reprod.* 2000, v.15, Supp. 1, p.14-27.
124. George S.T., Ruoho A.E., Malbon C.C. N-glycosylation in expression and function of beta-adrenergic receptors // *J. Biol. Chem.*, 1986, 261: 16559-16564.
125. Gierdalski M. et al. Deafferentation induced changes in GAD67 and GluR2 mRNA expression in mouse somatosensory cortex *Brain. Res. Mol. Brain. Res.*, 1999, 71: 111-119.
126. Gold M.S. et al. Hyperalgesic agents increase a tetrodotoxin-resistant Na⁺ current in nociceptors // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996, 93: 1108-1112.
127. Gu J.G., Toga I.O., Parkinson F.E., Geiger J.D. Involvement of bidirectional adenosine transporters in the release of L-[³H]adenosine from rat brain synaptosomal preparations //

- J. Neurochem.*, 1995, v.64, p.2105-2110.
128. Harris J.A., Petersen R.S., Diamond M.E. Distribution of tactile learning and its neural basis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999, 96: 7587-7591.
 129. Harrison C., Smart D., Lambert D.G. Stimulatory effects of opioids // *Br. J. Anaesth.*, 1998, v.81, N 1, p.20-28.
 130. Hausdorff W.P., Caron M.G., Lewkowitz R.J. Turning of the signal desensitization of beta-adrenergic receptor function // *Fasch. J.*, 1990, 4: 2881-2889.
 131. Hecht, Schlaer, Pirrene, 1942. Цитированно Г. Шенерд. *Нейробиология*. М.: Мир, 1987, с.280.
 132. Heiligenberg W. Coding and processing of electrosensory information in gymnotiform fish // *J. Exp. Biol.*, 1989, 146: 255-275.
 133. Hertwig R. Über den Ban der Ctenophoren. *Jen. Z. Naturwiss.*, 1880, v.14, p.393-457.
 134. Hiramatsu M., Kameyama T. Roles of kappa-opioid receptor agonists learning and memory impairment in animal models // *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 1998, v.20, N 7, p.595-599.
 135. Hollmann M., Heinemann S. Cloned glutamate receptors // *Annu. Rev. Neurosci.*, 1994, v.17, p.31-108.
 136. Horridge G.A. The origin of the nervous system / In: *The structure and function of the nervous tissue*, New-York, 1967, v.1. P.1-31.
 137. Houamed K.M., Kuijper J.I., Gilbert T.L. et al. Cloning, expression and gene structure of a G-protein-coupled glutamate receptor from rat brain // *Science*, 1991, v.252, p.1318-1321.
 138. Hsiao S.S., Johnson K.O., Twombly I.A. Roughness coding in the somatosensory system // *Acta Psychol (Amst.)*, 1993, 84: 53-67.
 139. Hubel D.H., *Eye Brain and Vision*. Scientific American Library. New York. 1988.
 140. Hughes J., Kosterlitz H.W. Opioid Peptides: introduction. *Br. Med. Bull.*, 1983. 39, 1-3.
 141. Ishihara T., Nakamura S., Kaziro Y., Takahashi T., Takahashi K., Nagata S. Molecular cloning and expression of a cDNA encoding the secreting receptor // *Embo J.*, 1991, 10: 1635-1641.
 142. Jessel T.M., Iversen L.L. Opiate analgesics inhibit substance P release from rat trigeminal nucleus // *Nature*, 1977, 268: 549-551.
 143. Johnson K.O., Hsiao S.S., Twombly I.A. Neural mechanisms of tactile form recognition // In: *The Cognitive Neurosciences* (Gazzaniga MS, ed), Cambridge, Massachusetts: The MIT Press. 1995, pp235-268.
 144. Jordan B., Devi L.A. Molecular mechanisms of opioid receptor signal transduction // *Br. J. Anaesth.*, 1998, v.81, N 1, p.12-19.
 145. Kolakowski L.F. GCRDb: G-protein-coupled receptor database. *Receptors Channels*, 1994, 2: 1-7.
 146. Kalmijn A.J. Electric and magnetic field detection in elasmobranch fishes // *Science*, 1982, 218: 916-918.
 147. Kaupp U.B. Family of cyclic nucleotide gated ion channels // *Curr. Opin. Neurobiol.*, 1995, 5: 434-442.
 148. Kennedy M.E., Limbrid L.E. Mutations of the alpha 2A-adrenergic receptor that eliminate detectable palmitoylation do not perturb receptor-G-protein coupling // *J. Biol. Chem.*, 1993, 268: 8003-8011.
 149. Kerry C.J., Ramsey R.L., Sansom M.S.P., Usherwood P.U.R. Single-channel studies of the action of (+)-tubocurarine on locust muscle glutamate receptors // *J. Exp. Biol.*, 1987, v.127, p.121-134.
 150. Kleinenberg N. *Hydra, eine anatomischenwicklungsgeschichtlich. Untersuchung*, Leipzig, 1872.
 151. Knapp R., Malatynska E., Frang L. et al. Identification of a human delta opioid receptor cloning and expression // *Life Sci.*, 1994, v.54, PL 463-PL 469.

152. Koles L., Wirkner K., Illes P. Modulation of ionotropic glutamate receptor channels // *Neurochem. Res.*, 2001, v.26, N 8/9, p.925-932.
153. Krubitzer L. et al. Organization of somatosensory cortex in monotremes: in search of the prototypical plan // *J. Comp Neurol.* 1995, 351:261–306.
154. Krueger K.M., Daaka Y., Pitcher J.A., Lewkowitz R.J. The role of sequestration in G-protein-coupled receptor resensitization regulation of beta-2-adrenergic receptor dephosphorylation by vesicular acidification // *J. Biol. Chem.*, 1977, 242: 5-8.
155. Kuffler S.W. Discharge patterns and functional organization of mammalian retina // *J. Neurophysiol.*, 1953, 16: 37-68.
156. La Motte R.H., Mountcastle V.B. Capacities of humans and monkeys to discriminate vibratory stimuli of different frequency and amplitude: A correlation between neural events and psychological measurements // *J. Neurophysiol.*, 1975, 38: 539-559.
157. Laurie D.J., Seeburg P.H. Regional and developmental heterogeneity in splicing of the rat brain NMDAR mRNA. *J Neurosci*, 1994b, 14: 3180-3194.
158. Lazarides E. Actin, α -actin and tropomyosin interaction in the structural organization of actin filaments in nonmuscle cells // *J. Cell. Biol.*, 1976, v. 68, p. 202-219.
159. Lee J., Jayaraman A., Wood T.K. Indole is an inter-species biofilm signal mediated by Sdi A. *BMC. Microbiol.* 2007,7: 42.
160. Legendre P. The glycinergic inhibitory synapse. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2001, 58: 760-793.
161. Lei S.Z., Pan Z.H., Aggarwal S.K. et al. Effect of nitric oxide production on the redox modulatory site of the NMDA receptor-channel complex // *Neuron*, 1992, v.8, p.1087-1099.
162. Lindinger M.I., Willmets R.G., Hawke T.J. Stimulation of Na⁺, K(+) -pump activity in skeletal muscle by methylxanthines: evidence and proposed mechanisms // *Acta Physiol. Scand.*, 1996, Mar;156(3):347-353.
163. Littleton J.T. A genomic analysis of membrane trafficking and neurotransmitter release in *Drosophila* // *J. Cell. Biol.*, 2000, 150: F-77-F82.
164. Liu S.J., Cull-Candy S.G. Subunit interaction with PICK and GRIP controls Ca²⁺-permeability of AMPA Rs at cerebellar synapses. *Nat. Neurosci.*, 2005, 8: 768-775.
165. Luttrell L.M., Delia Rocca G.J., van Biedate T., Luttrell D.K., Lewkowitz R.J. G-beta-gamma subunits mediate Sre-dependent phosphorylation of the epidermal growth factor receptor. A scaffold for G-protein-coupled receptor-mediated. Ras activation // *J. Biol. Chem.*, 1997, 272: 4637-4644,
166. MacDonald R.L., Werz M.A. Dynorphin A decreases voltage-dependent calcium conductance of mouse dorsal root ganglion neurones // *J. Physiol.*, 1986, 377: 237-249.
167. Maeno T., Edwards C., Anraku M. Permeability of the endplate membrane activated by acetylcholine to some organic cations // *J. Neurobiol.*, 1977, 8: 173-184.
168. Mains R.E., Eipper B.A., Ling N. Common precursor to corticotropins and endorphins *Proc. Nath. Acad. Sci. USA*, 1977, 74: 3014-3018.
169. Mangun G.R., Hillard S. Spatial gradients of visual attention: behavioral and electrophysiological evidence // *EEG a. Clin. Neurophysiol.*, 1988, 70, p. 417-428.
170. Margulis L. Archaeal-eubacterial mergers in the origin of Eukarya: phylogenetic classification of life. *Proc. Nath. Acad. Sci. USA*, 1996, 93: 1071-1076.
171. Martin, 1967, цитирован по Шимановский H.Л., Туревич К.Р., 2000.
172. Masu M., Tanabe Y., Tsuchida K., Shigemoto R., Nakanishi S. Sequence and expression of a metabotropic glutamate receptors // *Nature*, 1991, 349: 760-765.
173. Mc. Geer P.L., Eccles J.C., Mc. Geer E.G. Molecular neurobiology of the mammalian brain. New York, London: Plenum Press, 1987, 774 p.
174. Melzack R., Wall P.D. Pain mechanisms: a new theory. *Science*, 1965, 150: 971-979.
175. Menard L., Ferguson S.S., Barak L.S., Bertrand L., Premont R.T., Colapietro A.M., Lewkowitz R.J., Caron M.G. Members of the G-protein-coupled receptor kinase family that phosphorylate the beta-2-adrenergic receptor facilitate sequestration. *Biochemistry*, 1996,

- 35: 4155-4160.
176. Miller R.J. *Metabotropic excitatory amino acid receptors reveal their true colors // Trends Pharmacol. Sci.*, 1991, v.12, p.365-367.
 177. Minakami R., Katsuki F., Sugiyama H. *A variant of metabotropic glutamate receptor subtype 5: an evolutionary conserved insertion with no termination codon // Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1993, v.194, p.622-627.
 178. Mooseker M.S. *Brush border motility. Microvillar contraction in triton-treated brush borders isolated from intestinal epithelium // J. Cell. Biol.*, 1976, v.71, p.417-433.
 179. Müller K.J. *Photoreceptors in the crayfish compound eye: electrical interactions between cells as related to polarized light sensitivity // J. Physiol., Lond.*, 1973, 232: 573-595.
 180. Murge A., Leeman S., Fishbach G., *Proc. Nath. Acad. Sci. USA*, 1979, 76: 525-530.
 181. Nakanishi S., Masi M., Bessho Y., Nakajima Y., Hayashi Y., Shigemoto R. *Molecular diversity of glutamate receptors and their physiological functions / EXS*, 1994, v.71, p.71-80.
 182. Nicoll R.A., Malenka R.C. *Expression mechanisms underlying NMDA receptor-dependent long-term of heteromultimeric receptors with distinct channel properties. Neuron*, 1990, 5: 569-581.
 183. Noh K.M., Yokota H., Mashiko T., Castillo P.E., Zukin R.S., Bennett M.V. *Blockade of calcium-permeable AMPA receptors protects hippocampal neurons against global ischemia-induced death. Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005, 102: 12230-12235.
 184. Nuriya M., Oh S., Haganur R.L. *Phosphorylation-dependent interactions of alpha-Actihin-1 (IQGAP1) with the AMPA receptors subunit GluR4 // J. Neurochem.*, 2005, 95: 544-552.
 185. O'Brien J.A., Berger A.J. *Cotransmission of GABA and glycine to brainstem motoneurons // J. Neurophysiol.*, 1999, 82: 1638-1641.
 186. Ohyama K., Yamano Y., Chaki S., Kondo T., Inagami T. *Domains for G-protein coupling in angiotenzin II receptor type 1: Nudies by site-directed mutagenesis. Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1992, 189: 677-683.
 187. Oiki S., Danho W., Montal M. *Channel protein engineering: Synthetic 22-mer peptide from the primary structure of the voltage-sensitive sodium channel forms ionic channels in lipid bilayers. Proc. Nath. Acad. Sci. USA*, 1988, 85: 2393-2397.
 188. Okamoto N., Hori S., Akazawa C. *et al. Molecular characterization of a new metabotropic glutamate receptor mGluR7 coupled to inhibitory cyclic AMP signal transduction // J. Biol. Chem.*, 1994, v.269, p.1231-1236.
 189. Pan Z.Z. *mu-Opposing actions of the kappa-opioid receptor // Trends Pharmacol.*, 1998, v.19, N 3, p.94-98.
 190. Parker G.H. *The elementary nervous system // Philadelphia-London*, 1919.
 191. Pekling J.C., Funk G.D., Bayless D.A., Dong X.M., Feldman J.L. *Synaptic control of motoneuronal excitability. Physiol. Rev.*, 2000, 80 (2): 767, 820.
 192. Perl E.R. *Cutaneous polymodal receptors: characteristics and plasticity. In: Kumazawa T, et al., editors. Prog. Brain Res. Vol. 113. Elsevier; 1996. pp.21-37.*
 193. Perl E.R. *Causalgia, pathological pain, and adrenergic reseptors. Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999, 96: 7664-7667.
 194. Pert C.B., Snyder S.H. *Opiate receptor: demonstration in nervous tissue // Science*, 1973, 179: 1011-1014.
 195. Pertseva M.N., Shpakov A.O. *On the prokaryotic genesis of hormonal signaling systems of eukaryotes. In: Evol. biochemistry and related areas of physicochemical biology. Ed. by B.Poglazov et al. Bach Inst. of Biochemistry and ANKO. Moscow*, 1995, 509-519.
 196. Pertseva M.N., Shpakov A.O., Kuznetsova L.A., Plesneva S.A., Omeljaniuk E.V. *Adenylyl ceclase signaling mechanisms of relaxin and insulin superfamily peptides: involvement and differences. Cell. Biol. Inst.*, 2006, 30: 233-240.
 197. Pevsner J. *et al. Molecular cloning of odorant binding protein: Member of a ligand carrier family //Science*, 1988, 241: 336-339.

198. Phillis J.W., Wu P.H. *The role of adenosine and its nucleotides in central synaptic transmission* // *Prog. Neurobiol.* 1981, v.16, p.187-239.
199. Poggio G.F., Mountcastle V.B. *A study of the functional contributions of the lemniscal and spinothalamic systems to somatic sensibility. Central nervous mechanisms in pain* // *Bull. Johns Hopkins. Hosp.*, 1960, 106: 266-316.
200. Pohorille A., Schweighofer K., Wilson M.A. *The origin and early evolution of membrane channels.* *Astrobiology*, 2005, 5: 1-17.
201. Policard, Baud, 1958. Цитирован по Я.А.Винникову, 1971.
202. Raffa R.B., Iannuzzo J.R., Levine D.R., Saeid K.K., Schwartz C.R., Sucic N.T., Terleckyi O.D., Young J.M. *Bacterial communication (Quorum sensing) via ligands and receptors. A novel pharmacological target for the design of antibiotic drugs* // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2005, 312: 417-423.
203. Reading N.C., Sperando V. *Quorum sensing: The many languages of bacteria.* *FEMS. Microbiol. Lett.*, 2006, 254: 1-11.
204. Robertson I.C., Lamb M.R., Knight R.T. *Effects of lesions of temporal-parietal junction on perceptual and attentional processing in human* // *J. Neurosci.*, 1988, v. 8 (10), p. 3755-3769
205. Rosenmund C., Stern-Bach Y., Stevens C.F. *The tetrameric structure of a glutamate receptor channel* // *Science*, 1998, v.280, p.1596-1599.
206. Safronov B.V., Baev R.V., Batueva I.V., Rusin K.I., Suderevskaya E.I. *Peculiarities of receptor-channel complexes for inhibitory mediators in the membranes of lamprey spinal cord neurons.* *Neurosci. Lett.*, 1989, 102 (1): 82-86.
207. Sakarya O., Armstrong K.A., Adamska M., Adamski M., Wang I.F., Tidor B., Degnan B.M., Oakley T.H., Kosik K.S. *A post-synaptic scaffold at the origin of the animal kingdom.* *PloS. ONE*, 2007, 2: 506.
208. Shapovalov A.I. *Aminoacids as excitatory and inhibitory neurotransmitters in the spinal cord of lower vertebrates. Neurotransmitters. Comparative Aspects* // J. Salanki and T.M. Turpaev (eds), *Budapesht, Akademiai, Kiado*, 1980.
209. Sharp B.M., Roy S., Bidlack J.M. *Evidence for opioid receptors on cells involved in host defense and the immune system* // *J. Neuroimmunol.*, 1998, v.83, N 1-2, p.45-56.
210. Singh V.K., Bajpai K., Biswas S. et al. *Molecular biology of opioid receptors: recent advances* // *Neuroimmunomodulation*, 1997, v.4, N 5-6, p.285-297.
211. Soderling T.R., Derkach V.A. *Postsynaptic protein phosphorylation and LTP* // *Trend Neurosci.*, 2000, v.23, p.75-80.
212. Sommer B., Keinanen K., Verdoorn T.A., Wisden W., Burnashev N., Herb A., Kohler M., Takagi T., Sakmann B., Seeburg P.H. *Flip and flop – a cell-specific functional switch in glutamate-operated channels of the CNS.* *Science*, 1990, 249: 1580-1585.
213. Stefano G.B., Scharrer B., Smith E.M. et al. *Opioid and opiate immunoregulatory processes* // *Crit. Rev. Immunol.*, 1996, v.16, N 2, p.109-144.
214. Sterling P. *Retina* // *In The Sinaptic Organization of the Brain, Fourth ed.*, (Gordon M. Shepherd, ed.), *New York: Oxford Univ. Press.* 1997.
215. Stern K., Mc. Clintock M.K. *Regulation of ovulation by human pheromones* // *Nature*, 1998, 392: 177-179.
216. Stevens, 1960. Цитирован по Г.Шенерд. *Нейробиология.* М.: Мир, 1987, с. 281.
217. Strettol E., Masland R.H. *The number of unidentified amacrine cells in the mammalian retina* // *Proc. Nath. Acad. Sci. USA*, 1996, 93: 14906-14911.
218. Swanson G.T., Gerean R.W., Green T., Heinemann S.F. *Identification of amino acid residues that control functional behavior GluR5 and GluR6 kainite receptors.* *Neuron*, 1997, 19: 913-926.
219. Szallasi A., Blumberg P.M. *Vanilloid receptors: new insights enhance potential as a therapeutic target Pain*, 1996, 68: 195-208.
220. Tanaka H., Grooms S.Y., Bennett M.V., Zukin R.S. *The AMPAR subunit GluR2: still front and*

- center-stage // *Brain. Res.*, 2000, N 886, p.190-207.
221. Tang L.H., Aizenman E. The modulation of N-methyl-D-aspartate receptors by redox and alkylating reagents in rat cortical neurones in vitro // *J. Physiol. Lond.*, 1993, v.465, p.303-323.
 222. Tanji J., Wise S.P. Submodality distribution in sensorimotor cortex of the unanesthetized monkey // *J. Neurophys.*, 1981, 45: 467-481.
 223. Thompson P., Findlay J.B. Phosphorylation of ovine rhodopsin. Identification of the phosphorylated sites // *Biochem. J.*, 1984, 220: 773-780.
 224. Todd A.J., Watt C., Spike R.C., Sieghart W. Colocalization of GABA, glycine and their receptors at synapses in the rat spinal cord // *J. Neurosci.*, 1996, 16 (3): 974-982.
 225. Todorov L.D., Mihaylova-Todorova S., Westfall T.D. et al. Neuronal release of soluble nucleotidases and their role in neurotransmitter inactivation // *Nature (Lond.)*, 1997, v.387, p.76-79.
 226. Ueda H., Yamauchi T., Tokuyama S. et al. Partial loss of tolerance liability to morphine analgesia in mice lacking the nociceptin receptor gene // *Neurosci. Lett.*, 1997, v.237, N 2-3, p.136-138.
 227. Van der Loos H., Woolsey T.A. Somatosensory cortex: Structural alterations following early injury to sense organs // *Science*, 1973, 179: 395-398.
 228. Veselkin N., Rio J.P., Adonina V.O., Reperant J. GABA- and glycine-immunoreactive terminals contacting motoneurons in lamprey spinal cord // *J. Chem. Neuroanat.*, 2000, 19 (2): 69-80.
 229. Vinnikov Y.A. Principles of structural, chemical and functional organization of sensory receptors. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Bio.*, 1965, v.30, p.293-299.
 230. Vinnikov Y.A. Sensory reception. Cytology, molecular mechanisms and evolution. Heidelberg-New York, 1974.
 231. Vrecl M., Anderson L., Hanyaloglu A., Mc Gregor A.M., Groarke A.D., Milligan G., Taylor P.L., Emdin K.A. Agonist-induced endocytosis and recycling of the gonadotropin-releasing hormone receptor: effect of beta-arresting on internalization kinetics. *Mol. Endocrinol.*, 1998, 12: 1818-1829.
 232. Wafford K.A., Salelle D.B. Effects of amino acid neurotransmitter candidates on an identified insect motoneurons // *Neurosci. Lett.*, 1986, v.63, p.135-140.
 233. Waldman R. et al. A proton-gated cation channel involved in acid-sensing // *Nature*, 1997, 386: 173-177.
 234. Warner F.D. The fine structure of the ciliary and flagella. *New Bull.*, 1979, v.149, p.450.
 235. Washburn M.S., Numberger M., Zhang S., Dingle R. Differential dependence on GluR2 expression of three characteristic features of AMPA- receptors // *J. Neurosci.*, 1997, 17: 9393-9406.
 236. Watson S.J. et al. Evidence for two separate opiate peptide neuronal systems // *Nature*, 1978, 275: 226-228.
 237. Weber E., 1834. Цитирован по Г.Шенерд. Нейробиология. М.: Мир, 1987, с.281.
 238. Wersal J., Flock A., Lundquist P.G. Structural basis for directional sensitivity in cochlear and vestibular sensory receptors. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.*, 1965, v.30, p.115-132.
 239. Werz M.A., MacDonald R.L. Opioid peptides selective for mu- and delta-opiate receptors reduce calcium-dependent action potential duration by increasing potassium conductance // *Neurosci. Lett.*, 1983, 42: 173-178.
 240. Willis W.D., Westlund K.N. Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain // *J. Clin. Neurophysiol.*, 1997, 14: 2-31.
 241. Wo Z-G., Oswald R.E. Unraveling the modular design of glutamate-gated ion channels // *Trend Neurosci.*, 1995, v.18, p.161-168
 242. Wood M.W., Vanlongen H.M.A., Vanlongen A.M.J. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1995, v.92,

p.7154-7158.

243. Woolsey T.A., Van der Loos H. *The structural organization of layer IV in the somatosensory region (SI) of mouse cerebral cortex.* *Brain. Res.*, 1970, 17: 205-242.
244. Xu W., Ozdener F., Li J.G. et al. *Functional role of the spatial proximity of Asp 250(114) in TMH2 and Asn7.49 (332) in TMH7 of the m opioid receptor // FEBC Lett.*, 1999, v.447, N 2-3, p.318-324.
245. Yau K.M., Chen T.Y. *In Handbook of Receptors and Channels: Ligand and Voltage Gated Ion channels* CRC. Press. Boca Raton F.L., 1995, p.307-339.
246. Zheng F., Erreger K., Low C.M. et al. *Allosteric interaction between the amino terminal domain and the ligand binding domain of NR2A // Nature Neurosci.*, 2001, v.4, p.894-901.
247. Zimmermann H. *Extracellular purine metabolism // Drug. Dev. Res.*, 1996, v.39, p.337-352.
248. Zollikafer C., Wehner R., Fukushi T. *Optical scaling in conspecific Cataglyphis ants // J. Exp. Biol.*, 1995, 198: 1637-1646.

Глава II О РЕФЛЕКСАХ

Монография известного физиолога П.К.Анохина «Биология и нейрофизиология условного рефлекса», удостоенная Государственной премии СССР в области науки и техники, посвящена открытию И.П.Павлова – условнорефлекторная деятельность человека и животных.

П.К.Анохин в предисловии к своей монографии отмечает, что: –«Прежде всего я остановлюсь на биологических корнях самого условного рефлекса и попытаюсь доказать, что он является биологическим отражением универсальных законов, поддерживающих пространственно-временную структуру материального мира». Далее автор отмечает, что совсем отсутствуют исследования биологических корней условного рефлекса, т.е. первых признаков появления в процессе эволюции жизни на Земле тех характерных черт приспособления, которые свойственны условному рефлексу в его наиболее выраженной форме в низших и высших животных. Сейчас ни у кого не возникает сомнения в том, что в процессе развития, первичное живое вещество могло «отстоять» право на существование только через приспособления своей организации, которые позволяли этим примитивным существам избежать вредных воздействий, не совместимых с жизнью.

Таким образом, возникает ряд вопросов. К каким внешним факторам должны были приспособиться первичные живые существа в древние эпохи развития нашей планеты? С помощью, каких доступных для них механизмов и процессов они смогли отразить вредные воздействия на них и выжить? И не зародились ли здесь, на первых этапах жизни те характерные признаки приспособления, которые приобрели столь решающее значение в условном рефлексе? Автор отмечает, что совершенно очевидно, чтобы ответить на эти вопросы, мы должны с максимально возможной глубиной охарактеризовать условный рефлекс как специфическую форму приспособленческих реакций организма.

Мы должны вычленить именно те его параметры, которые являются наиболее специфическими для условного рефлекса. Вычленение такого параметра в свою очередь поможет проследить, как далеко и в каком виде этот параметр приспособления уходит вглубь веков, иначе говоря, для какой живой организации он впервые стал полезным именно как параметр приспособления. Из такой постановки вопроса вытекает одно очень важное обстоятельство: мы отнюдь не должны считаться с тем, что с помощью какого субстрата осуществляется этот параметр приспособления, и какая сложность аппаратов организма обеспечивает эту форму приспособления [Анохин, 1968, стр.11]. Короче говоря, для нас решающим моментом должна стать именно форма приспособления, ее тесная связь с определенной чертой внешнего неорганического мира. Например, сила тяжести как фундаментальный физический фактор, существовавший до появления жизни на Земле, обусловила приспособление к себе абсолютно у всех животных независимо от их организации и принадлежности к той или другой зоологической группе. Таким образом, «тяжесть» выступает здесь как начальный параметр внешнего неорганического мира, весьма существенный для развития полноценных каких-либо параметров подобного типа также и в случае развития условнорефлекторной реакции? Отразил ли, условный рефлекс, в своих приспособительных особенностях какой-то специфический фактор внешнего неорганического мира. Автор считает, что на все эти вопросы сможем ответить только после того, как произвести анализ всех тех приспособительных черт условного рефлекса,

которые дают возможность выделить его в самостоятельную группу реакций организма.

Чтобы ответить на вопрос о ведущем или решающем признаке условного рефлекса как специфического приспособительного акта, надо, прежде всего, разобрать те его характеристики, которые были впервые сформированы самим И.П.Павловым. Желая охарактеризовать открытую им новую для физиологии реакцию, он, прежде всего, обратил внимание на то, что эта реакция вырабатывается заново, что ее не было раньше в функциональной организации мозга данного животного. Он обратил также внимание на то, что эта реакция проявляется только при особой совокупности условий, сохранение которых обязательно для выработки, открытой им реакции, названной поэтому условной. Именно по этому признаку выработанности, или приобретенности, в индивидуальной жизни животного и было произведено отграничение условного рефлекса от другой формы приспособительных реакций – от врожденной деятельности, названной соответственно безусловным рефлексом.

Таким образом, рассуждая строго логически, мы можем отметить, что основным критерием для выявления условной реакции в особую категорию послужили в данном случае отсутствие врожденности и приобретенности этой реакции. Как можно видеть, введение критерия приобретенности в самой основе своей имеет предпосылку, что врожденные, или безусловные рефлексы не вырабатываются в данной индивидуальной жизни, а даны, так сказать, в готовой, точно сконструированной форме. Несомненно, это существенный признак условного рефлекса, ибо он характеризует принципиальную особенность в приспособительном поведении животного по отношению к экстренно сложившимся ситуациям. Автор отмечает, что понятие приобретенность неизбежно предполагает, что другая форма поведения – безусловный рефлекс – не приобретается. Однако, понятие приобретенность должно иметь два значения. Одна из них относится к приобретению условных связей в индивидуальной жизни животного, а другое – к таким реакциям, которые стандартно проявляются на основе «приобретенных» в филогенезе нервных структурно-физиологических организаций, точно отражающих соответствующие экологические факторы.

Второй существенный признак условного рефлекса – и з м е н ч и в о с т ь приобретенной нервной связи. Последняя, постепенно теряется, как только становится неадекватной для вновь сложившихся условий существования, т.е. когда исчез основной подкрепляющий фактор в виде безусловного рефлекса.

Это свойство условного рефлекса не столь характерно и исключительно, как приобретаемость, поскольку и безусловные рефлексы обладают достаточно широкой степенью изменчивости. Например, пищевой условный рефлекс исчезает, как только пищевая возбудимость снижается в результате кормления. Снижение возбудимости происходит отнюдь не потому, что «голодная кровь» как первичный возбудитель пищевого центра изменила свой состав. Повседневный опыт человека убеждает нас, что для такого насыщения достаточно определенной суммы рецепторных раздражений от языка, пищевода, желудка. Следовательно, по этим чисто нервным признакам мы должны признать наличие широкой изменчивости и у безусловного рефлекса, хотя количественно она и не такая, как в случае условного рефлекса. Иначе говоря, изменчивость является относительным, но не абсолютным характерным признаком условного рефлекса в смысле известных нам качеств приспособительной деятельности центральной нервной системы.

Третьим характерным и динамическим признаком условного рефлекса является его

сигнальный характер. Он развивается как «предупредительная» по выражению И.П.Павлова, деятельность, т.е. деятельность, превосходящая ход последовательно развертывающихся внешних событий.

В самом деле, слюна, выделяющаяся в ответ на звонок, как условный раздражитель, появляется совсем не для того, чтобы «переварить» звонок. Она «предупредительно» подготавливает условия для переваривания хлеба, который, однако, появится только еще в будущем. Именно на основе этого характерного и динамического признака И.П.Павлов сформировал «принцип сигнализации» как основной принцип, регулирующий приспособительное значение условного рефлекса [Павлов, 1903].

Если сопоставить два наиболее характерных признака условного рефлекса – «приобретаемость» и «сигнальность», то легко видеть, что в приспособительном смысле первый признак целиком соподчинен со вторым. В самом деле, индивидуально приобретается не вообще какая-либо нервная деятельность, а м е х а н и з м , позволяющий превосходить ход будущих событий в целях наилучшего приспособления к окружающей среде. Автор далее отмечает, что сигнальность является наиболее характерным и наиболее адаптивным признаком условного рефлекса. Но что такое сигнализация по своей сути? Мы знаем, что сигнализировать – значит предупредить о чем-то предстоящем. Именно в этом смысле формулировал принцип сигнализации сам И.П.Павлов.

Но, поскольку сигнал может относиться только к последовательному развертыванию внешних явлений, мы должны подчеркнуть его принципиальное отношение к временным соотношениям явлений внешнего мира. Параметр времени – вот тот внешний фактор, на основе которого и по поводу которого смогла исторически возникнуть условнорефлекторная деятельность. Автор отмечает, что это обстоятельство ставит перед нами новую для физиологии задачу: раскрыть и характеризовать все те вариации временных соотношений, которые являются неотъемлемым признаком неорганического мира, предшествовавшим в истории нашей Планеты возникновению жизни [Анохин, 1968, стр.14].

Далее автор отметил, что необходимо ответить на вопросы: в каких формах время – как универсальный фактор мира могло оказать влияние на развитие живой материи? Наиболее важным во временных соотношениях живой и неживой природы является то, что основные формы движения материи в рамках пространственно-временных факторов существовали и в неорганической природе, задолго до первых живых существ на Земном шаре. Это, конечно, важный фактор. Он сам по себе делает очевидным, что живая материя, «вписавшись» в уже готовую пространственно-временную систему мира, не могла не отразить на себе ее свойства, ее архитектуру, если только эти свойства имели отношение к основному признаку самой живой материи – выживаемости. Для живых существ с момента их формирования в процессе эволюции весь внешний неорганический мир со всеми его многообразными воздействиями стал «взвешиваться» только на весах прогрессивной эволюции, только в сопоставлении с конечным эффектом этих воздействий.

Появилось активное отношение к внешним неорганическим факторам и неизбежно последовавшее за ним разделение всех факторов на две большие и противоположные категории – вредных для жизни и способствующих ее сохранению. И все разнообразные формы движения материи в рамках временной структуры мира стали распределяться первичными живыми существами по реципрокной схеме, а живая материя начала отражать

и закреплять в своей структуре эти две универсальные закономерности.

Из всего сказанного выше следует, что мы, прежде всего, должны установить, с какими конкретными временными параметрами движения материи, уже существовавшими в неорганическом мире нашей Планеты, столкнулась первичная и примитивная жизнь. Иначе говоря, мы должны дать точную оценку временной структуре мира, т.е. тем разновидностям пространственно-временных движений материи, которые могут стать факторами, формирующими приспособительные реакции живой материи. Далее автор отмечает, что это ставит нас перед необходимостью вычленил те особенные черты временной структуры материального мира, которые явились своего рода «категорическим императивом» для развития жизни на Земле. И здесь мы видим, что при любой попытке конкретизировать пространственно-временную структуру материального мира мы неизбежно встречаемся с последовательным перемещением тел в пространстве, с последовательными воздействиями одного тела на другое, с последовательным развитием фаз движения и преобразования материи («пространственно-временный континуум» по Эйнштейну, 1966).

Автор, резюмируя, приходит к такому заключению, что наиболее существенной чертой пространственно-временной структуры мира, определяющей временное отношение первичных организмов к внешнему неорганическому миру, на эти организмы независимо от интервала воздействий и от качества их энергии. Тем самым мы вычленили в временной параметр отношений организма к неорганическому миру как в какой-то степени самостоятельный фактор в смысле значения его для приспособительных превращений.

Однако следует отметить, что такие временные параметры, как неповторимость, длительность, устойчивость, изменчивость и т.д., стали приобретать специальное значение при взаимодействии с живой природой. Таким новым качеством для этих временных параметров стала существенность или несущественность для поддержания и закрепления жизненного процесса.

Несомненно, уже на самых первых этапах организации живого вещества, может быть, еще на стадии первичных коацерватов, изменения внешних материальных условий «классифицировались» зачатками живого вещества как «вредные» и «полезные» именно по критерию их «существенности» для стабилизации многомолекулярных систем. Таковую форму отношения первичных форм живой материи к внешним воздействиям особенно полно характеризует А.И.Опарин (1957).

П.К.Анохин [1968] считает, что основой развития жизни и ее отношения к внешнему неорганическому миру были повторяющиеся воздействия этого внешнего мира на организм. Именно такие воздействия, как результат изначальных свойств пространственно-временной структуры неорганического мира, обусловили собой всю анатомическую организацию и приспособительную функцию первичных живых существ. В этом отношении организация живых существ представляет собой в подлинном смысле слова отражение пространственно-временных параметров и конкретной среды обитания. Естественно, что относительное постоянство пространственно-временных соотношений организма с внешним миром может быть рассмотрено в качестве вариаций повторяющегося соотношения и имеет место между продолжительностью жизненного цикла организма и длительностью внешнего воздействия. Автор далее отмечает, что проделанный выше анализ приводит нас к выводу, что именно эта форма временных соотношений –

повторяющаяся последовательность воздействия – представляет собой универсальную форму связи уже сложившихся и индивидуализировавшихся живых существ с окружающей средой. Именно повторяемость последовательно развивающихся внешних воздействий, существенных в том или другом отношении для жизни организма, смогла создавать непрерывную или последовательную цепь химических реакций в протоплазме организма. На этой основе в эволюции жизни на Земле произошло одно весьма значительное событие, которое в дальнейшем на многие миллионы лет определило ведущий признак приспособительных реакций организма. Она вытекает из основных свойств первых живых существ как открытых образований с молекулярным составом протоплазмы. Естественно поэтому, что если во внешнем мире последовательно развивается несколько последовательных событий (например, сезонные ритмы, смены температуры, течение в океанах), то организм должен отразить каждое из них в специфических химических перестройках своей протоплазмы, если только события достигают известного порога действия. Специфические химические перестройки могут иметь своеобразие в зависимости от физических свойств каждого неорганического фактора, входившего в длинный последовательный ряд таких факторов [стр.21].

П.К.Анохин [1968] отмечает, что между последовательными воздействиями внешнего мира и реакциями на них со стороны живого вещества существовала, с точки зрения временных параметров, одна принципиальная разница. Внешние воздействия на организм могли совершаться в самых разнообразных временных интервалах и происходить на самых различных источниках: их объединял лишь принцип последовательности. Вместе с тем все эти воздействия конвергировали к одной и той же протоплазме живого существа, вызывали различные по качеству химические реакции, разыгрывающиеся в пределах одного и того же протоплазматического образования. Здесь создавались все условия для формирования одного из решающих процессов живого вещества, который определил пути дальнейшего развития животного мира и форму его приспособительных реакций по отношению к внешней среде. Внешние факторы могли воздействовать на организм в непрерывной последовательности на протяжении суток и, следовательно, различного рода химические реакции в живых организмах, соответствовавшие каждому из этих воздействий, также развивались на протяжении суток. Но именно, то обстоятельство, что отдельные химические реакции последовательно разыгрывались в небольшом, но весьма комплексном многомолекулярном образовании, привело к теснейшим взаимодействиям этих реакций, к образованию непрерывных и взаимозависимых цепей реактивных изменений. Следовательно, одни и те же свойства первичных живых образований – многомолекулярность, каталитическое ускорение реакции и возможности для отражения внешних воздействий – обеспечили и прогрессивное развитие живых существ, и отражение ими в химических перестройках своей протоплазмы последовательно повторяющихся воздействий внешнего мира. В результате этих совершенно реальных взаимодействий уже на самой ранней стадии сложилась одна универсальная закономерность в приспособлении организма к внешним условиям, которая в дальнейшем бурно развивалась на протяжении всей эволюции живого мира, а именно в высшей степени быстрое отражение (в цепных химических реакциях) медленно разворачивающихся событий внешнего мира. Автор далее отмечает, что систематически повторяющиеся внешние воздействия на организм на протяжении многих лет имеет существенное положительное значение для его обменных процессов, устанавливая более совершенные цепи химических реакций, т.е.

помогая стабилизации жизненного процесса. Тогда в результате длительного и многократного воспроизведения в протоплазме живого существа определенного ряда химических реакций между отдельными звеньями устанавливается органическая связь.

Все эти условия, создавшиеся уже на самых ранних этапах эволюции живой материи, привели к тому, что протоплазма получила возможность отражать в микроинтервалах времени своих химических реакций те последовательности событий внешнего мира, которые по самой своей природе могут разворачиваться, наоборот, только в макроинтервалах времени. Так постепенно развивалась способность первичных организмов отражать внешний неорганический мир не пассивно, а активно, с опережением в своей протоплазме последовательно и повторно разворачивающихся явлений внешнего мира [стр.23], которые по самой своей природе могут разворачиваться, наоборот, только в м а к р о и н т е р в а л е времени.

П.К.Анохин [1968] отмечает, что едва ли следует удивляться, что вся эта функция организма, представляющая ему широчайшие возможности приспособления и прогресса, стала быстро специализироваться в особом субстрате, основной функцией которого было быстрое химическое сцепление всех одновременно и последовательно развивающихся химических реакций. Таким субстратом и стала нервная система.

С этой точки зрения первичное нервное вещество и вообще центральную нервную систему можно рассматривать как субстрат высокой специализации, который развивался как аппарат максимального и быстрейшего опережения последовательных и повторных явлений внешнего мира [Анохин, 1956]. Далее автор отмечает, что у мозга как специализированного в этом направлении органа, нет границ для такого опережающего отражения действительности. Он обладает возможностью отражать в микроинтервалах времени, хотя отражаемая цепь событий может занимать целые годы. Я должен заметить, что когда сопоставляют высокоспециализированную форму опережающего отражения внешнего мира, какая представлена условным рефлексом у высших животных с опережающим отражением у примитивных живых существ, то отнюдь не снимают качественной разницы между тем и другим явлением. Но всякое сопоставление многих феноменов и их классификация неизбежно требуют ведущего критерия.

Естественно, мы должны поставить перед собой вопрос, какой признак условного рефлекса является наиболее для него характерным, придающим ему то, чем он есть? Из всех возможных его качеств признак «предупредительности», или «сигнализации» о предстоящих, т.е. будущих, событиях внешнего мира, является наиболее решающим его качеством. Ни изменчивость, ни приобретенность и т.д. не могут сравниться по значению с этим его биологическим качеством.

Именно потому, что животные имеют возможность подготовиться по сигналу к еще только предстоящим звеньям последовательно развивающихся событий. Это стало узловым пунктом прогрессивной эволюции и открытием нашего учителя И.П.Павлова. Но если этот основной признак (параметр) разбираемых примеров является древнейшим, то, следовательно, по нему вполне можно сопоставлять приспособительные возможности низших и высших животных. Естественно, что структурные и количественные усложнения самих аппаратов, обеспечивающих более обширные сигнализации, привели к дальнейшим качественным изменениям в поведении животных. Однако сигнальность как универсальный параметр приспособления к внешнему миру не терял от этого своего принципиального значения.

Следовательно, условный рефлекс высших животных, оцениваемый по параметру сигнальности, есть только частный случай «предупредительной деятельности», по И.П.Павлову, высокоспециализированных форм опережающего отражения действительности, т.е. приспособления к будущим, но еще не наступившим событиям [Анохин, 1949].

Далее автор отмечает, что в свете разнообразных, выше исторических закономерностей формирования биологических основ условнорефлекторной деятельности становится очевидной вся искусственность ряда вопросов, относящихся к рефлексу. Когда в эволюции появился условный рефлекс? Есть ли «условный рефлекс» у простейших и растений? Может ли врожденная деятельность быть сигнальной и т.д.? С изложенной выше точки зрения, универсальным принципом всех форм (!) приспособления живого к условиям окружающего мира является опережающее отражение последовательно и повторно развивающихся событий внешнего мира, «предупредительное» приспособление к предстоящим изменениям внешних условий или в широком смысле формирование подготовительных изменений для будущих событий. Как мы видим, этот принцип имеет силу уже с первых этапов формирования живой материи. Следовательно, вопрос может быть только о форме и о конкретных аппаратах, в каких этот принцип опережающего отражения внешнего мира представлен на данном уровне развития. У одноклеточных он представлен в форме цепей химических преобразований протоплазмы, опережающих развитие последовательного ряда внешних событий. У высших животных он проявляется в форме участия специализированных нервных аппаратов, дающих огромный выигрыш в охвате внешнего мира и в скорости опережения. Однако во всех случаях формы опережающего отражения имеют одну и ту же решающую характерную черту – сигнальность. Для животных же, имеющих нервную систему, это и будет условный рефлекс. П.К.Анохин [1968, стр.28].

Во второй главе «Природа безусловного рефлекса» отмечает, что фундаментальная черта в характеристике условного рефлекса и в его структуре состоит в противопоставлении его безусловному рефлексу, который служит непрременной основой образования условной связи.

Как известно, под безусловными рефлексами И.П.Павлов понимал такие рефлексы, которые, прежде всего, являются врожденными, т.е. к моменту рождения имеют готовую структурную основу и обнаруживаются, безусловно, как только внесен соответствующий, т.е. адекватный для этого рефлекса стимул. Следовательно, решающим признаком безусловного рефлекса была признана его врожденность. Далее, автор отмечает, что любая структура организма и любая форма реакции, сколь бы простой она ни была, должна была пройти такой исторический путь развития, на котором внешние факторы стереотипно повторяли свое действие на протоплазму организма на протяжении тысячи миллионов лет. Некоторые из этих физических факторов внешнего мира едва ли изменили характер своего воздействия с первых дней зарождения жизни и по наше время, такие как свет, температура, притяжения к центру земли, суточная и сезонная периодика и т.д. Другие, наоборот, возникли вновь и имели хотя и длительное, но временное действие на организм, возникшее в связи с изменением условий жизни (снабжение кислородом, атмосферное давление, специфическое действие водной среды и т.д.).

Автор далее отмечает, что, зная из предыдущего, какие условия способствовали их появлению, мы можем сказать, что «предупредительность», или «сигнальность» не могут

быть решающим критерием для разграничения обеих деятельностей. Мы видели, что уже на первых этапах развития жизни создается *о п е р е ж а ю щ и й* приспособительный характер формирования любых структур организма. Этот факт делает невозможным взять сигнальность в качестве отличительного признака именно условного рефлекса, поскольку любая врожденная деятельность уже обладает чертами приспособления организма к предстоящим этапам последовательно развивающихся событий внешнего мира. Автор считает, что единственным критерием для сравнительного исследования можно взять самый факт *в р о ж д е н н о с т и* и *п р и о б р е т е н н о с т и* сигнальных взаимодействий организма с внешним миром. Мы должны поставить акцент на том, чем именно «врожденная» сигнальность отличается от «приобретенной» сигнальности и на основе каких закономерностей между ними строятся рабочие взаимодействия. Мы должны, прежде всего, понять, по каким путям складывается безусловный рефлекс как врожденная деятельность в период эмбрионального развития и в силу каких его свойств он, будучи сам «выработанным» на протяжении всей истории развития животного мира, становится основой для приобретения новых ассоциаций? [Анохин, 1968, стр.35]

В качестве безусловных рефлексов, на основе которых вырабатывают новые условные связи, обычно берут пищевой и оборонительный безусловные рефлексы. В первом случае индифферентный внешний раздражитель любой сенсорной модальности сочетают несколько раз с подкреплением едой в виде сухарного или мясо-сухарного порошка. В практике Павловской лаборатории наиболее принятым пищевым подкреплением служит именно мясо-сухарный порошок. Как было хорошо изучено в прежних работах лаборатории И.П.Павлова по пищеварению, именно порошок обладает наиболее энергичным слюногонным действием, что делает его удобным средством для получения демонстративных по количеству капель условного слюнного рефлекса.

Вторым безусловным рефлексом, который часто употребляется в практике выработки условных поведенческих реакций, но реже в практике Павловской лаборатории, служит *о б о р о н и т е л ь н ы й* рефлекс, точнее, реакция избегания болевого раздражения. Оба эти безусловные рефлексы фактически представляют собой весьма развитые безусловные деятельности с включением огромного количества аппаратов и механизмов, последовательно развертывающихся до полного осуществления приспособительного эффекта. Например, поедание мясо-сухарного порошка может включать в себя облизывание, пережевывание, и т.д., которые сами по своей физиологической сути являются самостоятельными врожденными и в какой-то степени приобретенными рефлексам.

Вся совокупность одновременно и последовательно развивающихся рефлексов в целом заканчивается принятием пищи.

Безусловные рефлексы пищевого и оборонительного типа не единственные как подкрепляющая основа в практике выработки условных рефлексов. Принципиально любой рефлекс может быть использован в качестве подкрепляющего фактора. В практике употребляют «мигательный рефлекс» с обдуванием роговицы воздухом как безусловным раздражителем, коленный рефлекс и многие другие [Анохин, 1968, стр.36].

П.К.Анохин [1968] отмечает, что поскольку основные положения об условном рефлексе выросли на пищевом подкреплении, лучше всего разобрать афферентную структуру именно *п и щ е в о г о* безусловного раздражения. Анализ его афферентной структуры необходим еще и потому что именно он принимается всеми как фактор

подкрепляющий, т.е. завершающий последовательный ряд явлений, факторов. Какие же черты безусловного раздражения обладают столь решающей силой в процессе образования временной связи? Автор отмечает, что совершенно естественно думать, что составные компоненты для такого решающего влияния безусловного раздражения могут доставить только те афферентные образования, которые раздражаются пищевым веществом. Как известно из последних систематических исследований, чувствительные образования языка, главным образом участвующие в координации безусловного раздражителя, представлены несколькими родами отдельных рецепторов [Pfaffman, 1961]. Их свойства изучались с помощью тонких электрофизиологических методов, включая разряды отдельных рецепторных элементов, а также отдельных нервных элементов на пути: рецептор-продолговатый мозг – таламус [Landgren, 1961]. Далее автор отмечает, что нет нужды брать все результаты этих исследований: нам необходимо кратко рассматривать только те итоги, которые позволяют ближе подойти к интересующей нас в данный момент проблеме – к афферентной структуре безусловного рефлекса.

Прежде всего, надо отметить, что все авторы согласны в нескольких важных положениях. Во-первых, установлена довольно широкая шкала химических чувствительностей, которые целиком охватывают химические на язык из внешнего мира.

Второе положение состоит в том, что имеются рецепторы с различными диапазонами химической чувствительности. Так, например, есть рецепторы, которые отвечают нервными разрядами на несколько химических агентов (NaCl, сахар и др.). Но имеются и рецепторы, отвечающие только на определенные химические агенты, например, на NaCl, причем чем выше концентрация раздражителя, тем больше разрядов. Другое весьма важное положение вытекает из экспериментов Pfaffman [1960]. Им проведено сравнение электрофизиологических эффектов от раздражения химического рецептора языка на различных этапах распространения импульсов в центральную нервную систему: n.lingualis – m.oblongata – thalamus.

К.В.Судаков [1963] считает, что все виды биологического качества приспособительного поведения формируются системой «ретикулярная формация+ гипоталамус». Именно здесь находятся те нервные образования, которые дают потоки восходящих возбуждений в коре головного мозга и особенно к ее лобным отделам в состоянии голода.

Большинство экспериментов с очевидностью говорит о том, что для полноценного адаптивного пищевого поведения животного совершенно необходимо наличие рецепторов языка. Однако рецепторы языка сами по себе не являются решающими в формировании центральной системы возбуждений. Они играют лишь роль своеобразных селективных триггеров, которые в ы б и р а ю т из внешнего мира соответствующий стимул, в то время как окончательная форма поведения зависит от той ситуации, которая имеется во внутренней среде организма в мысли наличия или отсутствия соответствующих веществ. Окончательная форма поведенческого акта или избирательного пищевого поведения (motivation) связана с этой внутренней средой организма или, образно выражаясь, с его «нуждой» на данный момент [Richter, Wilkins, 1940].

П.К.Анохин [1968] отмечает, что нас в данный момент интересует нейрофизиологическая основа подкрепляющего действия безусловного раздражителя. Здесь, прежде всего, обращает на себя внимание, следующее важное свойство безусловного подкрепления. Обычно упускается из виду одно весьма важное обстоятельство, а именно:

пища в экспериментах с условными рефлексами действует только как сенсорный фактор, а ее реальное использование в обменных процессах организма отделено от момента ее приема значительным интервалом.

Далее автор отмечает, что мы здесь имеем дело с поразительным явлением: пища благодаря только своим сенсорным качествам, может стать подкрепляющим фактором. Далее отмечает, что отсюда и вытекает важность изучения механизма и состава афферентных возбуждений, возникающих от приема, а также их судьбы в центральной нервной системе. Несомненно, однако, то, что момент приема определенного сорта пищи, и использование ее через несколько часов в метаболизме организма связаны с непрерывной цепью процессов, раздражений и изменений на всем протяжении пищеварительного тракта. Следовательно, здесь опять перед нами во всю ширь ставится вопрос о последовательном воздействии внешних факторов на организм.

Автор отмечает, что в натуральных условиях никогда не бывает такой ситуации, чтобы пища начала свое действие на организм с рецепторов языка. Механика питания такова, что организм непременно или видит пищу, или ощущает его тактильными рецепторами своих конечностей или чувствует ее запах и т.д. Такая же цепь непрерывных последовательных воздействий продолжается и дальше. В естественных условиях питания никогда еще не было случая, чтобы пища подействовала на рецепторы желудка, чем на рецепторы пищевода, и т.д. Таким образом, раздражение рецепторов языка непрерывной цепью афферентных процессов связано с последним этапом – с тканевым обменом веществ, завершающим эту цепь последовательных превращений.

С точки зрения тех теоретических соображений, которые были развиты в первой главе монографии [Анохин, 1968], можно сказать, что в таком последовательно развивающемся ряду явлений каждый предыдущий член ряда может стать сигналом последующего, поскольку такая последовательность неизменно повторяется у данного животного и человека на протяжении всей его жизни. Лучшим и демонстративным примером сигнальных взаимодействий в пределах большого ряда процессов является отделение «запального желудочного сока» при пережевывании пищи во рту [Павлов, 1947 а]. Автор отмечает, что разбираемая ими в данный момент проблема важна, однако, следует подчеркнуть, что с точки зрения целого организма истинным безусловным, т.е. истинным подкреплением, является использование принятого вещества в тканевом обмене, ибо здесь производится окончательная апробация приемлемости или неприемлемости данного пищевого вещества для жизненного процесса.

Автор ставит вопрос: Но почему, же тогда момент действия пищи на рецепторы языка обладает такой подкрепляющей силой? Почему он становится столь полноценным и всеобъемлющим представителем тканевых интересов?

Ответы на эти вопросы лежат в области филогенетических закономерностей развития организма и их отношения к внешнему миру. Возможно, этот ответ заключается и связан с приспособительной возможностью организма, которая может себя проявлять как элемент – «структурного следа адаптации», т.е. в виде филогенетической памяти [Аскеров, 1991].

Действительно, рецепторы языка – первая инстанция встречи организма с пищевым веществом. Инстанция, на которой еще возможно её возвращение во внешнюю среду, если она несъедобна или вредна для организма. Именно в силу этих особенностей ротовой полости как начального и апробирующего этапа всего пищеварительного

процесса, она приобретает столь решающую роль в пищевых отношениях животного к внешнему миру. Рецепторы языка и рождаемое ими в мозгу субъективное ощущение данного сорта пищи в процессе эволюции стали адекватными информаторами об истинных нуждах тканевого обмена и о приемлемости для организма того или иного вещества. Вместе с тем каждое воздействие безусловного пищевого раздражителя на вкусовые рецепторы в дальнейшем должно быть непременно подкреплено необходимыми для организма тканевыми обменными процессами.

Таким образом, с точки зрения непрерывного ряда пищевых превращений, само безусловное раздражение может стать сигнальным раздражителем для будущих тканевых превращений. В самом процессе можно видеть отражение той общей для всех живых существ закономерности, которая сложилась в процессе эволюции на основе неизменной последовательности событий и их частой повторяемости.

Автор считал, что все приведенные выше соображения делают особенно важным изучение состава безусловного раздражителя и его центрального действия. Только зная тонкие механизмы действия безусловного раздражителя, мы сможем понять и его подкрепляющую роль в условнорефлекторной деятельности и его отношение к глубинным обменным процессам целого организма.

В лаборатории П.К.Анохина с И.П.Лаптевым [1941] были предприняты систематические исследования рецепторов языка с точки зрения разнообразия той информации, которую они посылают в центральную нервную систему. Исключая поочередно действие различных параметров пищевого раздражения, он смог показать, что, по крайней мере, три типа рецепторных образований должны быть сопоставлены с точки зрения действия их на центральную нервную систему. Прежде всего, должны быть выделены тактильные рецепторы. Они первые дают разряды, которые регистрируются после небольшого латентного периода. Эти разряды имеют большой вольтаж, малую длительность и быстрое распространение по волокнам язычного нерва. Поскольку в условиях эксперимента они всегда были первыми, при любом химическом составе капли, падающей на поверхность языка, можно думать, что тактильные рецепторы дают информацию о моменте соприкосновения, консистенции и форме пищевого вещества независимо от его химических свойств.

Вторыми по латентному периоду возникновения являются температурные импульсы, которые информируют центральную нервную систему о степени нагретости данного пищевого вещества. Они также имеют большой вольтаж и большую скорость распространения. Позднее всех описанных выше разрядов возникают медленно распространяющиеся импульсы с невысокой амплитудой. Они имеют непрерывные разряды на большом отрезке времени и, судя по характеру, относятся к импульсам, возникающим в хеморецепторных образованиях языка [Лаптев, 1949]. Автор далее отмечает, что при изучении последовательного вхождения тактильных и температурных импульсаций в центральную нервную систему трудно определить какую-либо специфику этих разрядов в зависимости от химического качества, приложенного к языку вещества. Однако они сильно изменяются по частоте и длительности в зависимости от концентрации действующего раствора. Если нивелировать все трудности технического характера именно с нанесением раздражающего вещества, то в общей сложности дисперсия во времени тактильных, температурных и химических импульсов занимает до 0,1 секунды, а в некоторых опытах – до 0,2 секунды. Авторы считают, что наиболее важным моментом в

данном исследовании является тот факт, что импульсы, вызванные различными параметрами безусловного раздражителя, возникают с различным латентным периодом и имеют различную скорость распространения в сторону центральной нервной системы. Совершенно очевидно, что благодаря таким соотношениям по времени они приходят в центральную нервную систему, так сказать, «вдогонку» один за другим. Такая временная дисперсия импульсов приводит к тому, что центральная нервная система получает последовательную информацию о решающих свойствах подействовавшей на язык пищи.

П.К.Анохин [1968] отмечает тот факт, что импульсы от различных рецепторов языка приходят в центральную нервную систему последовательно, с интервалом между тактильными и химическими импульсами, например, 0,1 секунды, и это открывает еще и другие возможности комплексной информации о безусловном раздражителе. Благодаря разрыву во времени здесь опять создаются условия постоянно повторяющейся последовательности стимулов: тактильный → температурный → химический. При соответствующих условиях тактильная импульсация может стать сигналом еще предстоящей химической стимуляции рецепторов языка, точно так же как звук становится сигналом предстоящего света. Авторам о возможности таких сигнальных соотношений в пределах отдельных параметров единого безусловного раздражителя, конечно, очень интересно было бы проверить в специальном эксперименте. Необходимо было подобрать такие условия, при которых можно было бы проверить тактильный компонент в двух ситуациях: когда он индифферентный и когда он уже стал сигналом. Наиболее подходящим случаем для такой проверки является новорожденный ребенок, когда его еще ни разу не кормили, следовательно, у него тактильная импульсация не смогла еще стать сигнальной, поскольку не было еще и химического компонента безусловного раздражителя. Таким образом, в этом периоде можно было выявить в чистом виде физиологическую роль описанной выше последовательности действия различных свойств безусловного раздражителя.

По условиям опыта они должны были внезапно сменять молоко на какую-либо другую жидкость, вполне нейтральную и безвредную для новорожденного. Необходимо было сконструировать специальный прибор, который бы давал возможность производить такую смену. Сотрудница лаборатории К.В.Шулейкина сконструировала подобный прибор и провела исследования, которые дали отчетливый ответ на поставленный выше вопрос.

Порядок наблюдения был таков. Новорожденному, еще не имевшему опыта сосания, давали молока, которое затем внезапно подменяли 2% раствором аскорбиновой кислоты. Одновременно регистрировали сосательные движения. Почти во всех случаях аскорбиновая кислота вызывала торможение сосательных движений и выплевывания жидкости и у тех же новорожденных молоко вызывало положительную реакцию сосания [Шулейкина, 1959, 1965].

Естественно, возник вопрос: с помощью, каких рецепторных образований аскорбиновая кислота была воспринята как отвергаемое вещество и так строго отдифференцирована от молока?

Тактильные и температурные рецепторы были поставлены в одинаковые условия, поскольку механические свойства обеих жидкостей почти одинаковы, а температура была специально установлена на одном и том же уровне. Совершенно очевидно, что дифференцирующим фактором в данном наблюдении могли быть только специфические

особенности именно химического параметра обеих жидкостей – молока и аскорбиновой кислоты. Автор отмечает, что я не вижу сейчас других возможностей для объяснения первичного выбрасывания несъедобной жидкости.

Подтверждением этой точки зрения являются данные Jensen, полученные также при наблюдениях над новорожденными детьми. Прибавляя в молоко в нарастающих количествах поваренной соли (от 0,225 до 0,3%), ребенок немедленно «выплевывает» молоко как отвергаемую жидкость [Jensen, 1932].

Таким образом, возвращаясь к нашим наблюдениям, можно сказать, что у только что родившегося ребенка, еще не имевшего опыта сосания, единственным критерием для различения безусловных раздражителей являются химические параметры раздражения. Следовательно, новорожденный имеет весьма точно организованный уже в эмбриогенезе центральный аппарат дифференциации оценки приходящих от языка афферентных сигнализаций. Работу этого аппарата надо представить себе следующим образом. Несовпадение периферических химических импульсаций с какой-то врожденной синаптической организацией на уровне гипоталамуса и ретикулярной формации дает преимущество не глотательному комплексу эффективных аппаратов, а обратному комплексу – выбрасыванию вещества.

В дальнейшем авторы изменили методику наблюдений. Они вместо новорожденного ребенка взяли в возрасте 8-10 дней, т.е. ребенка, который уже имел довольно богатый опыт сосания, и провели замену уже знакомого для него молока на ту же самую аскорбиновую кислоту. При такой постановке исследования получен совершенно другой результат. Теперь уже ребенок не выбрасывал аскорбиновую кислоту сразу же, а проделывал ряд сосательных движений и только после длительного сосания кислоты производил отвергающие движения и прекращал сосание.

Почему произошло такое изменение в поведении ребенка? Авторы объясняют это тем, что опыт сосания на протяжении 10 первых дней после рождения радикально изменил удельное значение параметров безусловного раздражителя. Первые сосательные движения сразу же после рождения приводят к раздражению языка, конечно, всеми свойствами принимаемого вещества – тактильными, температурными и химическими. Однако, как видно, решающим параметром, который определяет характер эффекторного комплекса (проглатывание или выплевывание), могут быть лишь химические свойства вещества. Другое дело, когда новорожденный ребенок имел опыт сосания и проглатывания молока на протяжении нескольких дней. В результате такого опыта параметры раздражения, действующие с меньшим латентным периодом и с большей скоростью распространения (тактильный) и являющиеся обязательными и неизменными предшественниками химического действия, берут на себя сигнальную роль по отношению к центральным аппаратам сосательного акта. Именно поэтому, с нашей точки зрения, после десятидневного опыта сосания достаточно только одного прикосновения к языку аскорбиновой кислоты, чтобы аппарат сосания включился немедленно. Только после нескольких таких движений, когда химическое действие станет достаточно отчетливым, происходит уже решающее действие химического качества вещества с последующим формированием в центрах адекватной отвергающей реакции. Автор отмечает, что опыт сосания всего лишь на протяжении 8 дней полностью изменил значение отдельных параметров безусловного раздражения, перенеся сигнальную роль к тактильному раздражению, который на протяжении 8 дней, естественно, неизменно предшествовал

химическому раздражителю.

Автор дальше отмечает, что именно этим можно объяснить различие реакций новорожденного ребенка на то же самое отвергаемое вещество в первые часы после рождения и на восьмой день жизни. В первые часы его жизни реакция более правильно отражает приспособительные отражения к отвергаемому веществу, потому что в данный период решающим являются только химические свойства вещества, которые рецепторно и центрально, более непосредственно связаны с интимными обменными процессами тела. После же 8 дней сосания молока ребенок обладает уже значительно прочным опытом фиксации последовательности «тактильный–положительный–химический», и потому тактильный афферентный компонент, приобретая сигнальное значение, становится на некоторое время толчком для развития сосательных движений. Смысл описанного выше парадоксального явления состоит в том, что сосательные движения могут развертываться некоторое время даже вопреки наличному химическому раздражению. Это происходит только потому, что тактильный сигнал уже успел создавать в центральной нервной системе доминантное состояние (*preferenceinexcitability*) для элементов сосательной реакции. Таков механизм этой парадоксальной на первый взгляд реакции новорожденного ребенка, выявляющейся через 8 дней после рождения.

Автор отмечает о том, что можем сделать один общий вывод, касающийся всех раздражений. Каждое безусловное раздражение уже своей рецепторной части имеет интегральный состав, и потому, несмотря на кажущуюся гомогенность раздражения, центральная нервная система получает комплекс последовательных импульсов различного физиологического качества.

Видно, какое огромное биологическое значение имеет факт последовательной и различной по качеству импульсации. Благодаря такой дисперсии во времени к а ж д ы й предыдущий поток импульсов может стать сигнальным раздражителем для последующего, если только «последующий» составляет существенную сторону в жизни организма. Особенно благоприятное положение в этом смысле занимают тактильные импульсы. По своей природе они должны быть универсальным сигналом для всех других качеств безусловного раздражителя, действующих на рецепторы языка после первичного прикосновения. Неудивительно, что «тактильные» свойства данного сорта пищи становятся крепко связанными с его истинно пищевыми, т.е. химическими, свойствами по принципу условной сигнальности [стр.53].

Есть ещё одно доказательство того, что различные качества безусловного раздражителя – механические свойства, температура, химический состав – представляют собой именно сенсорную интеграцию, а не какую-то гомогенность рецепторных импульсов. Дополнительное доказательство дала военная травматология. При некоторых травмах в область лица, когда удар рнящего агента приходится на какой-либо чувствительной ветви тройничного нерва, можно наблюдать своеобразные нарушения чувствительности. Больные совершенно теряют вкусовые ощущения. Пытаясь хоть что-нибудь почувствовать при приеме пищи, они кладут в нее в больших количествах перец, горчицу, соль и, заболевая гастритами, все же не получают никаких вкусовых ощущений. Замечательно, однако, что тактильные ощущения по слизистой оболочке языка сохраняются при этом почти полностью.

Автор, резюмируя изложенные выше соображения об афферентной структуре безусловного раздражителя, указывает, что мы должны отметить, прежде всего, что уже

особенности рецепторного аппарата языка подчеркивают исключительно сложную систему кодирования всех тончайших параметров самого безусловного агента, параметров физических и химических.

Таким образом, сами свойства рецепторных аппаратов допускают, что в основе неизменяемой последовательности в стимуляции рецепторных аппаратов языка рано или поздно создаются сигнальные отношения между отдельными параметрами раздражителя. Не является случайным и тот факт, что тактильные рецепторы и тактильные импульсы приобретают аванпостное значение.

В самом деле, при любом действии на организм контактных раздражений, независимо от их химических свойств и последующего значения для организма, они, прежде всего, должны прикоснуться к той или иной поверхности организма. Этот абсолютный закон соотношения организма с внешним миром и нашел отражение в том исключительно чувствительном «предупредителе» всякого контактного действия на организм и особенно, конечно, на слизистую оболочку.

Другой важный факт, к которому необходимо привлечь внимание, состоит в том, что пищевое безусловное раздражение не является истинным подкреплением в смысле конечного обменного процесса самого организма, а является лишь наиболее верным сигналом будущего удовлетворения тканевых потребностей.

Путь распространения безусловного раздражителя, который проходит через таламус в коре и может быть назван специфическим, не определяет собой наиболее решающих свойств безусловного раздражения как подкрепляющего фактора. Автор отмечает, что назрела совершенно определенная необходимость включить в исследования и в объяснение природы безусловного раздражения те многочисленные побочные каналы, по которым она ответвляется от специфического пути. Эти побочные каналы безусловных афферентных возбуждений охватывают территорию ретикулярной формации, обширную область ядер срединной линии и, наконец, весьма интегрированные нервные образования латерального и медиального гипоталамуса.

Интерес этих взаимоотношений состоит в том, что именно «побочные» каналы распространения безусловного возбуждения и определяют биологическое качество всей целостной реакции организма. В конечном итоге со всех каналов распространения безусловного возбуждения в коре головного мозга собираются многочисленные возбуждения, различные по качеству и распределяющиеся по различным специфическим синаптическим организациям.

Большинство этих возбуждений имеет генерализованный характер, некоторые – менее генерализованны. С помощью микроэлектронной техники было показано, что отдельные сенсорные модальности очень строго локализованы в корковом отделе, а другие претерпевают мультikonвергенцию [Фадеев, 1965]. Автор отмечает, что так сложно выглядит теперь то, что было названо много лет тому назад И.П.Павловым «корковым представительством безусловного раздражителя». Сможем ли мы перед лицом этой сложности разработать и понять взаимодействие условного и безусловного раздражения на уровне коры и подкорки? Есть необходимость остановиться на биологической природе подкрепляющего действия безусловного раздражителя. Выяснилось, что для выработки новой условной связи совершенно необходимым является «подкрепляющий фактор», т.е. безусловный раздражитель. Один этот фактор сам по себе свидетельствует о том, что «подкрепление» является в каком-то отношении существенным условием для объединения

одновременно и последовательно возбужденных в мозгу нервных элементов. Вместе с тем хорошо известно, что извращенная последовательность, т.е. применение вначале подкрепляющего фактора, а затем индифферентного раздражителя, не дает возможности установить ассоциативную связь от индифферентного раздражителя к подкреплению или она появляется в совершенно нестойком виде. Этот закон образования условных рефлексов подчеркивает, что приход в кору головного мозга сначала индифферентных возбуждений, а потом возбуждений от подкрепляющего фактора является необходимым условием всякого «замыкания» условной связи, имеющей приспособительное значение для животного.

П.К.Анохин [1968] отмечает, что с широкой биологической точки зрения организм всю свою жизнь находится в условиях непрерывного действия последовательно развертывающихся внешних и внутренних факторов его существования. Автор далее отмечает, что для нас в настоящее время особенный интерес представляют последовательности именно внешних факторов в их соотношениях с преобразованиями внутренних состояний организма. Внешние раздражения поступают в нашу центральную нервную систему непрерывным потоком, интервалы между которыми оказываются гораздо меньшими, чем временные параметры самого возбуждения, проявляемого рецепторами и нервной системой. В результате такой закономерности центральная нервная система и особенно кора головного мозга, образно выражаясь, претерпевают нечто подобное большому кинофильму, в котором все кадры объединяются органически с той лишь разницей, что кадры кинофильма никогда не «перекрывают» друг друга, в то время как воздействия внешнего мира и вызванные ими возбуждения непременно объединяются и перекрывают друг друга в следовых нейрохимических процессах.

Однако есть один критерий, который вносит разнообразие в эту кажущуюся непрерывную монотонность раздражений. Этот критерий – биологическая, жизненная значимость внешнего воздействия, взвешивание его на всей выживаемости данного организма в его данном состоянии и в данных условиях существования.

П.К.Анохин [1968] отмечает, что по принятому в лаборатории И.П.Павлова представлению раздражение пищевых вкусовых рецепторов языка является безусловным, т.е. подкрепляющим, раздражителем. Далее автор отмечает, что мы видели, чем отличается это раздражение от других раздражений с биологической точки зрения: оно является гарантирующим сигналом выживания, обладает способностью устранять тягостное чувство голода и переводить животное через ряд положительных пищевых реакций в состояние насыщения.

Эти решающие свойства пищевого безусловного раздражения и способствуют его значению как «подкрепляющего» фактора. Допустим такой фантастический случай, что пищевод млекопитающих животных разветвляется на пять отдельных каналов, но только по одному из них пища попадает в желудок и становится в дальнейшем фактором обмена веществ. Остальные же четыре канала выводят пищу наружу, поэтому она не становится фактором обмена. Вероятность использования попавшей в рот пищи в обменных процессах у такого животного равнялась бы всего лишь $\frac{1}{5}$. Далее автор отмечает, что могло ли в этих условиях одно лишь попадание пищи в рот быть подкрепляющим фактором? Конечно нет, ибо если бы это стало так, организм был поставлен бы в тяжелое положение с точки зрения выживания: он испытывал бы «насыщение» тогда, когда его реальный обмен был бы в

состоянии «голодания» без гарантии его удовлетворения. Этот физиологический нонсенс убеждает нас в том, что подкрепляющее значение пищевого раздражения теснейшим образом связано именно с достоверностью включения пищи в обмен веществ организма. Но именно эта достоверность и создается тогда, когда пища находится уже в полости рта, который является первым пунктом нахождения ее уже в самом организме. Здесь с очевидностью выступают в содружестве два эволюционных фактора: анатомическая надежность продвижения пищи в самом организме с физиологической ролью пищевого раздражения в полости рта, приобретшего в процессе эволюции подкрепляющее значение. Здесь я не могу не подчеркнуть один поразительный факт, как-то не привлекавший к себе внимания. Общеизвестное подкрепление, которое мы разобрали выше, практически не является истинным обменным фактором, способствующим поддержанию жизни. Хорошо известно, что обменный фактор вступает в действие только через несколько часов после попадания пищи в рот, когда переваренная пища войдет в кровь и будет ассимилирована тканями [стр.58].

Таким образом, подкрепляющая сила самого поступления пищи в полость рта является эволюционным результатом того, что действие пищи как комплексного вкусового раздражителя связано теснейшими и гарантирующими зависимостями через последовательные раздражения с конечным эффектом использования ее в обмене веществ, причем все эти зависимости и последовательное вступление раздражений в центральную нервную систему происходят на врожденных структурных соотношениях.

Следовательно, по своей биологической сути само кормление служит лишь максимально достоверным сигналом будущего обмена веществ. Однако этот сигнал включен в последовательный ряд таких процессов, которые не изменились в течение сотни миллионов лет. Прямые эксперименты с перерезкой пищевода и с исключением последнего обменного звена в ряду подкрепляющих раздражений убеждают в правильности этих соображений.

Автор, возвращаясь к положению о непрерывном действии внешних условий на организм, указывает, что можно сказать теперь, что эта непрерывность цепи воздействий организм такова, что отдельные раздражения внешнего мира постепенно переходят на внутренние пути организма и заканчиваются поддержанием жизни или ее разрушением. Это, так сказать, жизненные узлы естественной непрерывности, которые определяют собой биологическую ценность для организма ближайших по последовательности факторов и, следовательно, формируют отношение к ним самого организма.

Следует подчеркнуть один важный момент о том, что непрерывные внешние воздействия перекрывают друг друга своим раздражающим влиянием, а, следовательно, процессы, вызванные ими в мозгу, взаимодействующие на коротких отрезках времени, имеют возможность вступать в химическое и функциональное взаимодействие друг с другом.

Автор отмечает, что до сих пор мы обсуждали лишь подкрепляющее значение раздражения безусловным пищевым раздражителем рецепторов полости рта, пищевода и желудка. Мы также показали, что они являются лишь сигналами истинного и конечного безусловного процесса – обмена веществ, который хотя и происходит гораздо позднее, но связан с моментом приема пищи целым рядом непрерывных раздражений, получаемых рецепторами на протяжении всего пищеварительного тракта. Автор отмечает, что к сожалению, редко учитываемого важного фактора – появления специфического

эмоционального состояния, которое на всех языках формируют как насыщение, что прием пищи связан именно с «вкусовым ощущением», заканчивающимся «насыщением», это знает каждый человек на своем повседневном опыте. Кроме того, каждый из нас наблюдал этот акт насыщения у новорожденного ребенка в исключительно демонстративной форме. Но как происходит это насыщение, какие нервные механизмы определяют формирование этого специфического состояния, которое приводит, в конце концов, к отказу от пищи?

А ведь отказ животного или человека от пищи – это, прежде всего, означает, что она потеряла для них свое подкрепляющее значение в ряду последовательных раздражений организма внешними факторами. Автор отмечает, что из практики лабораторий И.П.Павлова хорошо известно, что сытая собака не отвечает ни слюной, ни двигательной положительной реакцией на пищевые условные раздражители. Эти раздражители уже теперь не находят в центральной нервной системе достаточно возбудимого субстрата, который бы мог их переадресовать в центральный аппарат пищевой системы и сформировать целостную ответную реакцию.

Из всех этих фактов с очевидностью вытекает, что раскрыть конкретные нейрофизиологические механизмы насыщения – это значит получить в руку ключ к расшифровке природы подкрепляющего действия безусловных раздражителей, по крайней мере, пищевого безусловного раздражителя [стр.59].

Неудивительно, что Brobek, давая оценку современному состоянию проблемы голода и насыщения, замечает: «В настоящее время не имеется какой-либо гипотезы, которая объяснила бы в количественном виде, как организм реагирует на прием пищи и воды на основе своего сенсорного опыта» [Brobek, 1960]. Уже давно возникло представление о том, что самой вероятной причиной возникновения чувства голода является обеднение крови питательными веществами, которые постепенно выбираются из крови тканями благодаря происходящему в них обмену веществ. И.П.Павлов с полной определенностью всегда говорил о «голодной крови». И это действительно так, ибо наиболее достоверной и быстрой информацией об истощении в крови запасов питательных веществ была бы информация от самой крови.

Работами ряда авторов [Anand, Dua, Schoenberg, 1955; Anderson, Jowell, 1957; Brobeck, 1960] показано, что наиболее вероятным пунктом центральной нервной системы, имеющим отношение к возникновению чувства голода и приему пищи, является область гипоталамуса, а именно его латеральное и медиальное ядра.

Как известно из работ этих авторов, разрушение латерального ядра гипоталамуса приводит к полной потере пищеварительных реакций и прекращению приема пищи. Животные после разрушения этого отдела гипоталамуса могут умереть от голода, сидя около пищи. Наоборот, разрушение медиального ядра гипоталамуса ведет к чрезмерной прожорливости, при которой животные не могут перестать есть, если не отнять у них пищу [Anand, Dua, Schoenberg, 1955; Anderson, Jowell, 1957].

П.К.Анохин [1968] далее отмечает, что эксперименты заставляют принять, что первое из этих ядер гипоталамуса формирует чувство голода, в то время как второе приостанавливает еду и, следовательно, его функция должна соответствовать формированию чувства насыщения. Но как это происходит? Между тем, с нашей точки зрения, именно в этом пункте лежит раскрытие природы подкрепляющего действия пищи при выработке пищевых рефлексов.

Эксперименты, относящиеся к этой проблеме, были проделаны К.В.Судаковым в

лаборатории П.К.Анохина. В эксперименте с кошкой, находящейся под уретановым наркозом, было обнаружено, что двухдневное голодание животного перед опытом приводит к очень хорошо выраженной десинхронизации в передних отделах мозга. Эта десинхронизация является максимальной в лобных отделах коры, в других же отделах коры имеет место медленная электрическая активность, характерная для анестетического состояния. Далее автор отмечает, что если сопоставить с этой картиной состояние электрической активности у сытого животного, то станет совершенно очевидным, что именно голод привел к этой локальной десинхронизации коры больших полушарий. Электрическая активность латерального гипоталамуса, если ее отводить одновременно с корковой электрической активностью, также показывает значительную активацию. Этот эксперимент давал основание думать, что именно гипоталамическая область является исходным пунктом для локальной голодной активации передних отделов коры головного мозга [Судаков, 1963].

Простой контроль этих соображений путем коагуляции постоянным током латерального ядра гипоталамуса показал, что они вполне правильны. Немедленно после коагуляции тех участков гипоталамуса, которые показали десинхронизацию в голодном состоянии животного, в лобных отделах восстанавливалась медленная электрическая активность, соответствующая активности сытого животного.

Впоследствии этот прием был усовершенствован. Оказалось, что для устранения активации лобных отделов и перевода электрической активности в медленную вполне достаточно простого анодического блока латеральных центров гипоталамуса [Судаков, 1963]. Таким образом, мы получили возможность обратимого взаимодействия на гипоталамические пищевые центры, которое по своей сути соответствовало операции разрушения в опытах Anand и Anderson, однако значительно расширяло возможности экспериментирования. Далее автор отмечает, что сама структура описанного феномена голодной активации давала возможность легко проверить наши соображения в специальных, несколько необычных экспериментах, но приводящих решение вопроса к натуральным условиям. Мы решили «накормить» голодную кошку также под уретановым наркозом, не пробуждая ее. При этом мы рассуждали следующим образом: если голодное состояние кошки может создать активированное состояние лобных отделов коры мозга под уретановым наркозом, то это значит, что наркотики, блокируя нервный субстрат, поддерживающий бодрствование, не блокирует тот субстрат, который формирует на корковом уровне пищевую активацию в направлении от гипоталамуса к лобным отделам коры головного мозга. Такая избирательная блокада одной вполне определенной восходящей к коре активации при оставлении нетронутыми других восходящих активностей была не нова для нас: мы ее видели в опытах нашего сотрудника В.Г.Агафонова. В его опытах было показано, что уретан в определенных дозировках может заблокировать восходящую активацию бодрствования, но при этом свободно пропускать к коре головного мозга активирующие болевые влияния, не пробуждая животного [Агафонов, 1956].

Именно эти исследования, пополнившиеся впоследствии новыми экспериментами А.И.Шумиловой, и др. [1956], дали нам возможность сформулировать автору концепцию о биологической специфике восходящих активаций [Анохин, 1958]. Естественно, автор подумал о том, что если уретановый наркоз не блокирует восходящую активацию, т.е. генерирующуюся в гипоталамусе, то последний может воспринимать и специфическую

пищевую афферентацию, сопутствующую приему пищи.

Опыт показал, что эти соображения были правильными: орошение полости рта пищевым веществом (молоко), введение его в желудок и внутривенная инъекция глюкозы, т.е. в какой-то степени имитация акта еды, приводили к устранению активации лобных отделов и замене ее медленной электрической активностью. Так было осуществлено только одно «афферентное» насыщение, подобное насыщению нас самих за обеденным столом. Интересно еще раз подчеркнуть, что это «насыщение» было целиком проведено под уретановым наркозом. Поскольку пищевая активация лобных отделов имела явно специфический характер и функционально была связана с тем нервным субстратом, который не блокировался уретаном, мы вправе сделать вывод, что этот субстрат, как и субстрат, формирующий болевую десинхронизацию, по своим химическим качествам радикально отличается от того подкоркового субстрата, который своим восходящим активирующим действием определяет наше бодрствующее состояние.

Это химическое своеобразие гипоталамических аппаратов, поддерживающих активацию передних отделов мозга, с особенной демонстративностью выступило в опытах со сравнительной оценкой пищевого и болевого состояния животного [Фадеева, 1965].

Как уже было сказано, у спящей голодной кошки десинхронизация охватывает лишь передние отделы мозга, в то время как в остальной части коры имеется обычная медленная электрическая активность. Если на таком фоне произвести болевое раздражение седалищного нерва, то теперь десинхронизация делается генерализованной по всей коре больших полушарий. Таким образом, оценивая этот феномен с внешней стороны, мы могли бы сказать, что после болевого раздражения мы имеем как бы суммацию специфических активаций.

Инъекция аминазина (хлорпромазина) в этих условиях производит весьма демонстративную десенсацию двух типов активаций, подчеркивая их химическое своеобразие. В то время в ответ на болевое раздражение после инъекции аминазина болевая активация уже не возникает, региональная десинхронизация лобных отделов, возникшая на основе голодного состояния, имеет место, как и ранее.

Таким образом, в описанной выше форме экспериментов было с очевидностью показано, что пищевое безусловное возбуждение имеет свою специфическую химическую основу, отличную от химической основы оборонительного безусловного рефлекса. Вместе с тем это специфическое возбуждение, распространяясь в восходящем направлении, приобретает определенную физиологическую архитектуру, в которую корковые синаптические организации вовлекаются на основе избирательных связей с подкоркой в соответствии с биологическим качеством врожденных эмоциональных состояний, а также на основе прошлого жизненного опыта, расширяющего эту архитектуру. Следовательно, состояние голода в этом смысле есть специфическое биологическое состояние, которое, формируясь на основе описанных выше биологических закономерностей, приобретает характер тягостного порыва к устранению этого состояния («пищедобывательное поведение»).

Автор далее отмечает, что здесь весьма уместно поставить вопрос: всегда ли и на всех ли этапах развития состояния голода последнее связано с одним и тем же субстратом? Не меняется ли этот субстрат в зависимости от степени голодания и каких-либо других факторов? Прямые эксперименты в лаборатории П.К.Анохина с различными сроками голодания показали, что, в самом деле, здесь имеется своеобразная динамика превращений.

Если животные перед опытом не принимали пищу в течение 2 дней, то у них обычно имеется та форма региональной десинхронизации, которая была описана выше на примере опытов К.В.Судакова. Однако при абсолютно тех же условиях эксперимента (уретановый наркоз) эта десинхронизация становится генерализованной по всей коре мозга, если время голодания увеличить до 5 дней [Панфилов, Лосева, 1964].

Далее автор отмечает, что у нас возникло подозрение, что различие в степени генерализации восходящего пищевого возбуждения по коре больших полушарий связано с изменением самого характера взаимодействий между подкорковыми и корковыми областями мозга. Основания для такого подозрения вполне очевидны: они вытекают из биологических наблюдений. Достаточно представить себе хищника (которым, кстати, является кошка) в различных степенях голодания, чтобы понять, что голод в этих случаях будет удовлетворяться неодинаково, с различной степенью напряжения, часто с агрессией и борьбой.

А это значит, что эти последние состояния должны неизбежно включать симпатoadреналовую систему как систему напряжения, систему активного действия. Если это так, то вторичная, т.е. генерализованная десинхронизация, появляющаяся после 5-6 суток голодания, должна иметь другую нейрофизиологическую и нейрохимическую природу. Автор отмечает, что для проверки своих соображений авторы набрали именно тот тест, который был описан выше и который открыл им нейрохимическое различие между пищевым и оборонительным безусловным рефлексом.

Соображения для постановки новых экспериментов были следующие: если генерализованная десинхронизация после 6 суток голодания имеет адренергическую природу, то она должна быть блокирована аминазином, в то время как на основании прежних экспериментов [Панфилов, Лосева, 1964]. Автор отмечает, что мы должны были ожидать, что региональная десинхронизация, т.е. в передних отделах мозга, останется неблокированной.

Опыт показал, что все приведенные выше соображения были правильными. Аминазин, примененный под уретановым наркозом, на стадии генерализованной «голодной» десинхронизации блокирует эту вторичную генерализованную восходящую активацию (десинхронизацию), переводя ее в медленную электрическую активность, в то время как специфическая пищевая активация в лобных отделах коры остается неизменной. Эти результаты показали интересную закономерность в формировании целостных поведенческих актов.

Весьма возможно, что многие биологические специфические реакции начинаются именно со своих специфических путей, связанных с определенными хеморецепторами свойств нервного субстрата. Однако в случае нарастания какого-либо биологически отрицательного состояния происходит вовлечение тех аппаратов, которые имеют по преимуществу адренергический характер и по своей универсальности объединяют уже все «неприятности» различного происхождения. Важным условием этой трансформации является нарастание какого-либо фактора, угрожающего целостности организма. Это и имеет, очевидно, место в случае перехода состояния аппетита и состояния голода.

Результаты этих экспериментов поучительны также и в другом отношении. Они показывают, что однородная по внешнему выражению десинхронизация корковой электрической активности может являться производной качественно различных физиологических состояний. Кроме того, если взять только видимую сторону

генерализации активированного состояния коры и в случае увеличения периода голодания, то можно было бы допустить, что эта генерализация имеет интракортикальный характер. Этот вывод вытекает из общепринятого мнения, что исходным пунктом для такой интракортикальной генерализации могла бы явиться первичная региональная активация в лобных отделах коры. Во всяком случае, традиционные представления о распространении возбуждения по коре заставляли думать, что этот процесс имеет горизонтальный характер. Далее автор отмечает, что результаты описанных выше экспериментов заставляют думать, что эта генерализация имеет вертикальный характер вследствие перехода возбуждений от специфически пищевого центра (гипоталамус) к аппаратам адренергической активации (ретикулярная формация) уже на уровне подкорковых аппаратов. Приведенные опыты раскрывают одну из возможностей формирования корковой деятельности на основе многосторонних подкорковых взаимодействий. Автор отмечает, что теперь возвратимся к центральному для нас вопросу о роли насыщения (в случае пищевого подкрепления) или вообще удовлетворения какой-либо потребности как подкрепляющего фактора при выработке условного рефлекса. На основании многих экспериментов лаборатории И.П.Павлова мы можем утверждать, что подкрепляющая сила пищевого безусловного раздражителя тем больше, чем больше его способность насыщать животное, т.е. снимать его исходную потребность.

Каковы же физиологические механизмы насыщения? Тот факт, что насыщение происходит уже во время еды, когда пищевые вещества заведомо не достигли кровяного русла, ведет нас к важному выводу. Далее автор отмечает, что мы должны допустить, что достаточно только одних афферентных возбуждений, возникающих в рецепторах языка и пищеварительного тракта, чтобы чувство голода, предшествовавшее приему пищи, было устранено. Это насыщение в полном смысле этого слова есть афферентное насыщение, которое можно было бы назвать «первичным насыщением» в противовес тому «вторичному» к истинному насыщению, которое возникает с переходом питательных веществ из крови в ткани. Автор отмечает, что, рассуждая физиологически, мы должны принять во внимание, что сумма афферентных воздействий от приема пищи в форме безусловного возбуждения непременно должна привести к тормозному состоянию именно те нервные элементы, которые явились источником пищевого возбуждения голода. Как мы видели, большим количеством экспериментов было показано, что таким пейсмекером голода является латеральное ядро гипоталамуса, возбуждаемое голодной кровью. Кроме того, мы должны допустить еще одну принципиальную закономерность: афферентные возбуждения, возникающие от приема пищи (вкусовые, пищеводные, желудочные), точно соразмерны со степенью исходной пищевой возбудимости и способны в сумме затормозить возбуждение гипоталамуса, как бы оно ни было сильным, поскольку насыщение непременно наступает во всех случаях голодания. Автор отмечает, что мы должны сформулировать весьма важное физиологическое положение: афферентные возбуждения, возникшие от приема пищи, распространяются через ряд промежуточных инстанций в сторону латерального ядра гипоталамуса и, преодолевая возбуждающее действие голодной крови, приводя клетки этого ядра к тормозному состоянию. Как следствие, подавление этого пейсмекерного пункта в гипоталамусе приводит к немедленному распаду всей пищевой функциональной системы, которая держала в интегрированном состоянии огромное количество подкорковых и корковых элементов, определяющих в целом ощущение голода. Эта картина целиком соответствует результату разрушения

латерального ядра гипоталамуса в опытах Anderson, Anand и Brobeck, а также и опыта К.Судакова в нашей лаборатории с анодической поляризацией того же ядра [Анохин, 1968, стр.69].

Далее автор отмечает, что для того, чтобы адекватно оценить эти физиологические соотношения, мы должны учитывать подчеркнутую организующую роль латерального ядра гипоталамуса в формировании интегрированного состояния целого организма. В связи с этим хотелось бы обратить внимание на теорию «мотивированного» поведения [Steller, 1954; Miller et.al.,1953]. Вряд ли можно сомневаться в том, что многие поведенческие акты формируются не в ответ на какой-то внешний стимул по типу «стимул–реакция», а на основе внутренних изменений и постепенно нарастающих возбуждений определенных структурных образований на уровне подкорки. Мы знаем много состояний, когда именно это состояние, а не внешний стимул определяет форму поведения животного и человека.

Сравнительную характеристику этих двух форм поведения лучше всего показать на необходимом стимуле. Поведенческие акты, развивающиеся по принципу «стимул–реакция», по самой сути могут возникнуть только в том случае, если имеется специфический внешний стимул. В случае же мотивационного поведения животное имеет, прежде всего, внутреннее сформировавшееся под влиянием гуморальных или нервных факторов состояние, которое и побуждает животное к поиску адекватного для данного состояния стимула. Однако обе формы поведения имеют одну и ту же общую основу – исходный уровень общей пищевой возбудимости. Без этого исходного состояния животное, живущее в естественных условиях, не будет отвечать на примененный раздражитель положительной реакцией.

Точно так же обе формы поведения имеют еще одну существенную общую характеристику: они заканчиваются насыщением, удовлетворением, возникающим, как мы уже разбирали, только на основе суммы афферентных возбуждений, получаемых от одной процедуры приема пищи. Это «афферентное насыщение» показывает, что независимо от различий в физиологической архитектуре пищевых поведенческих актов, они имеют единый подкрепляющий механизм, начиная с возникновения положительных состояний, и кончая устранением исходного тягостного состояния, возникающего в результате раздражения латерального гипоталамуса голодной кровью (голод-возбуждение во время еды, насыщение). Автор далее отмечает, что в свете высказанных соображений приобретают определенный смысл и эксперименты пионеров изучения пищевого центра гипоталамуса [Brobeck, 1960]. В самом деле, разрушить латеральное ядро гипоталамуса – это значит исключить тот центральный пункт, где впервые происходит генерация нервных разрядов под влиянием «голодной крови».

Такие импульсы, достигающие определенной пороговой величины, в норме распространяются в сторону коры, избирательно вовлекая все те элементы и корковые синаптические организации, которые когда-то в прошлом были связаны с приемом пищи, т.е. с насыщением. Это восходящее возбуждение из латерального гипоталамуса нормально формирует поведенческие акты, которые в прошлом приводили к насыщению. П.К.Анохин [1968] отмечает, что если мы примем во внимание, что все явления в этом биологическом ряду непременно развертываются в одной и той же последовательности: голод → пищевая эмоция → пищедобывательное поведение → насыщение, а также тот факт, что насыщение обладает подкрепляющим, т.е. ассоциирующим всю эту последовательность, фактором, можно хорошо понять и мотивационное поведение с точки зрения представлений

павловской школы.

Далее автор отмечает, что, в самом деле, состояние голода является первым в ряду указанных выше последовательных феноменов. А это значит, что при наличии такого важного подкрепляющего узлового феномена в непрерывном ряду явлений, каким является состояние насыщения, т.е. состояние освобождения от гнетущего чувства голода, все предшествующие ему факторы должны неизбежно стать условными сигналами этого насыщения.

Таким образом, мы приходим, казалось бы, к парадоксальному выводу, что голод является условным сигналом насыщения и потому формирует пищедобывательное поведение так же, как звонок, например, формирует приближение к кормушке.

Автор отмечает, что обычная последовательность: потребность-поиск-удовлетворение является чрезвычайно остроумным приобретением эволюции, которая наградила этот жизненно необходимый цикл контрастными эмоциональными состояниями. В этом и состоит истинный физиологический смысл мотивации и обратное ассоциирующее действие последнего звена названной триады, закрепляющего все благоприятные поисковые поведенческие акты. Это обратное подкрепляющее действие на все предшествующие пути и комбинации поисковых движений распространяется по определенному градиенту от насыщения к голоду. Наибольшая сила «замыкания» имеет место между состоянием или пищевой эмоцией и ближайшими в ней афферентными раздражающими и двигательными актами. В соответствии с этой закономерностью обратное подкрепляющее значение возбуждения от насыщения имеет тенденцию распространяться все шире по синаптическим организациям центральной нервной системы, подчиняясь при этом закону статистической вероятности совпадения данного ряда процессов с конечным моментом – насыщением.

Автор отмечает, что в этом разделе: «Биологическая природа подкрепляющего действия» мы установили определенные закономерности в пределах целой функциональной системы питания. Она прежде всего включает в себя два антиподных состояния – голод и насыщение. Эволюция строго ограничила этими двумя состояниями пищевую жизнь животного. Все остальные части системы как бы включены в данный промежуток, который содержит в себе все формы пищедобывательных реакций, заканчивающихся устранением исходных побуждений. В этом и состоит полная архитектура пищевой функциональной системы.

Однако остается один большой вопрос, без разрешения которого невозможно понимание как самой природы процесса замыкания новых связей, так и механизмов объединения многочисленных нейронов в длинные цепи с облегченным проведением возбуждения, опережающего последовательный ход внешних событий. В самом деле, почему именно то возбуждение, которое возникает от афферентных аппаратов насыщения, обладает такой обратной цементирующей способностью? Почему именно возбуждения данного биологического качества, восходя до коры головного мозга, обладают способностью вступать в «химическое оцепление» со следами только что отзвучавших возбуждений? Ответ на этот вопрос выходит за рамки данной главы, автор отсылает читателя к IV главе монографии, посвященной теориям замыкания условной связи [стр. 73].

Автор отмечает, что в заключении мы подвергнем анализу еще одно важное свойство афферентного насыщения, которое само по себе является универсальным законом жизни животных. Я имею в виду тот на первый взгляд парадоксальный факт, что поток

афферентных возбуждений, возникающих только от процедуры приема пищи, способен подавить сильнейшее возбуждение голода, возникающее иногда на высшем пределе напряжения всего организма в целом. Как можно понять этот феномен? Откуда такая сила афферентных возбуждений, возникающих всего-навсего, только на экстерорецепторах языка? Кроме того, это подавляющее действие афферентных возбуждений от языка может быть поразительным образом дозировано в соответствии с уровнем исходного влечения, т.е. в конце концов, с уровнем возбудимости всех тех сопряженных корковых элементов, которые в сумме определяют аппетит и состояние голода. С биологической точки зрения эта сила может быть объяснена лишь на основе того, что эта афферентация является максимально достоверным сигналом насыщения, что и было закреплено эволюцией в соответствующих морфофизиологических врожденных связях.

В связи с этим мы не можем не обратить внимание на то, что конкретный физиологический механизм этого подавляющего действия афферентных раздражений на гуморально-возбужденные центры должен состоять в особенных типах связей аксонов клеток центра насыщения с клетками, возбужденными гуморальными факторами «голодной крови».

Современная нейрофизиология дает две возможности такого тормозящего контакта одного центра с другим. Прежде всего, мы можем думать о тех структурных особенностях соединения между нервными клетками, которое было описано Lorento de No как специфический аппарат мультипликации нервных импульсов [Lorento de No, 1933]. Если представить себе, что каждый импульс от центра насыщения мультиплицируется в длинную цепь разрядов с помощью вставочных нейронов, то можно вполне допустить, что при каком-то количестве вставочных нейронов частота этих разрядов на клетках гуморально-возбужденного центра может быть столь высокой, что мы можем получить феномен пессимального торможения (пессимум частоты), которое было описано Н.Е.Введенским [1938].

Если бы такая система вставочных нейронов действовала как постоянный механизм, мы могли бы в какой-то степени довольно удовлетворительно объяснить способность центра насыщения к прямому торможению центра голода. По мнению автора, другая возможность объяснения феномена насыщения могла бы быть связана с допущением, что синаптические окончания аксонов, идущих от центра насыщения, имеют всегда гиперполяризующее влияние на клеточные мембраны центра голода. Тогда бы всякое афферентное возбуждение во время акта еды, приходящее к центру голода, неизбежно приводило бы его к тормозному состоянию. Это второе допущение, как, впрочем, и первое, легко может быть объяснено и градуальной зависимостью между количеством принятого вещества и появлением насыщения. В самом деле, длительность еды как причина длительного и массивного возбуждения вкусовых рецепторов могла быть эквивалентной количеству тормозящей субстанции, выделенной на клетках центра голода. Следовательно, чем сильнее возбуждены клетки гипоталамуса, определяющие состояние голода, тем больше количество тормозящих веществ эквивалентно необходимо для подавления этих клеток и, следовательно, тем более длительными должны быть еда и количество принятой пищи, сигнализируемое всеми рецепторами рта, пищевода и в особенности желудка.

Далее автор отмечает, что оба вида торможения могли бы быть приняты для объяснения «афферентного насыщения», и какое из них является наиболее вероятным, возможно было бы установить прямыми экспериментами с инъекцией веществ,

блокирующих гиперполяризационные процессы на мембранах нервных элементов. Однако, насколько мне известно, такие эксперименты еще не были проделаны. Сейчас же важно лишь установить, что эти взаимоотношения между двумя частями пищевой системы являются стабильными, врожденными, наследственно определенными.

Это последнее заключение приводит нас к формулировке того общего закона, которому подчиняются физиологические взаимоотношения между двумя нервными субстратами, формирующими потребность организма и устраняющими эту потребность, т.е. создающими состояния удовлетворения. Совершенно очевидно, что абсолютная тормозящая сила последнего субстрата является совершенно обязательным условием выживания организма и регулированием ритмической смены двух противоположных состояний «потребность-удовлетворение».

Такое неравенство сил, очевидно, имеет весьма широкое распространение в физиологической динамике организма и регулирует координированное отношение животных и человека к внешнему миру. Эту общую закономерность можно было бы сформулировать следующим образом: любое состояние физиологической потребности, каким бы оно ни было сильным, всегда должно быть слабее той суммы афферентных воздействий, которые возникают от аппаратов удовлетворения этой потребности.

Физиологический анализ показывает, что эта закономерность имеет место для очень многих типов поведения человека и животных. Можно утверждать, что любое мотивационное поведение подчиняется этому закону. В противном случае все результаты приспособительной деятельности, например, пищедобывательной, потеряли бы свою подкрепляющую силу и тем самым исключена была бы возможность данной потребности.

Если с этой точки зрения проследить на некоторые процессы саморегуляции организма, то окажется, что они построены на основе этой же закономерности, точно зафиксированной во врожденных нервных соотношениях. Например, при регуляции постоянного уровня кровяного давления мы имеем всегда уравновешенное состояние из наличия имеющихся в данный момент прессорных тенденций и автоматической мобилизации депрессорных аппаратов, т.е. в конце концов, количества афферентных возбуждений. Ясно, что нормальное состояние организма, его так сказать, благоденствие зависит от того, что сумма возможных депрессорных импульсаций от степени аорты и от синокаротидной области непременно и всегда должны быть сильнее максимально возможной суммы прессорных воздействий на сосудосуживающий центр. Только при этих врожденных соотношениях нормальный организм оказывается потенциально способным снизить любое экстренное повышение кровяного давления и вернуть себе оптимальное состояние. Наоборот, в тех патологических случаях, когда по какой-либо причине прессорные тенденции организма оказываются превалирующими, мы имеем, как правило, трагический исход в виде гипертонической болезни, инфаркта миокарда или мозгового инсульта.

Как указано выше, физиологическое неравенство между потребностью и ее удовлетворением, создавая условия подкрепляющих действий, вместе с тем, сохраняет на протяжении всей жизни организма оптимальный уровень его физиологических констант.

В заключении можно выразить это обобщение в символической форме. Если мы обозначим максимально возможное отклонение какой-либо физиологической константы организма символом MO , а максимальную афферентацию, которая способна подавить указанное выше отклоняющее влияние через MA , то универсальная формула,

определяющая появление насыщения, утоление жажды, снижение уровня кровяного давления и т.д., может быть выражена в следующем виде: $MA > MO$. Это неравенство может быть по праву названо «золотым правилом» нормальной жизни [Анохин, 1968, стр.72].

П.К.Анохин [1968] отмечает, что сущность проблемы условного рефлекса состоит в том, что он не является отдельным, т.е. самостоятельным структурным и функциональным образованием. Он имеет лишь индивидуальное начало в виде условнорефлекторного стимула. Однако все дальнейшие этапы его формирования включают в себя все структуры, которые входят составной частью во врожденный или безусловный рефлекс. Это не значит, конечно, что условный рефлекс, появляясь, например, в виде секреции слюны, вместе с тем имеет функциональную структуру, совершенно отличную от такового безусловного рефлекса [Шидловский, 1963]. Далее автор отмечает, что афферентное звено безусловного рефлекса несет в себе не только «раздражение», связанное с продвижением пищевых веществ по верхнему отделу пищеварительного тракта. Раздражение пищей рецепторов пищеварительного тракта имеет одно специфическое свойство, которое не присуще условному раздражителю и рефлексу. Сумма этих раздражений способна полностью подавлять исходное возбуждение голода, сформированного «голодной кровью», и привести организм к состоянию насыщения. Как бы много мы ни раздражали животного и человека условным раздражителем, ни животное, ни человек не приобретают от этого – чувство насыщения. Следовательно, когда мы говорим, что условный рефлекс разрешается на путях, принадлежащих безусловному рефлексу, то это надо понимать так, что самого радикального эффекта безусловного рефлекса – насыщения, условный раздражитель никогда не может дать. Из этого предпосылка следует: вопрос, что является «врожденным», а что «приобретенным» в полноценном условном рефлексе взрослого, является не таким простым. Вместе с тем также возникает вопрос: как и когда добавочный стимул «прирастает» к врожденной основе безусловного рефлекса?

Автор отмечает, что постановка таких вопросов почти всегда остается без ответа, потому что мы не ставили другого, более решающего для этой проблемы вопроса: как складывается врожденная деятельность до момента рождения? На что она способна в момент рождения и какие механизмы определяют приспособительные результаты этой врожденной деятельности в момент рождения? Все эти вопросы неизбежно обращают наш взгляд в сторону ранних эмбриогенетических процессов, которые обеспечивают готовность функционирования ряда жизненно важных систем при встрече новорожденного с внешним миром. Мы не должны забывать того, что именно врожденная деятельность обладает малым, пока нейрофизиологически еще объяснимым свойством связывать всякое возбуждение, которое предшествует этой врожденной деятельности.

Закон образования условного рефлекса остается постоянным для всех случаев его формирования [Анохин, 1928; Майоров, 1928; Райт, 1928]. Какова тонкая нейрофизиологическая основа этого закона? Далее автор отмечает, что изучение процессов онтогенеза нервной деятельности открывает перед нами широкие возможности таких механизмов нервной системы в достаточной степени точности. С другой стороны, изучение нервных механизмов в пренатальном и постнатальном онтогенезе помогает понять основные принципы эволюции приспособительной деятельности животных по отношению к внешнему миру, механизмы формирования и передачи этих приспособительных способностей от родителей к потомству.

Именно здесь лежит ключ к пониманию и разрешению проблемы врожденного

поведения. Из всего сказанного следует, что исследование онтогенетического периода в становлении безусловных рефлексов неизбежно должно гармонично сочетать в себе изучение общих принципов эволюции приспособительной деятельности и раскрытие конкретных механизмов этих принципов у данного вида животных, в данных условиях существования и для данного конкретного функционального приспособления. Мы должны исходить из факта, что жизненно важная приспособительная деятельность животного должна быть непременно в какой-то степени готовой к моменту рождения, ибо только ее функциональная полноценность может обеспечить новорожденному успешное выживание на основе естественного отбора. Вместе с тем хорошо известно, что каждое животное в момент рождения должно быть не вообще «созревшим», а избирательно подготовленным к особенностям именно той экологии, которая является характерной для данного вида. Иначе говоря, новорожденная, например, белка уже в момент рождения должна иметь набор соответствующих приспособительных актов. Новорожденная обезьяна имеет приспособительные свойства с другой комбинацией, птенцы же должны приспособлены к совершению иных условий существования. И даже больше того, каждая из птиц к моменту вылупления должна иметь набор соответствующих и характерных именно для нее врожденных реакций.

Если формы приспособительной деятельности животных различны, если в каждом отдельном случае новорожденное животное должно быть приспособлено к характерной именно для него экологической ситуации, то, следовательно, механизмы эмбриогенетического развития нервной деятельности в каждом отдельном случае должны быть своеобразными, индивидуальными и специфичными для данного вида животных. Автор отмечает, что некоторые конкретные результаты наших исследований, которые в целом раскрывают закономерности онтогенетического развития функций как до момента рождения, так и после него, когда с первой же минуты начинают образовываться условнорефлекторные связи [стр.77].

П.К.Анохин [1968] отмечает, что в основе эмбриогенеза нервной деятельности лежит общепфизиологическая теория функциональной системы, разработанная в результате наших исследований по компенсаторным приспособлениям нарушенных функций организма [Анохин, 1935а]. Далее автор отмечает, что всякая компенсация нарушенных функций, т.е. восстановление конечного полезного эффекта, может иметь место только с мобилизацией значительного числа физиологических компонентов, часто расположенных в различных частях центральной нервной системы и рабочей периферии, однако всегда функционально объединенных на основе получения конечного приспособительного эффекта, необходимого в данный момент. Такое широкое функциональное различие локализованных структур и процессов на основе получения конечного (приспособительного) эффекта и было нами названо «функциональной системой».

Одним из важных условий целостности функциональной системы как интегративного образования организма, включающего в себя центральные и периферические образования, считают наличие обратной афферентации о достигнутом конечном приспособительном эффекте. Это позволило автору рассматривать функциональную систему как замкнутое физиологическое образование с непрерывной обратной информацией об успешности данного приспособительного действия [Анохин, 1935]. В сущности, в этой теории были предвосхищены все основные черты кибернетического замкнутого контура с обратной связью, т.е. «feedback», как она была

названа позднее.

П.К.Анохин [1968] отмечает, что категорическим фактором, обеспечивающим выживание новорожденного, является требование полноценности жизненно важных функциональных систем новорожденного к моменту рождения. Каждая из них должна непременно включать в себя уже созревшие к моменту рождения следующие звенья: а) специфические рецепторные аппараты, воспринимающие воздействия экологических факторов; б) проводниковые аппараты, доставляющие периферическую информацию к центральной нервной системе; в) центральные межнейронные (синаптические) соотношения, определяющие наиболее ответственный участок интегрирования полноценного акта; г) совокупность периферических рабочих аппаратов с их нервными окончаниями (органные синапсы), позволяющая получать рабочий эффект системы; д) совокупность афферентных аппаратов, в сумме обеспечивающих обратную афферентацию о степени успешности данного жизненно важного приспособительного действия новорожденного, т.е. иначе говоря, информацию о всех параметрах полученного результата.

Биологическая особенность эмбриогенеза состоит именно в том, что малейший дефект созревания функциональной системы в одном из ее многочисленных и разнолокализованных звеньях немедленно сказывается на дефектах конечного полезного эффекта, т.е. приспособления, и вводит в действие закон естественного отбора, который и устраняет данную неполноценную особь.

Могущим средством эволюции, благодаря которому устанавливаются гармонические соотношения, между всеми многочисленными и различными по сложности компонентами функциональной системы новорожденного животного является гетерохрония в закладках и темпах развития различных структурных образований зародыша. Гетерохрония является специальной закономерностью, состоящей в неравномерном развертывании наследственной информации. Благодаря этой наследственно закрепленной особенности созревания обеспечивается основное требование выживания новорожденного – гармоническое соотношение структуры и функции данного новорожденного организма с внезапно возникающим воздействием на него экологических факторов.

Таким образом, гетерохрония в развитии структур зародыша является одним из мощных средств в осуществлении единого закона экогенетического развития, как его понимали великий естествоиспытатель А.Н.Северцев и его школа. Гетерохронность в эмбриональном развитии отдельных структур зародыша служит основной задаче эволюции – наделению новорожденного полноценными и жизненно важными функциональными системами [Анохин, 1968, стр.81].

Автор далее отмечает, что такой избирательный и гетерохронный рост структур зародыша не связан с равномерным созреванием органа как целого, например, мозга, так как может касаться лишь нескольких его клеточных элементов и проводящих структур, участвующих, однако, в обширных центрально-периферических функциональных объединениях за пределами данного органа. Из этого следует, что понятие «органогенеза», пока еще занимающее основное место в теориях эволюционной морфологии, не может объяснить нам системный характер морфогенетических процессов зародышевого развития. Понятие «органогенеза» не может охватить также все то многообразие избирательных связей, которые образуются между различными органами и тканями в процессе созревания

функциональной системы как целого. Все это вместе взятое заставило автора еще в 1937 г. ввести новое понятие системогенеза, которое наиболее полно охватывает и характеризует выше закономерности эмбрионального созревания функций [Анохин, 1937, 1947, 1956, 1957, 1958].

Итак, системогенез, это избирательное и ускоренное по темпам развитие в эмбриогенезе разнообразных по качеству и локализации структурных образований, которые, консолидируясь в целом, интегрируют полноценную функциональную систему, обеспечивающую новорожденному выживание. Такое избирательное объединение разнородных структур организма в функциональную систему в свою очередь становится возможным только в основе гетерохронии в закладках и темпах развития и в момент консолидации этих структур на протяжении всего эмбрионального развития.

П.К.Анохин [1968] отмечает, что, в самом деле, надо считать естественным, что каждый исследователь, пытаясь понять, как образуется условный рефлекс, привлекает для объяснения именно те материалы, которые получены нейрофизиологией к данному моменту. Первые же наблюдения в лаборатории И.П.Павлова над условными рефлексамы послужили толчками к построению гипотезы о наиболее вероятном и наиболее приемлемом механизме самого замыкания на основе имеющихся к тому времени сведений о работе мозга вообще. Далее автор отмечает, что для того чтобы глубже войти в смысл первых предположений о механизмах условного рефлекса, надо на минутку представить себе, какой была нейрофизиология в начале XX века, поскольку И.П.Павлов мог почерпнуть необходимые ему сведения только из современной ему нейрофизиологии.

Было известно, что центральная нервная система осуществляет приспособительную деятельность на основе двух противоположных процессов – возбуждения и торможения. Благодаря открытию И.М.Сеченовым торможения в центральной нервной системе оно стало широко привлекаться для объяснения сложных координаций. Однако все эти трактовки касались в основном спинного мозга. И только И.М.Сеченов в своей знаменитой книге «Рефлексы головного мозга» привлек концепцию о центральном возбуждении и торможении для построения теоретических представлений о рефлекторной природе работы головного мозга. Это было смелое приложение материалистического принципа к объяснению таких механизмов психической деятельности, которая трактовалась до этого преимущественно на основе идеалистических концепций. Однако тонкие механизмы деятельности высших отделов центральной нервной системы, до коры головного мозга включительно, до последнего времени не были объяснены достаточно удовлетворительно. Условный рефлекс, являясь универсальной формой деятельности целого мозга, естественно, требует для понимания его экспериментального анализа всех отделов центральной нервной системы.

В начале 1900-х годов над проблемами спинномозговой координации наиболее широко и тонко работал Sherrington. В 1905 г. вышла в свет его монография «Интегративная деятельность нервной системы». Однако Sherrington практически не подошел к истинной интеграции нервных процессов, хотя он и сделал весьма значительные открытия в области частных механизмов центральной нервной системы (теория общего пути, аллирование дуги рефлексов, реципрокное взаимодействие между мышцами-антагонистами, состояние центрального возбуждения и т.д.). В сущности, интересы Sherrington лежали в области исследования частных механизмов интегративной деятельности, но не касались закономерностей самой интеграции как функции целого организма. Кроме того, к этому

времени уже вполне созрели представления о значении синаптической передачи возбуждений, хотя эти представления и не были еще достаточно четко разработаны для центральной нервной системы.

Условный рефлекс, обеспечивающий приспособления целого организма к внешней среде, представляет собой в форменном смысле интегративный акт организма, поскольку никакая совокупность нервных процессов не может быть названа интеграцией, если эта интеграция не привела к конечному приспособительному эффекту [стр.11].

И.П.Павлов стоял перед дилеммой: построить новое и оригинальное представление о механизмах условного рефлекса или остаться на чисто феноменологическом уровне его объяснений. Верный физиологическим традициям, И.П.Павлов отказался от феноменологического описания условного рефлекса и, переведя весь вопрос в плоскость физиологической интеграции, дал первую модель условного замыкания.

В предисловии к своим лекциям по физиологии высшей нервной деятельности он пишет: «Между нами и американцами до сих пор существует, однако, следующая значительная разница. Раз там объективное изучение ведется психологами, то, хотя психологи и занимаются изучением часто внешних фактов, тем не менее, что касается постановки задач, анализа и формулировки результатов, они думают большей частью чисто психологически. Поэтому работы их не носят чисто физиологический характер, за исключением группы «бихевиористов».

П.К.Анохин [1968] считает, что в начале XX века доминировал взгляд, что центральная нервная система работает на основе строгого локализационного принципа. Такой точке зрения особенно способствовали эксперименты Munk, Fritsch и Hitzig, сильно укрепивших представления об ограниченной локализации в коре больших полушарий различных сенсорных проекционных областей. Вместе с тем вся нейрофизиология того времени прочно связана с понятием порога раздражения и силы возбуждательного процесса. Было установлено, что, начиная от порога возбуждения, центральная нервная система может возбуждаться все более и более сильными импульсами, которые в соответствии с нарастанием силы приводят к все более и более генерализованной реакции животного. Классическим выражением этого значения силы стимуляции был эксперимент Pflüger с иррадиацией возбуждения по спинному мозгу.

Таким образом, к началу XX века принцип локализации и зависимость локализованности возбуждения от силы раздражения являлись вполне устоявшимися концепциями, которые в значительной степени определяли постановку вопроса, а также трактовку полученных результатов. Естественно поэтому было ожидать, что понимание связи между индифферентным и безусловным раздражителями должно быть построено на основе общих физиологических представлений.

При этом важно иметь в виду, что сама логическая ситуация эксперимента с условными рефлексам была вполне определенной: два раздражителя внешнего мира – «индифферентный» и «жизненно существенный», совпадающие во времени, в какой-то степени случайно, входят в центральную нервную систему последовательно и независимо. Такую первичную независимость одного раздражителя от другого можно видеть в том, что мы можем произвольно выбрать для образования условной связи любой индифферентный агент. Это может быть зрительный, слуховой, кожный и обонятельный и т.д.

Далее автор отмечает, что во всех этих случаях легко убедиться, что избранный нами внешний раздражитель никакого отношения к существенно важным деятельностям

организма вначале не имеет, если не считать ориентировочно-исследовательскую реакцию, которая всегда возникает при действии нового раздражителя на органы чувств животного.

Если после нескольких таких последовательных совпадений ранее индифферентный раздражитель стал сам формулировать ту жизненно важную деятельность, которая всегда следует после него, то уже просто здравый смысл заставляет сделать вывод, что между первым и вторым раздражителями установилась какая-то материальная связь и, конечно, на субстрате нервной системы. Такая четкая логическая ситуация в экспериментах с условным рефлексом неизбежно должна была толкнуть на поиски конкретной связи между двумя раздражителями.

Как известно, в публикациях 1908 г. И.П.Павлов дал первую схему условного рефлекса, в которой корковый пункт индифферентного раздражителя связывался с пищевым центром продолговатого мозга. Установлено, что после нескольких сочетаний индифферентный раздражитель стал сам вызывать слюноотделение. И.П.Павлов писал по этому поводу: «Из этого явствует, что раз в нервной системе возникают очаги сильного раздражения (в данном случае в рефлекторном слюнном центре), то индифферентные доселе раздражения, падающие из внешнего мира и приводимые в воспринимающие центры коры больших полушарий, направляются, концентрируясь, проторивая себе, таким образом, дорогу к этим очагам». Так была создана концепция притяжения слабого возбуждения очагом более сильного возбуждения, созданного безусловным раздражителем. Далее автор отмечает, что естественно было думать, что возбуждения от индифферентного раздражения какими-то путями уже с самого начала попадают в структуры еще не примененного безусловного раздражения, т.е. кормления. Однако строго локализационная концепция «очага возбуждения», господствовавшая в то время, предписывала ограничить распространение индифферентного раздражения из проекционной зоны, т.е. из вполне локализованного очага возбуждения. Можно видеть, что на основе этой логики у индифферентного раздражения не было других возможностей соединиться с очагами безусловного возбуждения, как только быть притянутым им. Так возникла гипотеза «притяжения» индифферентного возбуждения в точном соответствии с представлениями о строгой локализации возбуждения в центральной нервной системе от обоих применяемых раздражителей. Так же возникла и идея «проторения», которая дополнила общую концепцию о связи двух очагов возбуждения.

Изложенная выше гипотеза исторически была первой и поэтому, естественно, отразила в себе только весьма общие черты условнорефлекторной деятельности. Параллельно тому, как получались новые результаты исследований в лаборатории И.П.Павлова, исследователи все более убеждались, что контакт между индифферентным возбуждением и безусловным возбуждением образуются не по маршруту кора–продолговатый мозг, а по маршруту кора–кора. Такое решение вопроса стало возможным после того, как сложилась концепция о корковых представительствах от различных безусловных рефлексов. Благодаря этому добавлению сам процесс замыкания из корково-подкорковых стал корково-корковым, т.е. происходил между двумя представительствами: представительством индифферентного раздражения и представительством безусловного раздражения. Далее автор отмечает, что такое изменение локализации замыкания условной связи не изменило, однако, представления о самой природе замыкания. Как и при первой гипотезе, сильный очаг возбуждения коркового представительства безусловного раздражения «притягивал» к себе возбуждение от индифферентного раздражения [стр.113].

П.К.Анохин [1968] отмечает, что в последнее время было высказано еще несколько представлений о замыкании условного рефлекса, которые дали несколько вариаций основного принципа замыкания, сформулированного в 1908 г. И.П.Павловым.

Например, Э.А.Асратян [1953], основываясь на общеизвестном факте, что индифферентный раздражитель вызывает ориентировочно-исследовательскую реакцию, предполагает, что именно корковое представительство этой последней реакции связывается с представительством центра безусловной реакции. В представлении Э.А.Асратяна очаг индифферентного возбуждения был заменен очагом безусловного возбуждения ориентировочно-исследовательского характера, и, следовательно, сам процесс замыкания должен осуществляться между корковыми представительствами двух безусловных рефлексов.

Наблюдения в экспериментальной обстановке показывают, что ориентировочно-исследовательская реакция животного на какой-то раздражитель может прервать течение безусловной пищевой реакции. Иначе говоря, в какой-то момент взаимодействия этих двух безусловных реакций как раз именно ориентировочно-исследовательская реакция может быть более сильным «очагом возбуждения», чем безусловное пищевое возбуждение. Наблюдения поведения человека в различных условиях жизни показывают, что ориентировочная реакция на что-нибудь новое может полностью подавить пищевую, половую и даже оборонительную реакцию. Далее автор отмечает, что необходимо узнать в каком направлении будет образовываться временная связь, и в каком направлении она будет реализовываться по сигналу. Здесь мы имеем явное несоответствие той логике соотношений, которую И.П.Павлов вложил в свою первичную концепцию о замыкании условного рефлекса. К сказанному выше следует прибавить, что ориентировочно-исследовательская реакция по самой своей физиологической сути не может иметь четко отграниченного «очага возбуждения», которого обычно имеют в виду, когда говорят о замыкании условной связи. В самом деле, хорошо известно, что в процессе формирования ориентировочно-исследовательской реакции происходит активное собирание информации, входящей в центральную нервную систему через различные анализаторы. Это значит, что в процессе многосторонней ориентировки во внешнем мире кора мозга приобретает несколько активных очагов возбуждения. Поэтому трудно представить себе, как этот многоочаговый и, несомненно, интегрированный процесс поиска наиболее полного для данного момента афферентного синтеза может «связаться» с очагом возбуждения безусловного раздражителя. Автор далее отмечает, что разобранных выше противоречий вполне достаточно, чтобы видеть, как трудно согласиться с замыканием условной связи между двумя корковыми очагами безусловных возбуждений. Описанная выше концепция сохраняет наиболее характерную черту всех прежних концепций – наличие двух отдельных очагов возбуждения в коре мозга, между которыми и образуется замыкание.

Автор кратко изложил новые результаты в виде четырех положений:

1. Любое из раздражений, будь то индифферентное или безусловное, поступает в кору больших полушарий по двум каналам. По первому каналу автор имеет в виде лемнисковую систему, таламус и проекционные зоны больших полушарий. Другой, более мощный канал поступления афферентных возбуждений в кору мозга был открыт работами Magoun и Moruzzi. Ими был показан новый, коллатеральный путь распространения тех же самих возбуждений через ретикулярную формацию ствола мозга. Однако эти возбуждения претерпевают очень большую трансформацию

своего качества.

2. Одной из замечательных особенностей возбуждений, коллатерально ответвляющихся из лемнисковых путей в ретикулярную формацию, является то, что, будучи в какой-то степени копией возбуждений, направляющихся в таламус и кору, они претерпевают, однако, чрезвычайно обширную дисперсию по подкорковым ядрам. Можно без преувеличения сказать, что все подкорковые образования в той или иной форме оказываются втянутыми в обработку этой информации. И только после этого этой обработкой афферентная информация превращается большей частью в генерализованные потоки восходящих возбуждений, которые приходят в кору больших полушарий всего лишь на 5-25 м/сек позднее, чем прямая информация по лемнисковым системам. Нельзя не видеть, что это последнее положение противоречит тому смыслу, которого мы вкладываем в понятие «очаг возбуждения».
3. «Очаг возбуждения», с которым связаны все наши рабочие гипотезы, не подчиняется действию наркотического вещества и, следовательно, не может быть скоррелирован с состоянием бодрствования, сознания и со всем тем, что сопутствует этим активным состояниям мозга.
4. Тот факт, что возбуждения, идущие по-второму, так называемому неспецифическому каналу, имеют генерализованный характер, т.е. адресуются по всем областям коры головного мозга, является особенно важным для проблемы замыкания условного рефлекса.

Первые концепции о замыкании условного рефлекса относятся к тому периоду, когда головной мозг в целом казался исследователю своеобразным «черным ящиком», для которого могли предполагать самые разнообразные схемы и соотношения, что и характерно для «черного ящика». Однако последние достижения нейрофизиологии по прямому исследованию внутримозговых соотношений значительно ограничивают возможность таких гипотез. Автор отмечает, что я имею в виду открытие физиологической роли ретикулярной формации как мощного канала восходящей информации и ее активирующего влияния на кору головного мозга. С момента этих физиологических работ Moguzzi и Magoun наши представления о поступлении афферентных возбуждений в кору больших полушарий значительно изменились.

В самом деле, на чем были построены все начальные концепции замыкания условного рефлекса? Они были построены на допущении, что вся афферентация, поступающая в кору головного мозга, идет по одному каналу, т.е. по лемнисковым путям, через специфические таламические ядра, а потом в коре формирует четко отграниченные очаги возбуждения (проеекционного) данной сенсорной модальности.

Открытие физиологической роли ретикулярной формации в какой-то степени расширило наши знания о механизмах поступления афферентной информации в кору больших полушарий. Стало ясно, что обработка поступающей в мозг афферентной информации является значительно более сложной. До сих пор не имеется достаточно четкого представления о том, какие изменения внесли эти новые результаты в наши прежние представления о замыкании условного рефлекса. Это значит, что эта генерализация возбуждения по коре имеет особый характер: она формируется в восходящей направлении, т.е. по вертикальному принципу, а не по горизонтальному, как это нами предполагалось для всех рабочих гипотез об иррадиации возбуждений из «исходного пункта» возбуждения.

П.К.Анохин [1968] отмечает, что наиболее важной попыткой, сделанной в этом направлении, является гипотеза Fessard [1958] и Gastaut [1957], касающаяся механизма и локализации замыкательного процесса в условном рефлексе. Точка зрения этих авторов построена на том, что процесс первичной генерализации восходящих возбуждений через мультисинаптический ретикулярный канал составляет основу для возникновения первичного замыкания временной связи на подкорковом уровне. Этот вывод упомянутых выше авторов основывается на том, что начальные условнорефлекторные изменения электроэнцефалограммы при выработке условного рефлекса возникают в ретикулярной формации. Такое отклонение потенциалов, по Fessard и Gastaut, является наиболее заметным и первым в случае постепенного нарастания условной реакции. Автор далее отмечает, что фактически именно только этот фактор – электроэнцефалографические сдвиги служат опорой для весьма ответственного заключения о первичной подкорковой локализации замыкания условной связи. По мнению авторов, этот первично замкнувшийся процесс впоследствии завладевает и корой больших полушарий. Автор отмечает, что вряд ли можно отрицать общее положение о том, что принципиально любая часть головного мозга способна на ассоциацию двух последовательно действующих на нервную систему раздражителей. В этом состоит эволюционный смысл развития самой нервной ткани как субстрата быстрого химического сцепления последовательно развивающихся химических трансформаций, возникающих при каждом действии на органы чувств внешних воздействий. Однако в разбираемом случае речь идет о более сложном явлении – о вполне организованном условнорефлекторном поведенческом акте. Именно поэтому необходимо высказать несколько замечаний по поводу изложенной выше концепции Fessard и Gastaut.

П.К.Анохин [1968] отмечает, что роль ориентировочно-исследовательской реакции в процессе замыкания для нас давно уже является ясной. Она состоит в том, что возникающая при этом высокая степень активации корковой деятельности способствует более быстрой обработке полученной информации благодаря значительному облегчению многосторонних связей и сопоставлений восходящих возбуждений на корковом уровне [Анохин, 1958]. Автор отмечает, что, возвращаясь к наблюдению Fessard и Gastaut, мы должны сказать, что именно самый начальный период выработки условной реакции остался неучтенным в их концепции.

На самом деле, уже при первых применениях индифферентного раздражителя кора головного мозга принимает самое деятельное участие, распространяя свое влияние в кортикофугальном направлении далеко за пределами самой коры. Естественно поэтому думать, что тот признак замыкания, которого взяли за основу Fessard и Gastaut, является лишь отдаленным результатом уже широко развившегося влияния головного мозга на все уровни центральной нервной системы [Шумилина, 1959, 1961, 1964].

В чем состоит это участие коры в определении первичного замыкания условного рефлекса? Автор в связи с изучением так называемой переделки условных рефлексов установил, что первичные формы новых условных ассоциаций возникают с участием коры больших полушарий [Анохин, Артемьев, 1949]. Однако это участие является весьма интересным. Осуществляя сопоставление и синтез многочисленных и разнообразных афферентных воздействий на организм, кора головного мозга по кортикофугальным связям может активно воздействовать на подкорковый уровень [Анохин, 1968].

П.К.Анохин [1968] отмечает, что именно так я объясняю наблюдения Fessard и Gastaut с условными электрическими феноменами в подкорковых образованиях. Они, в

самом деле, могли видеть электроэнцефалографический признак условного замыкания в подкорке, хотя медленные потенциалы и не весьма признак этого процесса. Однако появлению такого признака несомненно, предшествовала значительно продолжительная ориентировочно-исследовательская реакция с генерализованной активацией медленных электрических потенциалов коры мозга и со всеми теми корково-подкорковыми реверберациями возбуждений, которые являются неотъемлемым механизмом стадии афферентного синтеза. Иначе говоря, кора головного мозга активно вмешивается в деятельность подкорковых аппаратов уже в самом деле в начале выработки условного рефлекса. Автор далее отмечает, что проведенный нами давно анализ замыкания условного рефлекса с точки зрения участия в этом процессе коры мозга и подкорковых аппаратов показал, что именно такие взаимоотношения и складываются в масштабе целого мозга.

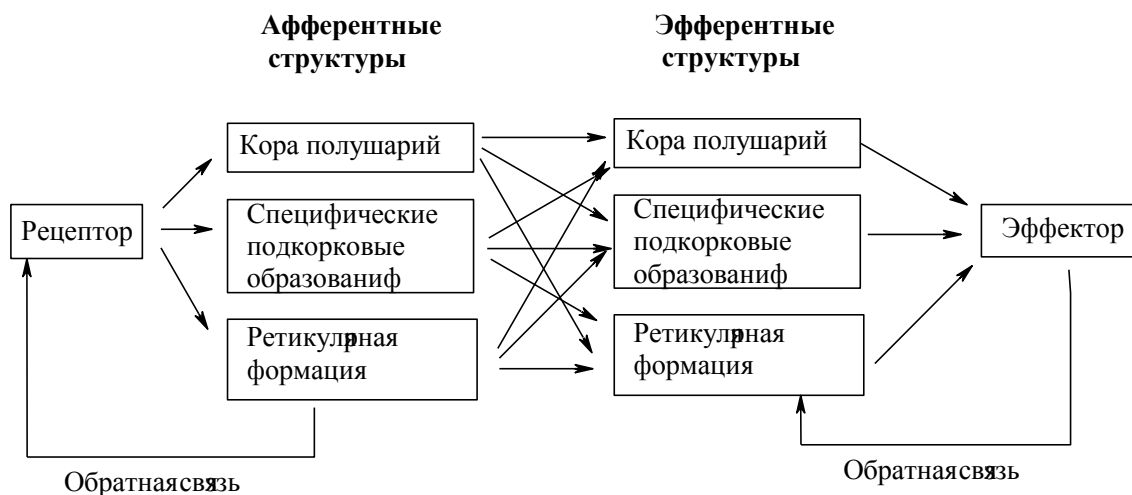
Условное замыкание, несомненно, имеет вертикальный характер, и только временные связи различных уровней головного мозга имеют различное поведенческое значение и неодинаковый физиологический состав, определенный объемом афферентного синтеза, необходимого для выработки условного рефлекса [Анохин, 1932, 1949, 1955, 1958, 1959, 1964]. Автор считает, что эти данные весьма гармонируют с последними нейрофизиологическими доказательствами непосредственного воздействия внешних уровней центральной нервной системы на все синаптические узловые пункты, лежащие на пути приема афферентных сигнализаций с периферии [Hernandez-Peon, 1956; Livingston, 1953]. Было бы физиологическим нонсенсом, если бы мы приписали ретикулярной формации инициативную роль в активном подборе и активном торможении отдельных потоков восходящей афферентной информации. В самом деле, активное центральное воздействие на потоки периферических афферентаций служит лишь более общему процессу целого мозга – афферентному синтезу, который осуществляется, как мы увидим ниже, благодаря многосторонней конвергенции возбуждений на клетках коры мозга. Но этот синтез не является дезорганизованной погоней за афферентные импульсации. Он служит формированию критического момента поведения – выработке решения поступить именно так, а не иначе, сформировать данный поведенческий акт, а не другой.

Такая работа центральной нервной системы может осуществляться только там, где синтетически обрабатываются и исходное побуждение, и особенности данной ситуации, и имеющийся в памяти адекватный материал. Таким местом является кора головного мозга, воспринимающая все виды информации в форме чрезвычайно широких конвергенций и перекрытий возбуждений, при участии одних и тех же корковых элементов в одном и том же восходящем возбуждении. Итак, представление о замыкании сложного рефлекса как функции ретикулярной формации могло возникнуть только потому, что не учтен был первый этап в формировании каждой условной реакции – синтез всех афферентных воздействий при помощи ориентировочно-исследовательской реакции. Как следствие ориентировочной реакции неизбежно развивается стадия афферентного синтеза, объединяющая во времени действия и индифферентных, и безусловных раздражителей.

Прямым подтверждением всех указанных выше соображений об уровнях замыкания являются весьма интересные многолетние опыты Н.Ю.Беленкова, удалявшего полностью полушария мозга у кошек и успешно образовавшего после этого у них условные рефлексы [Беленков, 1962]. Правда, эти условные рефлексы обладали весьма редуцированными свойствами полноценных условных рефлексов, но тем не менее они непосредственно

убеждают в наличии у подкорковых ядер потенциальных способностей к образованию условного замыкания [Анохин, 1968].

Опыты Н.Ю.Беленкова являются прямым подтверждением того, что те элементарные процессы ориентировки, формирования эмоциональных состояний и способности к ассоциации, которые, несомненно, имеют место в подкорковых аппаратах, способны осуществить условное замыкание. Н.Ю.Беленков дает схему, в которой он, так же, как Fessard и Gastaut, но исходя из своих фактических данных, пытается примирить прежние концепции об исключительном корковом замыкании условного рефлекса с новейшими достижениями нейрофизиологии, особенно с физиологическими свойствами ретикулярной формации (схема 1).



Как можно видеть из приведенной схемы, замыкание условной связи допускается на всех уровнях подкорки и коры мозга, однако, естественно, это замыкание становится тем легче, чем более полный афферентный синтез сможет осуществить оставшаяся часть массы в коре и подкорковых аппаратах.

П.К.Анохин [1968] считает, что надо согласиться с автором, все эти связи имеют многосторонний характер, но особенно облегчаются при наличии восходящей активации корковой деятельности. Если исходить из несомненного положения, что образование условной связи является результатом предварительно развивающегося афферентного синтеза, то такая связь сможет образовываться тем скорее, чем более широкие возможности афферентного синтеза имеются в нервной системе. Вероятно, это обстоятельство является решающим в весьма убедительных опытах Н.Ю.Беленкова, если, конечно, допустить, что вся корковая ткань была удалена без остатка.

П.К.Анохин [1968] в своей монографии в связи с развитием морфологии нервной системы и тонкой электрофизиологии выдвигает концепцию о природе замыкательного процесса. Автор считает, что необходимо дать объяснение природе самого замыкательного процесса, его устойчивости на длительные сроки. Автор считает, что новая концепция как нельзя лучше иллюстрирует справедливость формулы И.П.Павлова о зависимости наших взглядов и гипотез от уровня развития соответствующих методов исследования и научных представлений.

В 1933г. Lorente de No впервые показал, что возбуждение, приходящее в центральную нервную систему, не всегда распространяется по ней поступательно и линейно от пункта входа до пункта выхода этого возбуждения на периферические рабочие аппараты. Именно так надо было бы думать, исходя из классической формулы рефлекса и

сложившихся представлений о работе центральной нервной системы. Оказалось, что имеются специальные структурные образования, в которых возбуждение, раз попав в них, оказывается, как бы в циркулярной «ловушке», продолжая здесь распространяться от элемента к элементу по замкнутому кругу в течение долгого времени [Lorente de No, 1933]. Автор далее отмечает, что поскольку мысль исследователей о механизмах памяти и замыкания условного рефлекса все время искала какого-либо структурного эквивалента продолжительного функционирования, морфологические Lorente de No немедленно привлекли к себе внимания и некоторыми авторами были включены в концепцию замыкания условного рефлекса.

В самом деле, какой-то процесс, связывающий два внешних раздражителя, мог бы действительно стать постоянным, попав в такого рода «ловушку возбуждения», а впоследствии мог бы произвольно воспроизводиться по сигналу как результат приобретенного опыта. Рядом авторов высказано предположение, что память как условнорефлекторный опыт откладывается в центральной нервной системе именно в форме таких специфических «ловушек возбуждения». Однако симпатию к такому объяснению можно понять только в одном смысле: Lorente de No рассматривает упомянутые выше структуры, как эквиваленты памяти и замыкания [стр. 123].

Далее автор отмечает, что фактически на самом деле, имеется много противоречивых факторов, которые убеждают в том, что «ловушки возбуждения» не могут быть аппаратом запоминания и стабилизации пережитого условнорефлекторного опыта. Прежде всего, как правильно указывает Eccles [1953], это объяснение могло бы быть пригодным для кратковременных запоминаний, т.е. для того, что в физиологии условного рефлекса получило название следового процесса, ибо вряд ли можно считать доступным, чтобы организм, нуждающийся в миллионах запоминаний, столь неэкономно совершал эту работу в своих клеточных элементах мозга. Он должен был иметь, по крайней мере, миллионы непрерывно циркулирующих циклов возбуждений.

Исследования Eccles и McIntyre моносинаптических рефлексов показали, что наличие продолжительных разрядов через эти синаптические образования ведет к сокращению скрытого периода при проведении возбуждения и к увеличению константности между нервными элементами. Eccles считает, что такое облегчение возбуждения может являться результатом избыточного накопления передатчика в межсинаптических пространствах [Eccles, 1953].

В связи с этой точкой зрения особенно интересным становится вопрос о роли так называемых щипиков, которыми усеяны дендриты нервных клеток вообще и особенно коры головного мозга. Как известно из классических работ Cajal, длинные дендриты корковых пирамидных клеток сплошь усеяны образованиями, которые по внешности похожи на щипы и особенно отчетливо видны при обработке мозга по методу Гольджи [Cajal, 1955]. Далее автор отмечает, что с тех пор эти «щипики» не перестают интересоваться как нейроморфологов, так и нейрофизиологов. В чем состоит их функциональный смысл? В последние годы появилось несколько работ по анализу тончайшего строения этих «щипиков» методом электронной микроскопии. Было показано, что каждый такой «щипик» имеет вполне определенную структуру и, несомненно, составляет органическое целое с протоплазмой дендритных образований.

П.К.Анохин в большой серии экспериментов с перекрестными анастомозами нервных стволов различного функционального значения получил весьма веские данные в

пользу того, что наши представления о структуре синапса и, главное, о функциональной принадлежности его различных частей, должны быть изменены. После гетерогенного анастомоза *vagus-lingualis* волокна блуждающего нерва врастают в периферическую ветвь язычного нерва и полностью восстанавливают в слизистой оболочке языка структуры тех рецепторных образований, которые всегда имеют место в этой зоне иннервации язычного нерва. Больше того, в функциональном отношении эти рецепторы полностью соответствуют обычным рецепторам языка, воспринимающим разные качества пищевых веществ, и только возбуждения от них попадают на другие нервные центры [Анохина, 1946].

Точно так же анастомозы *vagus-radialis* приводятся к ряду «химерных» явлений вследствие того, что в коже после регенерации восстанавливаются именно те рецепторы, которые всегда были свойственны коже и мы ищем в зоне иннервации *v.radialis*. В результате таких соотношений штриховое раздражение кожи в зоне искусственной иннервации блуждающим нервом приводит к немедленным кашлевым толчкам, иногда точно соответствующим ритму раздражения. Наоборот, сжатие мышцы между пальцами вызывает постепенно рвоту [Анохин, Иванов, 1935б].

Если исходить из качества нанесенного раздражения, то мы можем безошибочно сказать, что рецепторы кожи и рецепторы мышц восстановились в своем натуральном значении, несмотря на то, что кожная и мышечная зоны лучевого нерва иннервируются в данном случае блуждающим нервом. Далее автор отмечает, что если говорить о структуре синапса, которая во всех случаях состоит из пресинаптических и постсинаптических образований, то здесь особенную убедительность имеют эксперименты с гетерогенными анастомозами эфферентных нервов. Наибольшую демонстративность авторы получали в опытах с анастомозом *n.phrenicus-Chordatumpani*. Как известно, *n.phrenicus* является мышечным нервом и иннервирует поперечнополосатые мышцы диафрагмы через нейромускулярный синапс, имеющий специфическую функцию. Опыт автора показал, что раздражение диафрагмального нерва выше места анастомоза дает в известной стадии регенерации обильное слюноотделение, как если бы мы раздражали барабанную струну [Алексеева, 1961]. Автор считает, что синаптические образования регенерировали по своей исходной физиологической специфике, хотя, в слюной железе и подросли волокна диафрагмального нерва.

Далее П.К.Анохин [1968] отмечает, как понимать все вышеизложенные результаты опытов с функциональными анастомозами нервных стволов? Чтобы наилучшим образом понять весь смысл приведенных выше результатов и их значение для обсуждаемой нами проблемы, мы должны отметить два важных обстоятельства:

1. Нисходящая валлеровская дегенерация, развивающаяся после перерезки барабанной струны или язычного нерва, охватывает все периферические структуры, приводя к полному исчезновению как рецепторов языка, так и нейросекреторных синапсов в самой слюнной железе. Это означает, что трофическое влияние центрального нейрона распространяется на все структуры периферических образований.

2. Однако, несмотря на это, нервные волокна совершенно другого функционального характера восстанавливают синаптические образования, точно соответствующие прежней тканевой принадлежности синапсо-секреторной клетки, ее прежней функции, хотя подрастающее волокно и принадлежит к иной функциональной категории (моторное). На основании этих двух положений мы можем с большей долей вероятности построить схему

двойной принадлежности синапсов – трофической и функциональной.

Далее автор считает, что нужно возвращаться к вопросу о роли тех структурных образований, которые разбросаны по всем дендритным образованиям крупных корковых клеток и названы «щипиками».

К какому субстрату они принадлежат: к тем аксонам, которые разветвляются на данном дендрите или представляют собой весьма утрированную в молекулярном отношении структуру, которая является аналогом тканевого синаптического субстрата, принадлежащего в функциональном отношении принимающему органу? Автор считает, что «щипики» как и вообще постсинаптические образования, в весьма большой степени отражают функциональные свойства последнего этапа в передаче информации, находясь под постоянным влиянием аксоплазмы нейрона.

Все эти соображения приводят нас к тому, что синапс по своей сути не может быть местом, фиксирующим какую-либо последовательность двух возбуждений, адресующихся к различным пунктам головного мозга, ибо при этом допущении мы должны были бы принять, что к одному и тому же синапсу конвергируют несколько возбуждений различной модальности. Далее автор отмечает, что, в самом деле, оперируя с примерами моносинаптических дуг спинальных рефлексов, Eccles и др. авторы подчеркивают этим самым одно лишь простое упражнение синапса по отношению к одному и тому же много раз повторяемому возбуждению. Как можно видеть, здесь речь идет о двух, совершенно различных физиологических механизмах, поскольку в проблеме замыкания условного рефлекса речь идет всегда об ассоциации в субстрате нервной системы двух возбуждений, имеющих различную физиологическую модальность, различную локализацию и различную степень биологической значимости для организма. С этой точки зрения и так называемая постсинаптическая потенция не может быть привлечена к объяснению замыкательной функции условного рефлекса [стр.127].

Кроме того, имеется много и чисто нейрофизиологических возражений против принятия теории «синаптического упражнения» и последующего длительного изменения в структуре синапса. Конечно, поскольку имеется многочисленное применение одного и того же раздражителя, мы не можем исключить какого-то «упражнения» одних и тех же синаптических образований, однако едва ли этот факт является решающим для установления жизненно важной условнорефлекторной деятельности. Автор отмечает, что мы уже хорошо знаем, что можно проводить весьма длительные упражнения двух раздражителей – звонка и света – без успеха в смысле постоянной стабилизации этой связи. Наоборот, с каждым последующим упражнением образовавшаяся вначале связь между звонком и светом неизбежно угасает. Автор отмечает, что именно на основе этих соображений считает, что важнейшим фактором замыкания условного рефлекса является соединение таких двух раздражений внешнего мира, последнее из которых непременно дает организму жизненно существенную выгоду или удовлетворение.

С этой биологической точки зрения «упражнение» синапса явно отходит на второй план, поскольку весь смысл замыкательной деятельности головного мозга состоит именно в том, что организм в ряде случаев должен уже при первом совпадении внешних раздражений обеспечить себе успех приспособления к окружающим условиям. Автор отмечает, что, в самом деле, какой нецелесообразной была бы жизнь высокоорганизованного животного, если бы для избавления от какой-то смертельной опасности или разрушения организма животному требовалось бы «упражнение» для

повышения пропускной способности синапсов. Вряд ли уже после первого раза животному нужны были бы какие-нибудь упражнения. Далее автор отмечает, что однажды, ведя собаку на эксперименты, я так неудачно открыл входную дверь, что лапа животного попала под дверь и довольно сильно травмировалась, что было видно по душераздирающему крику животного. С тех пор каждый раз, подходя к этой двери, животное останавливалось вдалеке и, с опаской оглядывая дверь, обходило ее в почтительном расстоянии. Совершенно очевидно, что между видом открывающейся двери и сильнейшим болевым раздражением лапы уже с одного раза (!) установилась условнорефлекторная связь. Но что стало бы с животным, если бы для установления этой ассоциации потребовалось бы произвести, по крайней мере, несколько «упражнений»?

Все приведенное выше, взятое вместе, подчеркивает, что условнорефлекторное замыкание не есть следствие простого «упражнения» одного и того же синапса одним и тем же раздражителем. Оно не является также результатом простой последовательности двух любых раздражителей. Это такая последовательность раздражения, которая непременно заканчивается какой-то жизненно важной деятельностью или состоянием, которое охватывает все существо организма. И тот факт, что в подобных случаях ассоциация устанавливается уже с первого раза, свидетельствует о том, что суть заключается именно в качестве объединяемых возбуждений, но никак не в их чисто количественных параметрах. Именно высокая биологическая активность последнего из возбуждений способствует каким-то еще до конца не понятным образом крепкому «сцеплению» двух последовательно действующих на нервную систему раздражений.

К приведенным выше замечаниям по поводу несостоятельности теории упражнения синапса для объяснения условнорефлекторного замыкания можно добавить и еще нескольких соображений. Мы хорошо знаем теперь, – отмечает П.К.Анохин [1968], – что каждая нервная клетка, являясь компонентом какой-то весьма разветвленной деятельности целого мозга, участвует в каждой специфической деятельности всего несколькими своими синапсами [стр.128].

Автор приходит к такому заключению о том, что упражнения какой-либо сложной системы возбуждения в масштабе данной клетки сводятся к упражнению определенного количества синапсов. Однако эти же самые синапсы в совершенно другой системе меток могут принимать участие и в другой деятельности, которая может не иметь ни физиологического, ни логического отношения к первой деятельности. Возникает естественный вопрос, какое влияние эти измененные упражнением синапсы могут оказать на другую, новую деятельность, в которой они должны принять участие? Несомненно, они будут вносить какой-то диссонанс в формирование этой новой деятельности.

Все вышесказанные соображения автора приводят к заключению, что простая концепция тренировки синапсов и их структурных изменений, облегчающих проведение возбуждения, не может объяснить интимный механизм замыкания условного рефлекса.

Необходимо остановиться на кратком содержании гипотезы конвергентного замыкания условного рефлекса, описываемом в монографии П.К.Анохина «Биология и нейрофизиология условного рефлекса». Такая необходимость связана с тем, что лучших и ясных (биологических) объяснений условного рефлекса не нашлось. Поэтому целесообразно остановиться на этом вопросе подробнее.

П.К.Анохин [1968] отмечает, что историческая роль нервной системы состояла в том, что она специализировала и значительно снижала порог чувствительности организма

к отдельным жизненно важным воздействиям на него. Одновременно с этим она специализировалась и как субстрат, устанавливающий весьма быструю связь между двумя последовательными воздействиями на организм, ибо, как мы видели, организм есть прямое следствие и отражение этой первичной последовательности явлений в окружающем мире.

Далее автор отмечает, что как показывает практика павловской школы, абсолютно необходимо, чтобы этот последовательный ряд воздействий на нервную систему заканчивался чем-то существенным и значимым для организма, для его жизни, для его физиологических и биологических отправлениях. Именно последнее требование и составляет особенность классического условного рефлекса. Далее автор отмечает, что как мы видели, «замыкание условнорефлекторной связи» происходит только в том случае, если в непосредственной близости во времени от какого-либо индифферентного раздражения произошло такое воздействие на организм, которое сопровождается деятельностью врожденных структур организма, возбуждением его эмоциональной сферы и коренным образом меняет общее состояние организма.

Эволюция, развив две биологически противоположные реакции организма, обеспечивающие ему поддержание жизни и сохранение ее в форме защитных приспособлений, вместе с тем у высших животных закрепила еще и эмоционально-физиологическую оценку биологического характера внешних воздействий – положительных и разрушающих. Это приобретение дало возможность животному чрезвычайно быстро оценить жизненное значение любого внешнего фактора по одному из этих антиподных комплексов физиологических процессов. Именно это подкрепление генерализованной врожденной деятельностью и лежит в основе истинного условнорефлекторного замыкания. Такое замыкание всегда имеет приспособительный смысл, обеспечивая животному возможность лишь по одному сигналу сформировать реакцию, подготавливающую его к будущей ситуации: вовремя избежать разрушительных воздействий или использовать условия, благоприятные для жизни.

Автор, приступая к анализу природы процесса замыкания, отмечает, что надо выяснить: нервная система ассоциирует такие последовательности воздействия на организм, которые повторяются систематически и ведут к положительному в смысле сохранения жизни. Автор отмечает, что предметом нашего дальнейшего анализа и будет «замыкание» последнего типа, т.е. механизмы, которые представлены в классической форме условного рефлекса. А это значит, что, прежде всего, должны быть проанализированы на тонком нейрофизиологическом уровне те составные компоненты, на основе которых формируется условный рефлекс, т.е. индифферентный и безусловный раздражители. Автор отмечает, что при выработке условного рефлекса, несомненно, имеет место критический переход от одного биологического значения («индифферентный» раздражитель) к другому («жизненно важный»).

Автор счёл необходимым дать вкратце нейрофизиологическую характеристику «индифферентного» и безусловного раздражителей. В свете современных нейрофизиологических достижений наиболее полная оценка прихода возбуждения в центральную нервную систему, вообще в кору головного мозга, в особенности складывается из сопоставления трех электрофизиологических показателей – электроэнцефалограммы, вызванного потенциала и разрядной деятельности одиночного нейрона, т.е. отдельно взятой нервной клетки.

Поскольку лаборатория автора первой начала электроэнцефалографические

исследования условного рефлекса [Лаптев, 1941] с хроническим вживлением электродов в обстановке классического эксперимента И.П.Павлова, и авторам удалось постепенно выработать некоторую систему представлений и подходов к оценке упомянутых выше электрофизиологических критериев корковой деятельности. Далее, автор отмечает, что последние данные Jasper [1963], Jung [1963] и многих других, проводивших коррелятивные исследования поведения одиночных корковых элементов при выработке условных рефлексов, делают малополезной электроэнцефалограмму для понимания интимных процессов на уровне межклеточных взаимоотношений в коре мозга, если не считать оценку некоторых общих изменений потенциала для многочисленных корковых элементов одновременно [Анохин, 1964].

Именно поэтому при оценке судьбы индифферентного возбуждения в центральной нервной системе необходимо обратить внимание на распределение и изменение вызванных потенциалов, а также оценку клеточных разрядов. Естественно, возникает вопрос: насколько эти критерии достаточны для того, чтобы пытаться на основе их проникнуть в интимные и, несомненно, весьма тонкие процессы замыкания условного рефлекса? Далее, автор отмечает, что мне уже приходилось специально говорить по этому поводу [Анохин, 1958, 1964], прежде всего надо оговорить то огромное значение, которое имеет наркотизация для формы и распределения по коре мозга вызванных потенциалов, полученных с помощью одного и того же входного возбуждения [Alb-Fessard, 1960], и ряд других исследователей уже сделали указание на то, что качество наркотика и глубина наркотизации имеют значение для наблюдаемого индикатора, однако необходимо было произвести специальные эксперименты. Сотрудник автора Набиль Эффат [1964] произвел сравнительную оценку распределения вызванных потенциалов по коре головного мозга в ответ раздражения седалищного нерва в условиях применения различных анестетиков. Им были взяты эфир, нембутал, уретан, хлоразола и др., т.е. анестетики, наиболее употребительные в нейрофизиологических экспериментах. Вызванные потенциалы отводились от 48 пунктов коры, составляющих стандартную сетку для всех экспериментов и для всех наркотиков.

Было выяснено одно замечательное обстоятельство, несомненно, имеющее важное значение для понимания подкоркового этапа в распространении всякого афферентного раздражения по коре больших полушарий.

Как видно из двух схем и соответственно по четырем разным анестетикам, вызванные потенциалы имеют весьма разнообразное распространение по коре больших полушарий. В то время как, хлоралоза допускает выявление их по всей коре больших полушарий (от лобных до затылочных областей), уретан - как антипод этого анестетика, дает возможность выявиться вызванным потенциалам лишь на очень небольшой территории коры мозга в районе сенсомоторной локализации.

Сравнительные эксперименты Набиля Эффата позволяют автору высказать сразу же несколько положений:

1. Прежде всего, они показывают, что принципиально имеется полная возможность слегка надпороговому возбуждению седалищного нерва пройти через подкорковые аппараты и, дойдя по восходящим структурам до коры, сформировать здесь на всей поверхности вызванный потенциал соответствующей формы. Какие области реально получают эту информацию от подкорковых аппаратов, и в какой форме, это может зависеть только от различных превосходящих условий данного момента (наркоз, бодрствование,

естественный сон, эмоциональное возбуждение и т.д.).

2. Сам факт различного воздействия анестетиков на сенсорные возбуждения, восходящие к различным областям коры, показывает, что одно и то же сенсорное возбуждение, входящее в центральную нервную систему по лемнискowym путям, уже на подкорковом уровне распределяется по различным ядрам и приходит в кору головного мозга в форме многообразной информации. Этот факт нам сейчас важен потому, что он указывает на возможные широкие вариации в охвате подкорковых образований при прохождении одного и того же сенсорного, т.е. индифферентного возбуждения.

Из приведенного выше следует, что распространение вызванных потенциалов по коре головного мозга и особенно форма этих потенциалов могут служить косвенными показателями того, как распространяется влияние того, что мы называем афферентным раздражением. Значение этого факта естественным образом перерастает в вопрос о том, как в дальнейшем уже на уровне корковых синаптических организаций распределяются те потоки восходящих возбуждений, которые соответствуют применению индифферентного раздражения. Ясно, что само «таинство» замыкательного процесса совершается на конечном этапе обработки восходящих возбуждений, потому понять конечный механизм замыкания – это значит знать те процессы, в которые трансформируются на корковом уровне все восходящие возбуждения.

Далее П.К.Анохин [1968] отмечает, что главная цель этого разбора физиологического состава, вызванного потенциала, состоит в том, что с принятием концепции о множественном характере восходящих влияний на кору больших полушарий, мы получаем широчайшие возможности для ответа на вопрос: каким образом одно и то же сенсорное возбуждение типа «индифферентного возбуждения» распространяется по различным областям коры больших полушарий и даже по различным ее слоям? Ответ на последний вопрос составляет совершенно необходимую предпосылку для понимания природы и судьбы индифферентного возбуждения, а также механизмов его взаимоотношений с безусловным возбуждением.

Автор на основании анализа результатов нагревания коры головного мозга показал, что в каждом пункте распределяется несколько потоков восходящих возбуждений между отдельными потоками и, наконец, от глубины локализации конечных синапсов формируются определенные конфигурации вызванного потенциала на поверхности коры.

Например, было установлено, что вторичный разряд Форбса, представленный вторым положительным колебанием вызванного потенциала, вероятнее всего, формируется как дипольный результат отрицательных субсинаптических потенциалов, возникающих примерно в нижней части II слоя, т.е. на середине длинных дендритов больших пирамидных клеток коры. Далее автор отмечает, что последние исследования с химическим анализом отдельных фаз коркового вызванного потенциала показали, что различие потоков восходящих возбуждений идет гораздо дальше, чем только по форме электрического потенциала, как обычно мы его расцениваем и различаем. Весьма вероятно, что за одним и тем же гомогенным по виду электрическим потенциалом кроется целая серия различных по происхождению восходящих потоков возбуждений. Приходя в одно и то же место коры, они теряют свою индивидуальность в монотонном электрическом феномене, который может представлять собой сумму потенциалов одного и того же знака или какую-то алгебраическую сумму двух противоположных знаков электричества. Естественно, такие комбинации, а их достаточно много в электрической деятельности коры больших

полушарий, ставят исследователя в весьма затруднительное положение, когда он производит корреляцию электрического феномена с истинными нейрофизиологическими механизмами. Известно, например, что путем непосредственной аппликации на кору мозга гамма-аминомасляной кислоты можно полностью заблокировать образование в этом пункте отрицательного компонента вызванного потенциала [Purpura, 1959].

Эти результаты привели к общепринятому мнению, что гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) является специфическим блокатором деполяризующих синапсов, ибо отрицательный потенциал вызванного коркового ответа имеет именно такое происхождение. Таким образом, и здесь в основу классификации потенциалов, объяснения их получения получен электрический параметр целостного нейрофизиологического акта. Специальные исследования вызванных потенциалов в различные периоды постнатального развития показали, однако, что блокада отрицательного вызванного потенциала наложением ГАМК происходит совсем не потому, что она является результатом деполяризации. Эта блокада является результатом того, что данная поляризация имеет нейрофизиологическую основу, чувствительную к действию ГАМК. Таким образом, центр тяжести в оценке природы действия ГАМК переместился из области электрической в область нейрохимической специфики данного процесса.

Автор далее отмечает, что это заключение можно было сделать на основании опытов Ф.Ата-Мурадовой. Наложив ГАМК на пункт отведения вызванного потенциала, она получила подавление известного отрицательного потенциала вызванного ответа. Но вместе с тем ГАМК активирует какой-то новый отрицательный потенциал, который раньше, до наложения ГАМК, не был замечен, а теперь отчетливо выявился [Ата-Мурадова, 1963]. Следует отметить, что аппликацией нембутала и стрихнина (как в отдельности, так и одновременно) можно вызывать дальнейшее расщепление отрицательного потенциала и показать, что имеется целое «семейство» отрицательных потенциалов, объединенных в одном общеизвестном отрицательном колебании. Стоит лишь воздействовать на пункт отведения специфическими агентами, как сразу же возникает диссоциация этих объединенных отрицательных потенциалов на основе избирательного действия их на апплицированное вещество.

Автор далее отмечает, что для обсуждаемой нами проблемы весьма важно подчеркнуть, что каждая разновидность отрицательного колебания в коре, очевидно, имеет свою химическую специфику и сформирована отдельным потоком восходящих возбуждений.

Автор отмечает, что все приведенные данные и соображения о всей совокупности возбуждений, которые вызываются в коре мозга действием на нервную систему какого-либо раздражения, заставляют признать, что участие в замыкательном процессе «индифферентного возбуждения» не так просто, как представлялось раньше. Действительно, само понятие «замыкание» предполагает нечто вполне определенное в форме определенного «очага возбуждения». Оказывается, индифферентный раздражитель ведет к формированию широко генерализованных потоков восходящих возбуждений, которые приходят в кору головного мозга в разные слои и области через различные временные интервалы и имеют различную химическую природу. Неизбежно должен возникнуть вопрос: какое же из этих многочисленных возбуждений должно образовать замыкание условного рефлекса, и какими характеристиками оно для этого должно обладать?

Понятно, что, вопрос о конкретных механизмах замыкания условного рефлекса не может быть решен в обычном смысле, т.е. как некоторый определенный синаптический контакт между определенными пунктами мозга. Если же к этому многообразию корковых и подкорковых возбуждений, развивающихся в разных пунктах и на различных интервалах времени в ответ на индифферентное раздражение, прибавить неизбежную ориентировочно-исследовательскую реакцию с ее высокогенерализованной активацией корковой деятельности, то нейрофизиологическая предпосылка для последующего замыкательного процесса окажется довольно сложной. Однако мы должны взвесить все те обязательные условия, которые необходимы для замыкательного процесса, чтобы попытаться разобраться в сложном переплетении разнообразных возбуждений. Это можно сделать только после такого же детального обсуждения второго решающего участника замыкания условного рефлекса – безусловного возбуждения.

Для характеристики безусловного возбуждения решающим фактором должна быть его биологическая роль в жизни животного. По общепринятой терминологии, разработанной И.П.Павловым, безусловное возбуждение, или безусловный рефлекс, должно развиртываться на врожденных структурах центральной нервной системы. Отсюда и равнозначность понятий «безусловный рефлекс» и «врожденный рефлекс». При этом предполагается, что в эволюции животных врожденным мог стать только такой рефлекс, который имеет жизненно важное значение. Автор отмечает, что в главе II указывал для понятия – «врожденность» для безусловного рефлекса и «сигнальность» для условного рефлекса, которые могут в некоторых случаях перекрывать друг друга. Следовательно, эти критерии иногда могут быть общими.

Однако электрофизиологическая характеристика входящих в центральную нервную систему возбуждений дает еще один опорный пункт для сопоставления врожденного и индифферентного возбуждений. Врожденные возбуждения, составляющие фонд жизненно важной деятельности организма, как правило, приводят к генерализованной активации электрической деятельности всей коры больших полушарий. Этот факт свидетельствует о том, что, восходящие возбуждения, сформированные на уровне подкорковых центров жизненно важных функций обладают способностью широко воздействовать на апикальные дендриты корковых клеток. Мы должны принять, что эти генерализованные восходящие возбуждения неизбежно перекрывают друг друга в отдельных районах коры головного мозга.

Автор далее отмечает, что опыты А.И.Шумиловой [1961] с учетом вызванных потенциалов от условного раздражителя при различных по биологической модальности безусловных подкреплениях показывают, что условное и безусловное возбуждения конвергируют на одном и том же нервном элементе коры мозга. Это можно показать в том случае, когда такое сильное безусловное возбуждение, как оборонительное, внезапно меняет степень своей активности под влиянием избирательно действующего фармакологического вещества.

Как известно, оборонительная реакция животного осуществляется через мобилизацию его симпатико-адреналовой системы. Именно адренергический субстрат, заложенный в ретикулярной формации и гипоталамусе, формирует восходящее возбуждение в коре головного мозга [Агафонова, 1956; Анохин, 1960].

Далее автор отмечает, что в опытах А.И.Шумиловой [1959] были выработаны условные оборонительные реакции на вспышки света. Таким образом, на записи

электрической активности коры мозга можно было видеть одновременно как основную фоновую электроэнцефалограмму, так и вызванные потенциалы в ответ на вспышки света. Это обстоятельство давало возможность сопоставить характер общей электрической активности с той реакцией, которая создавалась в коре больших полушарий в ответ на одиночную вспышку света.

Вызванный потенциал (А) в ответ на вспышку света имеет довольно напряженное выражение, поскольку световая вспышка является сигналом оборонительного раздражителя и соответствует напряженному состоянию электроэнцефалограммы, которое свидетельствует о максимальной синхронизации восходящих посылок возбуждений из подкорковых образований. Однако сам факт зависимости формы вызванного потенциала от общего эмоционального состояния животного представляет собой сложный подкорковый комплекс, соответствующий оборонительному состоянию животного в данный момент. Прямым доказательством правильности этих соображений является результат избирательного химического воздействия на оборонительное состояние животного. Например, если животному, находящемуся в описанном выше состоянии, ввести определенную дозу аминазина (хлорпромазин), то радикально меняется как поведение животного, так и форма электрической активности в коре больших полушарий.

Таким образом, всякая мобилизация синаптических организаций на корковых клетках должна заключаться в исключении конкурентных возбуждений, приходящих по другим синапсам к тем же самым клеткам. И, наоборот, освободившись из-под влияния сильных восходящих возбуждений, корковые клетки могут войти в другие комбинации возбуждений, формируемые другими синаптическими организациями.

Такие конкурентные взаимоотношения функциональных систем делают чрезвычайно лабильной и быстро меняющейся электрическую активность коры больших полушарий.

Важно отметить, что восходящее сильное влияние типа оборонительного возбуждения синхронизирует деятельность многих элементов и придает корковой электрической активности унифицированный вид, как, например, реакция побуждения. Анализ при этой деятельности отдельных нейронов показывает, что большинство из них переходит на режим увеличения частоты разрядов [Jasper, 1963; Jung, 1963]. Автор далее отмечает, что в качестве примера такой зависимости корковой деятельности от восходящих возбуждений определенной биологической модальности можно привести эксперименты сотрудника нашей лаборатории К.В.Судакова. Оказалось, однако, что наличие медленной электрической активности находится в прямой зависимости от того, в каком пищевом состоянии находится данное животное. Например, если голодную кошку перевести в состояние уретанного наркоза, то электрическая активность в коре больших полушарий мозга этой кошки будет заметно отличаться от электрической активности коры мозга кошки, которая до погружения в наркоз находилась в состоянии насыщения. Передние отделы коры головного мозга у кошки будут находиться в состоянии десинхронизации [Судаков, 1962]. Было показано, что эта десинхронизация передних отделов коры головного мозга заменяется медленной электрической активностью, если воздействовать на пищевые центры животного. Например, введение в желудок молока и инъекция в кровь раствора глюкозы устраняют как десинхронизацию передних отделов коры головного мозга, так и десинхронизацию в области латеральных ядер гипоталамуса.

Этим самым доказывается, что исходным тонизирующим фактором для

кортикальных синаптических организаций является в данном случае возбуждение хорошо известных по работам Anand и Brobeck пищевых центров гипоталамуса. Такая обусловленность генерализованных кортикальных активаций первичными возбуждениями подкорковых центров безусловного характера, пожалуй, еще более демонстративно выявляется при локальном воздействии на гипоталамические пищевые центры. К.В.Судаков [1962] коагулировал и поляризовал постоянным током (анод) указанные выше центры гипоталамуса, и тогда активация корковых нейронов в передних отделах коры мозга немедленно исчезла, а электрическая активность передних отделов коры мозга трансформировалась в обычную медленную фоновую активность, характерную для спящего под наркозом животного.

Все приведенные выше экспериментальные данные, убеждают нас в самом важном, а именно в том, что возбуждение центров безусловного рефлекса определенной биологической модальности приводит в конечном итоге к широко распространенной по коре больших полушарий активации корковой электрической деятельности. Таким образом, подкорковые центры (в данном случае центры гипоталамуса) играют роль своеобразных энергетических «пейсмекеров» для синаптических организаций коркового уровня. Поскольку эта генерализация безусловного возбуждения по всем областям коры больших полушарий имеет для нас решающее значение, автор предпринял ряд исследований по прямому изучению этой активности. Автор поставил вопрос относительно формы и локализации восходящих воздействий, особенно оборонительного возбуждения: являются ли восходящие возбуждения одинаковыми по составу для всех областей коры мозга или они меняются в зависимости от локализации?

Так как наилучшим способом оценки характера приходящих возбуждений является, как мы видели, форма вызванного потенциала, поэтому следовало выбирать наиболее подходящие области подкорки для прямого раздражения. Учитывая универсальную роль гипоталамуса в формировании безусловного возбуждения, мы обусловили вызванные потенциалы по всем областям коры больших полушарий в ответ на раздражение различных ядер заднего гипоталамуса [Бадам Ханд, 1965]. Автор далее отмечает, что конечно, электрическое раздражение гипоталамуса не может быть отождествлено с натуральным безусловным возбуждением какой-либо определенной биологической модальности, однако особенность распространения и форма потенциала могут служить основанием для оценки возможной встречи различных возбуждений на одном и том же нейроне. опыты показали, что по формам вызванного потенциала состав возбуждений, приходящих в каждый отдельный пункт коры мозга, весьма различен. Например, в сенсомоторной области раздражение гипоталамуса дает вполне оформленный потенциал с хорошо выраженной положительной и отрицательной фазами, в то время как в затылочной области имеются по преимуществу положительные колебания, и позднее весьма медленное колебание отрицательного потенциала.

Далее автор отмечает, что к числу наиболее демонстративных генерализованных воздействий на корковые нейроны со стороны подкорковых образований надо отнести и воздействие амигдаллярного тела, обнаруженное в лаборатории автора Е.Богомоловой. Электрическое раздражение амигдалы дает поразительный монотонный вызванный ответ во всех областях коры больших полушарий. Этот ответ не похож ни на один из ответов, вызванных с других подкорковых образований. Как уже было показано в опытах Бадам Ханд, раздражение любого ядра гипоталамуса также дает генерализованный ответ по коре

больших полушарий, однако имеется определенное различие, как в степени выраженности, так и в качественном составе восходящих возбуждений по отдельным корковым зонам. В противоположность этому, вызванные потенциалы коры, возникающие при раздражении амигдаларного комплекса, совершенно монотонны. Они имеют весьма демонстративно выраженный положительный компонент с большой амплитудой и вместе с тем слабо выраженный отрицательный компонент, имеющий малую амплитуду и медленное развитие. Автор далее отмечает, что появление столь мощного положительного потенциала с весьма большой амплитудой может быть объяснено тем, что к области аксосоматических синапсов корковых нейронов IV слоя или к каким-либо другим нейронам более глубокого расположения приходит мощный поток восходящих возбуждений из пункта раздражения амигдаларного комплекса. Острота и величина этих аксосоматических разрядов могут быть объяснены в духе прежних исследований – высокой синхронизированностью этого восходящего потока амигдаларных возбуждений и беспрепятственным развитием дипольного потенциала на поверхности коры, который обычно прерывается сразу же развивающейся отрицательностью компонента первичного вызванного потенциала (Анохин, 1961).

Автор на основании данных руководимой им лаборатории, а также и других лабораторий, приходит к согласованному выводу, что на каждом нейроне всегда встречается несколько восходящих возбуждений, формирующихся в различных подкорковых образованиях и имеющих различный характер распределения по областям коры, по самим корковым нейронам и, наконец, по слоям коры. Один из них адресуется к аксосоматическим синапсам в районе IV слоя коры мозга (быстрые, специфические), другие – к апикальным дендритам плексиморфного слоя («неспецифические»), третьи, весьма генерализованные – по коре мозга к средней части длинных дендритов (разряды Форбса Лю) и т.д. Автор считает, что весьма вероятно, что многие из этих восходящих возбуждений адресуются непосредственно к синаптическим организациям больших корковых нейронов с длинными, восходящими до плексиморфного слоя дендритами. Эти восходящие возбуждения могут также мобилизовать и все промежуточные нейроны, в частности, звездчатые. Тем не менее, в конечном итоге восходящие возбуждения в той или иной форме неизменно возбуждают пирамидные нейроны в решающий момент обработки всей поступающей в кору мозга восходящей информации.

Автор далее отмечает, что первый быстрый поток возбуждений уже через несколько миллисекунд перекрывается на том же самом нейроне другим потоком восходящих возбуждений, который также строго локализован по своему действию, но обладает другим функциональным свойством: он вероятнее всего, относится к более древним формам возбуждения и может быть отнесен к категории неспецифических возбуждений. Он, как мы видели, адресуется к I слою коры мозга, к апикальным дендритам корковых нейронов. Из этого следует, что плексиморфный слой, являясь остатком древних первичных форм организации мозга, сохранил и сейчас у высших животных какую-то важную долю участия в самом первичном опознании раздражителя. Весьма вероятно, что отрицательный компонент вызванного потенциала, т.е. неспецифическая восходящая посылка, приобретающая сравнительно большую скорость распространения, сохранила свое потенцирующее влияние на судьбу специфического компонента. Вслед за этим комплексом восходящих возбуждений происходят весьма мощные, но дисперсные посылки восходящих возбуждений из роstralной части ретикулярной формации и из гипоталамуса, которые,

очевидно, адресуются к средней части длинного дендрита пирамидных клеток IV слоя. На вызванном потенциале этот поток возбуждений выявляется в форме положительного потенциала длительностью 30-100 мсек. и получил название «вторичного разряда» Форбса. Весь описанный выше комплекс составляет лишь начало действия индифферентного раздражителя и разыгрывается на протяжении 0,1 секунды.

Далее автор отмечает, что почти автоматически мозг после описанных выше событий формирует ориентировочно-исследовательскую реакцию, связанную с организацией мощного потока восходящих возбуждений, которые производят широко централизованную по всей коре десинхронизацию корковой электрической активности.

Таким образом, совокупность событий в коре мозга на этом первом этапе выработки условного рефлекса такова, что пришедшие в кору мозга весьма разнообразные по функциональному значению возбуждения сохраняют определенную локализацию на частях нейрона и по области коры, но оказываются потенцированными и объединенными благодаря новым потокам восходящих возбуждений, имеющим большую энергетическую мощность и способность к облегчению уже развившихся к этому времени других систем возбуждения коры мозга.

Автор отмечает, что если принять во внимание, что физиологический смысл ориентировочно-исследовательской реакции состоит в наилучшем опознании внешних раздражений с помощью центрально-циклической циркуляции периферических возбуждений [Анохин, 1959], то станет ясным, что уже до прихода решающего потока безусловных возбуждений, мы имеем весьма широкую генерализацию возбуждений от первого периферического раздражителя с конвергенцией многих видов возбуждений на одних и тех же корковых нейронах.

Весь смысл такой широкой генерализации возбуждений заключается в том, что фактическая генерализация имеет место по всей коре полушарий. Между тем статистически каждая область коры по составу поступающих в нее восходящих возбуждений и по степени их выявленности весьма своеобразна. Например, положительный компонент вызванного потенциала, свидетельствующий о приходе возбуждений данной сенсорной модальности к аксосоматическому синапсу, имеет ограниченное распространение за пределами данной сенсорной проекции, хотя, вообще говоря, нервные элементы с данной модальностью могут иметь место и в других областях коры (например, зрительные разряды в сенсомоторной области) [Анохин, 1968]. Автор далее отмечает, что тем не менее проекционная область индифферентного раздражителя данной модальности статистически всегда будет иметь своеобразие по комплексу пришедших сюда восходящих возбуждений уже на стадии действия индифферентного возбуждения. Такое же своеобразие этот интеграл от данного же раздражителя будет иметь и в ассоциативных зонах, и в других проекционных областях мозга, хотя бы он и имел другую сенсорную модальность.

Автор отмечает, что безусловный раздражитель значительно осложняет и без того сложную ситуацию в коре мозга, сформировавшуюся в результате действия только одного индифферентного раздражителя и возникающей в ответ на него ориентировочно-исследовательской реакции.

Что же вносит в эту ситуацию безусловный раздражитель?

Он прибавляет еще одно восходящее возбуждение, которое еще более генерализует корковое возбуждение и еще больше расширяет ассортимент конвергирующих к корковым нейронам возбуждений. Однако последнее возбуждение, являясь врожденным, а главное,

обладая биологически жизненно важной модальностью, оказывает решающее влияние на совокупность всех описанных выше возбуждений, развившихся и конвергирующих в различных комбинациях на корковых нейронах еще до прихода безусловных возбуждений.

Автор отмечает, что как показали разнообразные работы R.Jung [1963] и сотрудников, возбуждение лабиринтов постоянным током (поляризация) ведет к потенцированию разрядов корковых нейронов любой модальности и особенно звуковой.

Такое потенцирующее свойство вестибулярных воздействий сочетается и с генерализованностью по коре мозга. Еще большей возможностью потенциации обладают восходящие возбуждения, имеющие вполне определенную биологическую модальность. Этот факт особенно отчетливо выступает при учете разрядов отдельного нейрона в случае восходящего тонического пищевого возбуждения у голодных животных. Автор отмечает, что, например, в лаборатории Ю.Фадеев [1965], учитывая разряды отдельного нейрона из передних отделов коры мозга у голодной кошки, показал, что под уретановым наркозом высокая разрядная активность нейрона сразу же снижается, если произвести искусственное «насыщение» животного путем внутривенной глюкозы. Этот результат убеждает в том, что наличная деятельность нейрона была обусловлена наличием восходящего возбуждения, зарождавшегося в ядрах гипоталамуса. Интересно, что восходящее пищевое возбуждение, начинающееся в гипоталамусе, отнюдь не является широко генерализованным. Если произвести статистический расчет по совокупности всех изученных нейронов сравнительно для сытого и голодного животного, то можно видеть, что имеется весьма значительное разнообразие функциональных состояний у различных нейронов. Как видно из приведенной таблицы, имеются нейроны, которые собирают на себя несколько типов возбуждения. Например, нейроны второго типа при раздражении седалищного нерва значительно учащают фоновые разряды, вызванные до этого восходящими возбуждениями пищевого характера. Этот интересный факт является свидетельством конвергенции на этом нейроне возбуждений нескольких биологических модальностей.

Автор далее отмечает, что из предыдущего материала с очевидностью выступает, что все виды восходящих возбуждений имеют в той или иной степени генерализованный характер. Особенно это относится к безусловным возбуждениям, использующим и гипоталамический, и таламический, и ретикулярный аппарат восходящей активности. Из этого следует, что во всех случаях деятельности мозга мы имеем значительные перекрытия восходящих возбуждений на клетках коры головного мозга.

Совокупность всех тех материалов, которые были получены с помощью учета вызванных потенциалов, заставляет думать, что эти перекрытия являются своеобразными для каждой отдельной зоны коры головного мозга. На это указывает различие конфигураций вызванных потенциалов, полученных как от чисто сенсомоторных раздражителей, так и от раздражения гипоталамуса и ретикулярной формации.

Наличие широких перекрытий уже *arguōi* должно привести нас к выводу, что конечным эффектом таких перекрытий возбуждений в коре мозга неизбежно должны быть встреча их на одном и том же корковом нейроне и их взаимодействие на его синаптических организациях. Таким образом, перед нами *volens nolens* встала задача проанализировать все те материалы по конвергенции на различных нейронах, которые накопились к настоящему времени в достаточном количестве [Анохин, 1968].

Далее автор отмечает, что идея конвергенции возбуждений на одиночном нейроне стала особенно актуальной после открытия физиологических свойств ретикулярной

формации и разработки техники микроэлектродных отведений. В лаборатории Moruzzi начиная с 1954 г. была проведена целая серия исследований, в которых было показано, что нейроны ретикулярной формации обладают замечательным свойством: фактически к одному и тому же нейрону приходят возбуждения от всех сенсорных модальностей плюс от раздражений болевого, т.е. в полном смысле безусловного характера [Moruzzi, 1954; Scheibel et.al., 1955; Manchia, 1957]. Это в какой-то степени неожиданное следствие микроэлектродной техники исследований, естественно, привлекало к себе внимание целого ряда исследователей – нейрофизиологов и нейроморфологов. Были проведены исследования с целью выяснения, является ли эта способность собирать на себе различные возбуждения специфической способностью только клетки ретикулярной формации или она присуща также другим подкорковым образованиям?

Появились и морфофизиологические исследования синаптических аппаратов ретикулярных нейронов, особенно их гигантоклеточной популяции. В последнем направлении особый интерес представляют исследования Н.С.Косыцина из лаборатории Н.Г.Колосова. Эти исследования показали, что количество синаптических образований на гигантских клетках ретикулярной формации столь велико и распространяется на все дендриты нейронов, что мы можем вполне понять физиологический результат, который был получен методом микрофизиологического исследования. Здесь уместно отметить более ранние работы М.Scheibel и А.Scheibel [1958], которые показали, что каждая ретикулярная клетка может иметь до 12.000 контактов с другими нервными элементами.

Специального внимания требует работа, опубликованная в 1955г. М.Scheibel, А.Scheibel, Mollica, Moruzzi [1955]. Указанные авторы сопоставляли влияние нескольких воздействий на разряды одного и того же ретикулярного нейрона. Они брали поляризацию мозжечка, тактильное раздражение кожи носа, звуковой щелчок и наложение стрихнина на сенсомоторную область коры.

В результате довольно многочисленных опытов на 161 кошке и почти на 1000 одиночных нейронах они показали, что отдельный ретикулярный нейрон является пунктом конвергенции для всех избранных раздражений [Анохин, 1968].

Таким образом, стало совершенно очевидным, что клетки ретикулярной формации являются своеобразными коллекторами всех афферентаций, распространяющихся по лемнисковым системам от различных рецепторных поверхностей. Такая широкая конвергенция, несомненно, имеет важный физиологический смысл. Несомненный факт, что ретикулярные нейроны собирают на себя возбуждения с различными модальностями, которые следовательно могут вступать между собой в контакт в протоплазме одной и той же клетки, открывает необъятные возможности для синтеза всех афферентных воздействий, падающих на организм в данный момент.

Непосредственно вслед за первыми открытиями явления конвергенции на ретикулярных нейронах были проведены исследования по открытию подобной же конвергенции на клетках других подкорковых образований. В тех же методических условиях были обследованы хвостатое ядро, putamen, центромедиальное ядро таламуса, латеральный таламус, амигдаларный комплекс и гиппокамп [Borenstein и др., 1959].

Правда, в этих подкорковых ядрах имеется большая специализация и потому конвергенция различных модальностей не столь широка. Однако сам факт, что одна и та же нервная клетка может принимать на себя несколько сенсорных модальностей, неизбежно ставит перед нами вопрос: как обрабатывается эта различная информация на мембране и в

цитоплазме одной и той же клетки? П.К.Анохин [1968] отмечает, что сейчас попытаемся выяснить вопрос о дальнейшей судьбе подкорковых возбуждений, а именно их конвергенции на корковых нейронах.

П.К.Анохин [1968] отмечает, что нами приведены данные, которые совершенно достаточны для того, чтобы говорить о значительном перекрытии различных восходящих влияний. Если сопоставить распространение по коре активации, вызванные потенциалы и разряды одиночных нейронов, то можно сделать вывод, что по существу имеется универсальная конвергенция различных восходящих возбуждений ко всем или к большинству корковых нейронов. Кроме того, как мы видели, каждое из восходящих возбуждений многокомпонентно. Следовательно, практически эта конвергенция может происходить в самых разнообразных комбинациях компонентов от различных потенциалов. Она становится особенно очевидной, если принять во внимание, что восходящее возбуждение от безусловного раздражителя заведомо адресуется ко всем областям коры мозга. Грубо говоря, в передних отделах коры мозга могут конвергировать к одной и той же клетке те возбуждения, которые по преимуществу адресуются к синаптическим организациям первого слоя (апикальные дендриты), а также те возбуждения, которые адресуются к аксосоматическим синапсам этих же клеток и т.д. Такие комбинации восходящих возбуждений различного происхождения, адресующихся непосредственно или через звездчатые клетки к различным частям одного и того же дендрита гигантской клетки IV слоя, могут быть охвачены только статистически. Однако нам важно отметить, что конвергенция этих разнообразных возбуждений к одной и той же корковой клетке уже сама по себе неизбежно ставит ряд важных вопросов.

Такая конвергенция могла быть рассматриваема как чисто суммарное явление одинаковых возбуждений, как это, например, делается при моделировании нейрона. Тогда бы речь шла только о том, что суммация любых приходящих к нейрону возбуждений была чем-то такой, что обезличивала бы каждое отдельно взятое возбуждение и переводила их всех на какой-то гомогенный язык вроде того, например, как это представлено в электротонической теории Gesell, объясняющей генераторную деятельность нейрона [Gesell, 1940].

Принятие такого положения делало бы непонятным и функционально бессмысленным то многообразие специфических воздействий, которым подвергается каждая корковая клетка. Однако это специфическое разнообразие возбуждений, поступающих к одной и той же клетке, сразу приобретает глубокий функциональный смысл, как только имеет частотную характеристику, но и вызывает к жизни на субсинаптических мембранах получающего нейрона специфический для него цепной процесс химических реакций.

В этом случае процессы, начатые на различных синапсах одного и того же нейрона различными приходящими возбуждениями, могли бы послужить толчком к развитию своеобразных химических констелляций в аксоплазме самого нейрона.

Разнообразные опыты, проведенные самим автором с анастомозом гетерогенных в функциональном отношении нервов, совершенно определенно говорят об одном: синаптическое на стороне получающего органа обладает такими химическими особенностями, которые через непрерывную цепь превращений приводят к специфической функции данного органа (или сокращение, или секреция). Если генерацию импульсов считать специфической функцией нейрона, то субсинаптические процессы на мембране

должны обладать столь же специфическими свойствами, поскольку они должны одну форму приходящего возбуждения трансформировать в генерацию возбуждения у нейрона с другой спецификой.

Рассуждая, таким образом, автор пришел к *volens nolens* предположению, что субсинаптические процессы, образуемые различными возбуждениями, конвергирующими к одному и тому же нейрону, могут иметь различную химическую специфику.

Автор отмечает, что в настоящее время мы уже имеем много примеров того, что синаптические организации корковых нейронов более разнообразны по своим химическим составам, чем это представлялось нам ранее. Особенно демонстративно различие в химических свойствах субсинаптических мембран тех аксодендритных синапсов, которые находятся на апикальных дендритах, т.е. лежат в плексиморфном слое. Например, можно взять для эксперимента тот пункт коры мозга, в котором формируются в ответ на раздражение гипоталамуса два почти одинаковых по амплитуде отрицательных потенциала. Если на этот пункт наложить, например, ГАМК, то первый отрицательный потенциал блокируется, в то время как второй останется малоизмененным.

Если на тот же пункт при тех же исходных двух отрицательных потенциалах наложить аминазин, то явление развивается в обратном порядке: появляется второй отрицательный потенциал, но мало изменяется первый. Не остается сомнений о том, что гипоталамус посылает в плексиморфный слой несколько типов восходящих возбуждений, адресующихся к синаптическим организациям с совершенно различными свойствами синаптических мембран. Наиболее демонстративно это химическое многообразие корковых синапсов было выявлено в случае химического анализа корковой активации, полученной на основе восходящих возбуждений вполне определенной биологической модальности, и вызванного потенциала, сформированного на таком фоне. Эти опыты сотрудника лаборатории К.В.Судакова [1965] были поставлены на кошках под уретановым наркозом после двухдневного голодания. Одно- и двухсуточное голодание приводит к тому, что в передних отделах коры мозга даже при уретановом наркозе устанавливается постоянная восходящая активация, зависящая от латерального ядра гипоталамуса (возбужденного «голодной» кровью).

Опыт показал, что если в зоне пищевой активации наложить небольшой кусочек бумаги, смоченной 0,5-1% раствором амизила, то разыгрываются весьма интересные явления, проливающие свет на химические свойства синапсов коры мозга, принимающих на себя восходящее активирующее влияние на кору мозга. В этом пункте, где был приложен амизил, десинхронизация сменяется медленной электрической активностью, характерной вообще для спокойного состояния коры.

Как видно из приведенного автором рисунка, смена активированного состояния электроэнцефалограммы на медленную активность произошла только в том пункте, к которому был приложен амизил. Как в соседних участках этого же полушария, так и на противоположном полушарии по-прежнему имела место восходящая пищевая активация. Если сопоставить эту электроэнцефалограмму с параллельно регистрируемым из этого же пункта вызванным потенциалом, то и тут можно заметить характерные изменения.

Такой вывод дает основание считать, что восходящая пищевая активация воздействует на кору головного мозга через холинергический синаптический механизм. Если сопоставить этот механизм с нейрхимической характеристикой исходного подкоркового центра, который также имеет холинергическую природу [Шумилина, 1964],

то мы увидим здесь поразительное химическое единство древней (гипоталамус) и новой (лобная кора) синаптических организаций, формирующих функции одной и той же биологической модальности, но на различных уровнях центральной нервной системы.

Автор далее отмечает, что, однако в эксперименте А.И.Туренко [1964] нас интересовало еще и другое обстоятельство. Мы рассуждали следующим образом. Если в пункте отведения и наложения амизила блокированы холинергические синапсы, то нельзя ли на тех же самих корковых клеточных элементах, но через другие синаптические организации вновь получить активированное состояние?

Ясно, что в этом случае надо было взять какое-то другое, не пищевое восходящее возбуждение другой биологической модальности. Поскольку в наших прежних экспериментах мы много раз сопоставляли две биологические модальности восходящих возбуждений – пищевую и болевую, то в данном случае выбрали ноцицептивные раздражения седалищного нерва.

Как показали результаты раздражения в пункте наложения амизила, медленная электрическая активность при раздражении седалищного нерва сменилась новой активацией и, конечно, на этот раз болевой.

Проведенный эксперимент, с одной стороны подтвердил в еще более отчетливой форме наше прежнее представление о различной специфике восходящих активаций различной биологической модальности. С другой стороны, он показал, что корковая клетка имеет несколько различных по химической специфике синаптических организаций, т.е. эфферентных «входов». В то время как один из них, например, холинергические, могут быть выбиты из строя в данном случае действием амизила, другие, не подчиняющиеся действию амизила, могут вполне сформировать характерное для них активированное состояние. Естественно, возникает вопрос, какой же природы эти оставшиеся незатронутыми амизилом синаптические организации, формирующие активированное болевое состояние? Мы имеем некоторое основание предполагать, что эти синапсы–адренергической природы, хотя более широкая обоснованная их идентификация является предметом специальных исследований. В настоящее время сейчас нам важно отметить лишь, что по своей химической природе они отличны от синаптических организаций, осуществляющих мобилизации пищевой реакции на корковом уровне. Дифференцированная чувствительность различных синапсов подкоркового и коркового уровня может быть весьма разнообразной и выявляться в различных и специально созданных условиях.

Например, известно, что болевая активация корковой электрической активности сильно маскирует вызванный потенциал в коре больших полушарий. С точки зрения общей оценки этого феномена можно было бы предположить, что болевое восходящее возбуждение действует на однородные структуры вызванного потенциала и активирующее состояние коры. Однако инъекция аминазина позволяет дифференцировать химические особенности структуры, формирующие болевую активацию, от структур, формирующих вызванные потенциалы на раздражение седалищного нерва.

Как известно, инъекция аминазина предупреждает десинхронизацию в ответ на болевое раздражение. Это значит, что подкорковые структуры, формирующие болевую активацию в данный момент, являются заблокированными. Однако вызванный потенциал в этих условиях, несмотря на отсутствие десинхронизации (аминазин), по-прежнему подавляется болевой восходящей активацией. Значит, химические особенности синапсов

двух восходящих влияний являются различными [Каграманов, 1964а].

Доказательство того, что синаптические организации на уровне коры больших полушарий имеют различные химические особенности и принадлежность к различным подкорковым образованиям, можно видеть также из следующего факта. В условиях пищевой активации передних отделов коры головного мозга в описанных выше опытах К.В.Судакова над голодающей кошкой вызванный потенциал от раздражения седалищного нерва оказывается маскированным. Наоборот, вызванный потенциал латерального ядра гипоталамуса, сформировавшего данную пищевую активацию, хорошо проявляется. Этот феномен может иметь место только в том случае, если взаимодействие пищевой активации и возбуждение вызванного потенциала (от гипоталамуса) являются функционально гомогенными и взаимодействуют на синаптических организациях одних и тех же клеточных элементов.

Как далеко заходит химическая спецификация корковых синапсов, можно видеть из других опытов К.Каграманова. Он показал, что путем инъекции различных веществ в кровь можно заблокировать мускарином чувствительные синапсы и активировать никотин-чувствительные синапсы [Каграманов, 1964б]. Очевидно, химическая дифференцировка корковых синапсов идет гораздо дальше и тоньше. Эта специфичность складывается доподлинно на молекулярном уровне и, очевидно, морфологические исследования, констатирующие структурное многообразие синаптических бляшек, есть только грубое приближение к специфическим процессам синаптической передачи, развивающейся и приобретающей свое качество по преимуществу на молекулярном уровне. Автор подводя итоги всем приведенным выше материалам, отмечает, что мы можем возвратиться к нашему исходному вопросу: где и как встречаются «индифферентное» и «безусловное» возбуждения, если они следуют в определенном порядке, необходимой для выработки условного рефлекса? Разобранные все материалы дают автору возможность сделать два заключения, требующих дальнейшего разбора уже на более тонком молекулярном уровне.

Первое заключение состоит в следующем: индифферентные возбуждения, попадающие в кору мозга по двум каналам (по лемнисковой системе и через подкорковые ядра), перекрывают друг друга в различных комбинациях и в конечном итоге создается конвергенция этих восходящих возбуждений на одних и тех же корковых нейронах. Сказанное относится не только к сенсорной проекции данного раздражителя, где конвергенция возбуждений является максимальной. Другие области коры мозга получают также различные фрагменты восходящих возбуждений, вызванных к жизни индифферентным раздражителем. Это относится особенно к так называемым ассоциативным областям и средним частям длинных дендритов корковых нейронов, поскольку форбсовский разряд и положительный потенциал, восходящий от гипоталамуса, имеют генерализованный характер [Анохин, 1968, стр.179].

Безусловный раздражитель, имеющий определенную биологическую модальность, вызывает генерализованную активацию всей коры больших полушарий. В связи с этим можно сделать другое важное заключение: в момент действия безусловного раздражителя имеет место чрезвычайно широкая конвергенция двух восходящих возбуждений индифферентного и безусловного, по клеткам коры больших полушарий.

Учитывая множественный и разнообразный характер восходящих возбуждений, адресующихся к различным областям и различным слоям коры больших полушарий, возбуждающих эти структуры с неодинаковой интенсивностью и в различных временных

интервалах, мы [Анохин, 1968] можем представить себе, в какие своеобразные взаимодействия вступают эти комбинации возбуждений в различных пунктах коры и на различных нервных клетках. Фактически мы должны принять, что уже индифферентный раздражитель, потенцированный ориентировочно-исследовательской реакцией, вызывает в жизни чрезвычайно обширный комплекс возбуждений коры больших полушарий, который может быть оценен в деталях лишь только при статистической обработке.

Сейчас важно представить себе, что первое взаимодействие процессов, вызванных индифферентным и безусловным раздражителями, происходит на одних и тех же нейронах. Оно происходит уже в первые миллисекунды после действия безусловного раздражителя и разыгрывается на фоне генерализованной активации, вызванной ориентировочной реакцией. Следовательно, рано или поздно мы должны ответить на вопрос, касающийся гетерогенности мембраны нейрона в отношении ее химических свойств.

В чем состоит это взаимодействие? В каких формах реализуются те химические процессы, которые возбуждаются проходящими импульсами на различных субсинаптических мембранах одного и того же нейрона?

Далее автор отмечает, что эти вопросы неизбежно заставляют нас обсудить те мембранные и протоплазматические процессы, которые в настоящее время считаются наиболее вероятными спутниками всякой фиксации приобретенного опыта. Иначе говоря, мы должны разобрать молекулярную теорию памяти опыта и выяснить отношение этой теории к интересующей нас проблеме. В настоящее время имеется богатая литература, касающаяся роли отдельных компонентов протоплазмы нервных клеток при откладывании и накоплении жизненного опыта животного и человека.

Идея о том, что фиксация приобретенного опыта может быть связана с молекулярными перестройками в клетках организма, а именно с трансформацией рибонуклеиновой кислоты, с исключительной остротой была подчеркнута в опытах McCannel [1962] на планариях. Эти опыты произвели столь широкую сенсацию в мире ученых и особенно в кругах ученых, работающих по нейрофизиологии условного рефлекса, что интерес к ним не ослабел до сих пор. Можно без преувеличения сказать, что опыты McCannel послужили основным толчком к формулировке молекулярной теории памяти и обучения в ее современном виде и потому мы должны уделить им особое внимание.

Как известно, планария (*Planarium turbidum*) представляет собой беспозвоночное семейство червей. Она отличается исключительно выраженной способностью к регенерации после нанесения различных повреждений и даже после разрезания ее на куски. Именно это свойство планарий послужило в свое время Chailds в развитии его концепции физиологического градиента [Chailds, 1941].

Будучи разрезаны пополам, эти животные способны заново регенерировать голову на хвостовой половине и хвост на головной половине. Практически после такой операции мы получаем две отдельные особи планарии.

Другая особенность планарий, которой также воспользовался McCannel, состоит в том, что, будучи беспозвоночным, они способны вырабатывать условные реакции на подкрепление, например, света, электрическим током. Особенно уже после нескольких десятков сочетаний света с пропусканием электрического тока через воду аквариума планария довольно отчетливо реагирует только на свет в форме судорожных движений и скручивания тела.

McCannel вырабатывал у планарии условный рефлекс описанного выше типа и

разрезал ее пополам, рассчитывая на регенерацию обеих половин. После определенного срока регенерации, когда восстанавливались две полноценные особи, у них была проверена их способность к условным рефлексам на вспышку света. Оказалось, что обе особи были способны к более быстрому осуществлению условнорефлекторной деятельности. Этот факт и явился предметом той сенсации, которая распространилась на все физиологические и биологические лаборатории. Опыты McCannel были много раз повторены также многими другими авторами. В подавляющем большинстве случаев результаты McCannel были подтверждены. Эксперименты, поставленные в новой форме, еще более отчетливо подчеркнули, что способность к образованию условного рефлекса у регенерировавших планарий является результатом приобретенной ими диффузной тканевой специфичности. Последние опыты получали название «каннибальных». Они заключались в следующем: планарию, у которой был выработан условный рефлекс на свет, перетирали или разрезали на мелкие кусочки и этой искрошенной массой кормили другую планарию, которая никогда до этого не выработала условного оборонительного рефлекса на свет. Результаты были совершенно поразительными. Свежая планария, съевшая другую «условную» особь, приобрела способность к значительно более быстрой выработке условных реакций, чем это делают вообще планарии.

Стало совершенно очевидным, что способность к осуществлению выработанных ранее условнорефлекторных реакций у планарий каким-то непонятным образом фиксируется диффузно, во всей массе тела и, следовательно, может быть передана любой другой регенерирующей особи. Возник вопрос, что это за субстрат, который так чудодейственно фиксирует связь между двумя последовательно поступающими внешними воздействиями на организм?

Ко времени постановки опытов McCannel в биологии довольно хорошо была выработана проблема генетического кода, реализующего через рибонуклеиновую кислоту все наследственные признаки животных. Поэтому, естественно, возникло подозрение, не является ли и в данном случае причиной передачи условнорефлекторных реакций регенерирующим планариям половиной рибонуклеиновая кислота?

Имеется отдельная форма эксперимента, с помощью которого можно было проверить это соображение. Это действие фермента, парализующего информационную способность рибонуклеиновой кислоты, а именно рибонуклеазы, которая является ингибитором рибонуклеиновой кислоты. Опыт показал, что действие рибонуклеазы на регенерирующую хвостовую часть обученной раньше планарии почти полностью устраняет условную реакцию, если подействовать рибонуклеазой, когда регенерировавшая планария становится полноценной особью.

Все эти опыты послужили основой для формулировки так называемой «молекулярной теории памяти». Кратко можно представить в следующем виде: всякий приобретенный опыт на основе внешних воздействий, вызывающих в организме цепь химических процессов, производит специфическое кодирование этого опыта в перестройках рибонуклеиновой кислоты («запоминание»). В дальнейшем этот код при возникновении соответствующих условий реализуется в адекватной форме поведения («вспоминание»).

Таким образом, факты, полученные McCannel, послужили толчком в развитии нового направления в понимании приобретенной ассоциативной деятельности живых существ. Оказалось, прежде всего, что эта деятельность не так исключительно связана

только с нервной системой, как думали раньше. Весьма вероятно, что у низших животных эти ассоциации, т.е. временные связи, делаются более генерализованными и могут охватить все элементы тела. Опыты McCannel дали возможность думать, что протоплазма каждой клетки тела этих животных каким-то образом получает стимул к перестройке рибонуклеиновой кислоты, что и служит в дальнейшем основой для регенерации их приспособительного поведения.

Далее автор отмечает, что в связи с фактами McCannel, уместно напомнить приведенную в первой главе монографии концепцию о биологических корнях условного рефлекса. Автор исходил из очевидного факта соотношения неорганического и органического мира. Этот факт состоит в том, что любая последовательность нескольких воздействий на организм непременно должна вызывать в организме протекающие в той же последовательности соответствующие химические реакции, специфические для каждого из этих воздействий. Не желая повторять сказанное ранее, я пропущу все промежуточные аргументы и напомню лишь, что между всеми этими последовательными реакциями организуется, в конце концов, прочная химическая связь, или только эти последовательные воздействия закончились жизненно важным событием для организма. Эта связь и приобретает в дальнейших упражнениях характер временной связи, обеспечивающий сигнальный характер приспособительной деятельности организма [Анохин, 1968, стр.182].

Автор считал необходимым остановиться на опытах Хидена, полученных при выработке и восстановлении условных реакций у планарий, которые показывают, что именно такая последовательность двух внешних воздействий и была фиксирована, как думает Hyden [1960], в коде рибонуклеиновой кислоты (РНК). Автор отмечает, следовательно, что мы можем с какой-то степенью вероятности допустить, что и в случае первичной, примитивно организованной материи, эта связь также может осуществляться с помощью какого-то кодирующего протоплазматического образования, возможно, даже на основе каких-то «прекурсоров» РНК. Во всяком случае, автор считает, есть все основания думать, что в процессе эволюции формировалась какая-то одна универсальная форма фиксации в протоплазме живых существ жизненно важных последовательных процессов протоплазмы, отражающих собой последовательные действия каких-то внешних агентов. Вполне возможно, что таким универсальным средством кодирования опыта в протоплазме всех живых существ и стала в дальнейшем РНК.

Результаты опытов McCannel, показавших определяющую роль РНК в фиксации последовательно развивающихся процессов протоплазмы, были проверены затем на модели выработки условного рефлекса и у высших животных. В этом смысле особенно интересно указать на опыты Hyden [1960], которые послужили дальнейшему укреплению взгляда на роль РНК в процессе обучения.

Молекулярная теория памяти Hyden включает в себя переходные процессы, которые связывают пришедшие к нервной клетке возбуждения с конечным процессом трансформации этой посылки в специфические структурные перестройки белковой молекулы. Согласно теории Hyden, решающую роль в этом процессе также играет РНК, которая является посредником между внешней информацией, приходящей к клетке в форме нервных импульсаций и между окончательным продуктом в виде рекомбинированной белковой молекулы, истинной «памятной энграммы».

Теория Hyden аргументирована рядом экспериментов с выработкой поведенческих условных рефлексов у крыс и с применением довольно тонкой методики обнаружения РНК

в мозговых клетках. Учитывая комплексный характер гипотезы Hyden (морфофизиолого-химическая), я считаю необходимым кратко изложить ее основные тезисы, так отмечает П.К.Анохин. Hyden полагает, что первичным отличительным признаком, который делает данное запоминание специфическим, является частота приходящей в нервную клетку импульсации. В зависимости от этой частоты в аксоплазме нервной клетки стимулируется процесс перестройки кода РНК, т.е. перемена положения некоторых нуклеотидов в цепочке РНК. Следовательно, первым пунктом протоплазматических процессов, начинающих процесс ассоциации, по теории Hyden, является изменение информационной значимости РНК. Однако из биохимии хорошо известно, что центральной и даже, пожалуй, единственной функцией РНК является синтез белковых молекул. Естественно поэтому, что допущение изменения набора нуклеотидов в составе РНК неизбежно ведет за собой как следствие и другое допущение, что эта новая РНК должно синтезировать адекватные для данной ситуации белковые молекулы. В сущности, по Hyden, эта новая молекула белка и является хранителем полученной информации (своего рода «энграмма памяти»). Далее автор отмечает, что всякая теория призвана объяснить не только процесс «запоминания», но, что особенно важно, и процесс «воспоминания», т.е. извлечение закодированной в белковой молекуле информации в соответствующей ситуации поведения. Для Hyden воспоминание опять-таки связано с той самой частотой возбуждений, которые приходят к тому же синапсу и возбуждают в нем тот же самый комплекс химических реакций, как и в первый раз. Однако в данном случае пришедшее возбуждение способствует не синтезу новой белковой молекулы, а внезапному изменению этой «памятной» молекулой. Такое изменение служит толчком к возбуждению данной клетки, которая является частью обширного комплекса других нейронов, осуществляющих в целом какой-то поведенческий акт. Далее автор отмечает, что концепция Hyden приобрела широкое признание, хотя она и не лишена некоторых искусственных черт, мешающих принятию ее в целом. Интересно поэтому проанализировать те экспериментальные аргументы, которые Hyden положил в основу своей концепции. Прежде всего следует указать на его эксперименты с выработкой определенных поведенческих актов у крыс. Крысы должны были проделывать в водном лабиринте плавательные движения, дающие им возможность, проплывая через лабиринт, получать корм. Крысы быстро обучались несложным движениям и получали корм, т.е. практически вырабатывали условный пищевой рефлекс.

Дальше эксперимент велся в двух вариантах. В первом варианте крысы получали ингибитор РНК (8-азагуанин) перед началом выработки условного рефлекса, а во втором уже после выработки условного рефлекса. Так как ингибитор действует на РНК в виде стабилизации ее генетического кода, то было крайне интересно установить действие ингибитора в обоих указанных выше случаях выработки условного рефлекса. Опыты показали, что 8-азагуанин значительно замедляет и даже полностью тормозит выработку нового лабиринтного рефлекса, однако не влияет на уже выработанный и закрепленный условный навык. Из этих экспериментов Hyden сделал естественный вывод, что именно в процессе фиксации приобретенного опыта роль РНК как передатчика информации является особенно важной, в то время как уже закрепленный опыт, отложившийся в специфических кодах белковых молекул, не подвергается действию этого ингибитора.

Далее автор отмечает, что в этих опытах остается необъясненным следующий факт: каким образом может проявиться навык в случае выработки условного рефлекса перед дачей ингибитора, если РНК как посредник – парализована?

Hyden развил свои эксперименты еще дальше. Применяв тонкую хирургическую технику, он смог удалять отдельные нервные клетки, из той области мозга, которая заведомо принимала участие в образовании приобретенного навыка, т.е. по сути дела условного рефлекса. Он выработал лабиринтные условные рефлексы, подвергая крыс вращению. Поскольку в этих условиях крысы, сопротивляясь вращению, выработали навык через двигательный анализатор, Hyden брал именно клетки двигательной области для исследования тонким гистохимическим методом. Он показал, что в клетках двигательной области содержится значительно больше РНК, чем в клетках, не применяющих участие в выработке условных двигательных рефлексов.

Далее автор отмечает, что также надо отметить важность экспериментов Е.М.Крепса, А.А.Смирнова и Ф.А.Четверикова [1954], а также F. Morrel [1963] с прямым анализом мозгового вещества при выработке условных рефлексов. Во всех случаях было показано, что удельная роль РНК повышается, и, естественно, создается соблазнительная ситуация для признания за РНК роли главного участника фиксирования полученной информации в виде белковых «энграмм памяти». Автор отмечает, что к настоящему времени в литературе накопились многочисленные указания на подобную роль РНК. Здесь же мне хотелось указать лишь на эксперименты Brathgerd, показавшего, что существует тесная связь между стимуляцией ганглиозных клеток сетчатки и увеличением РНК. В этом смысле особенный интерес представляют эксперименты Johon, Venzel, Schirg, которые выявили крайнюю избирательность действия рибонуклеазы. Инъекция рибонуклеазы в мозговые желудочки кошки блокирует только те условные реакции, которые были выработаны на пищевом и безусловном подкреплении. Наоборот, рефлексы, которые были выработаны на оборонительном безусловном подкреплении, остались после инъекции незатронутыми. Этот факт, конечно, очень интересно, ибо показывает определенное химическое различие между кодированием ассоциаций, образованных на подкреплении раздражениями различной биологической модальности. Если учесть все то, что нами говорилось выше относительно специфической химии различных возбуждений (болевого, пищевое), то такое заключение из опытов Veurel и др. уже не покажется столь невероятным. Следует отметить, что нами описаны особенности химии различных рецепторных образований и т.д. В самом деле, если восходящие возбуждения из подкрепляющих безусловных раздражителей формируют на субсинаптических мембранах корковых клеток своеобразные химические реакции, то имеются все основания допустить, что эти химические реакции для пищевого и болевого возбуждений должны быть различными. Однако этот факт должен быть проверен специальными контрольными экспериментами [стр.186].

П.К.Анохин [1968] сопоставляя все разобранные выше данные, отмечает, что мы должны признать, что проблема конвергенции различных возбуждений, с различными химическими свойствами синапсов на одном и том же нейроне требует подойти к ней еще более глубоко. Мы должны исходить из того, что сам процесс фиксации связи между индифферентными и безусловными раздражителями, встречающимися на одном и том же нейроне, находится в теснейшей зависимости от одного важного фактора, именно от взаимодействия синаптической мембраны с аксоплазмой. Дело в том, что нейроны являются, пожалуй, исключительным клеточным образованием организма в том смысле, что его ответственные процессы формируются не только в протоплазме и ядре, как это имеет место для всех других клеток организма, но еще и на периферии, т.е. не гетерогенных

в химическом отношении субсинаптических мембран. Действительно, электронная микроскопия показывает, что преимущественными образованиями синаптических окончаний являются митохондрии – энергетические станции по снабжению клетки энергетическим материалом, имеющим ближайшее отношение к проведению возбуждения (аденозинтрифосфат). И, наоборот, эти же исследования показывают, что в синаптических образованиях чрезвычайно бедно представлены рибосомы, определяющие синтез белковых молекул. Однако эти последние образования богато представлены в цитоплазме и даже в ядре клетки. Уже сам этот факт показывает, что субсинаптический процесс, вызванный «просачиванием» ацетилхолина через пресинаптическую мембрану, является лишь начальной стадией какого-то длинного цепного процесса, который может заканчиваться в цитоплазме включением описанного выше синаптического процесса с участием РНК. Автор далее отмечает, что в последнее время при обсуждении проблемы памяти появилось довольно много соображений относительно природы этого ценного процесса. Например, Smith считает, что увеличение количества холинэстеразы, очень чутко реагирующей на силу возбудительного процесса, могло быть тем «толчком», который начинает эту цепь процессов. С точки зрения Smith, эта цепь процессов по своей природе должна быть серией весьма специфических энзиматических процессов, распространяющихся к центру клетки [Smith, 1962]. Весьма возможно, что именно здесь и совершается контакт этих весьма специфических энзиматических процессов с рибонуклеиновой кислотой-переносчиком, которая в дальнейшем и формирует специфические белковые молекулы. Во всяком случае, если учесть опыты Hyden, McCannel и др., то станет ясно, что имеется весьма веское основание для того предположения [Анохин, 1968].

П.К.Анохин [1968] отмечает, что разобранный выше материал и те соображения, которые возникают в связи с этим анализом, приводят нас к тому, чтобы высказать гипотезу о том, что индифферентный и безусловный раздражители встречаются на мембране одной и той же клетки, а их субсинаптические мембраны, продолжаясь вглубь протоплазмы, вступают в теснейшее химическое взаимодействие. Такое допущение является естественным продолжением того, что нейрофизиология сделала по изучению конвергенции возбуждения и химической специфики субсинаптических процессов. По мнению биохимиков, мембранные процессы клетки являются естественным фрагментом общих метаболических процессов всей аксоплазмы. Анастомозные эксперименты, о которых сообщил автор, которые фиксированы нами в образе этой главы, заставляли думать, что субсинаптический процесс является прямым отражением метаболизма данной клетки, и я не вижу никаких оснований для отрицания встречи всех возбуждений на уровне молекулярных процессов аксоплазмы. Это особенно относится к встрече индифферентного и безусловного возбуждений, если учесть какую-то еще непонятную до конца способность безусловного возбуждения связываться с предшествующими ему возбуждениями и образовывать с ними стабильные химические связи [стр.187].

Автор отмечает неслучайно и то, что ряд солидных исследователей, натолкнувшись на явление конвергенции возбуждений на ретикулярных и корковых клетках, уже сделал попытку связать конвергенцию возбуждений с образованием условного рефлекса [Fessard, 1958; Jung, 1963]. Этот факт, несомненно, весьма показателен.

Проблема конвергенции возбуждений на нейроне наиболее близка к проблеме условного рефлекса Fessard [1958]. Этот автор подробно разобрал общефизиологическую сторону взаимодействия различных потоков импульсаций, приходящих к одному и тому же

нейрону, поставив особенный акцент на постсинаптическом потенцировании. Как подчеркивает сам Fessard [1958], его концепция «представляет собой попытку объединения преимуществ конвергенции с достоинствами потенции».

Процессу потенцирования, неизбежно формирующемуся в процессе длительной бомбардировки синаптических образований нервными импульсами, Fessard придает основное значение. Постсинаптическое потенцирование способствует, с его точки зрения, облегченному проведению через синапсы и поэтому при длительной тренировке данной комбинации сигналов она всегда будет оказывать наименьшее сопротивление и задержку в проведении адекватного для нее импульса.

Fessard дает подробный расчет взаимодействия между отдельными нейронами, которое может привести при достаточно сильном исходном возбуждении к вовлечению соседних нейронов. Это обстоятельство по Fessard, дает возможность объяснить известное из физиологии высшей нервной деятельности явление генерализации условного возбуждения, проявляющейся в первом периоде выработки условного рефлекса.

Fessard указывает еще на целый ряд факторов, которые, как он полагает, вовлечены в процесс образования условных рефлексов. Он берет случай синхронизации электрической активности, когда несколько соседних областей коры мозга срабатывается на один ритм. Здесь Fessard приводит в качестве аргумента хорошо известные эксперименты М.Н.Ливанова, показавшие, что при выработке условного рефлекса проекционные области условного и безусловного раздражителей в коре головного мозга «срабатываются на один и тот же ритм активности» [1947].

Далее Анохин П.К. [1968] отмечает, что к числу концепций замыкания условных рефлексов, берущих в основу электрофизиологические механизмы клеточной деятельности, надо отнести также гипотезу В.С.Русинова [1955], связывающую условное замыкание с доминантным состоянием определенных корковых областей, вызванным с помощью поляризации их постоянным током.

Эксперимент В.С.Русинова состоял в следующем: поляризация сенсомоторной области коры катодом постоянного тока приводила к тому, что всякое другое раздражение, так сказать, «индифферентное», вызывало движение противоположной конечности. Складывается впечатление, как объясняет автор, что возбуждение, вызванное в пункте постороннего раздражения, продвигаясь по коре мозга и попадая в «очаг» доминантного возбуждения, способствует возбуждению пирамидных нейронов сенсомоторной области, что и ведет к движению конечности. С точки зрения внешней аналогии, такой процесс «замыкания» в какой-то степени соответствует первоначальному объяснению замыкания условной связи.

Однако конвергенция, описанная в терминах биофизики, еще так недавно удовлетворявшая наши поиски, дает весьма бедную информацию о самой сути дальнейших аксоплазматических процессов, являющихся неизбежным следствием как электрических феноменов, так и самой конвергенции возбуждений. Этот факт очень важен. Истинное замыкание условнорефлекторной связи – это в конечном итоге всегда тонкий протоплазматический процесс, а вся анатомия, биофизика, энергетика, передача, распространение и взаимодействие возбуждений до тех пунктов организма, где она может быть фиксирована и «упакована» в прочные химические констелляции. Далее автор отмечает, что прочность этих связей поражает своей устойчивостью. Она чрезвычайно резистентна по отношению к различным сильнодействующим воздействиям (наркоз,

охлаждение организма, судорожные приступы и т.д.), но вместе с тем ее содержание извлекается с невероятной легкостью, как только складывается соответствующая функционально жизненная ситуация. Такова точность «настройки» сигнала при извлечении всей жизни.

Обычный электрофизиологический анализ судьбы нервных импульсов ограничивается описанием субсинаптических потенциалов и дальше прямо генераторной способности клетки. Описание электрических феноменов, несомненно, дает конкретные сведения о локализации процесса, об эволюции его во времени и об интенсивности взаимодействий, развивающихся в нервной системе. Но, к сожалению, эти феномены весьма пригодные и необходимые для понимания взаимодействия, и интеграции нервных процессов в центральной нервной системе, становится совершенно неспособным раскрыть что-либо там, где на смену выступает наиболее решающий процесс – химическая фиксация приобретенного опыта. При оценке судьбы нервного импульса в самой нервной клетке его роль обычно весьма обедняется и практически во внимание принимается только генерация нервных импульсов самой клетки в области «светлого бугорка». Между тем все разнообразные процессы нервной деятельности, как, например, трансформация возбуждений органов чувств, проведение по нерву, архитектурные системные взаимодействия и т.д. – все это, обеспечивая формирование приспособительного акта, служит, в конце концов, накоплению информации в стабильных белковых кодах.

Автор отмечает, что в заключение мне хотелось бы оговорить еще один важный момент, который, несомненно, имеет место при образовании каждого условного рефлекса. Мы уже говорили о том, что безусловный раздражитель перекрывает генерализованно все те конвергенции возбуждений, которые были вызваны к жизни индифферентным раздражителем и активирующим действием ориентировочно-исследовательской реакцией, несомненно, конвергирующей также к тем же самым корковым нейроном. Мы видели из работ лаборатории Jung и из работ сотрудников нашей лаборатории, в каких разнообразных формах одиночных разрядов и вызванных потенциалов реализуются индифферентное и безусловное возбуждения в коре больших полушарий. Естественно поэтому, что сами типы замыкательной деятельности для различных участков коры, для различных нейрональных элементов, конечно, будут неодинаковыми. Следовательно, практически безусловное возбуждение фиксирует чрезвычайно обширную по площади и сложную по конфигурации картину предшествующих возбуждений (возможно вовлечение возбуждений и участвующих в формировании механизма филогенетических следовых процессов – Ф.Б.). Если к этому прибавить, что обстановочный раздражитель, как правило, очень комплексный и в конечном итоге также становится условным раздражителем, то сложность всей ситуации может быть охвачена только широким статистическим анализом. Остается обсудить еще один важный пункт в образовании условного рефлекса как акта целого мозга. До сих пор мы рассматривали вопрос в аспекте конвергенции восходящих возбуждений и последующих нейрохимических превращений в масштабе одного коркового нейрона. Вместе с тем мы указали, что восходящее безусловное возбуждение охватывает всю кору головного мозга и, следовательно, проявляет свое химически стабилизирующее действие на всех тех нейронах, в которые поступила в какой-либо форме информация от индифферентного раздражителя.

Конечно, ориентировочно-исследовательская реакция как раз и является тем мощным средством, с помощью которого мозг и данная функциональная система

освобождается от избыточной внешней информации, избирая из нее все то, что имеет наибольшую значимость для данного момента. Следовательно, в конечном итоге волна безусловного восходящего возбуждения настигает лишь те возбуждения или остаточные следовые процессы от них, которые были закреплены ориентировочно-исследовательской реакцией как существенные на данный момент жизни животного и человека (афферентный синтез), [Анохин, 1968, стр.190].

Как сказано выше, до сих пор мы рассматривали вопрос о биологических и нейрофизиологических корнях условнорефлекторной деятельности в аспекте конвергенции восходящих возбуждений и последующих нейрохимических превращений в масштабе одного коркового нейрона. Насколько разрабатываемая нашей лабораторией тема относится к общей закономерности целого организма, т.е. интероцептивным обменным рефлексам, для ясного представления результатов наших исследований нам необходимо рассмотреть рефлекс и функциональную систему как факторы физиологической интеграции, т.е. с позиции академика П.К.Анохина. Поэтому необходимо остановиться на ряде вопросов, посвященных к монографии П.К.Анохина «Узловые вопросы теории функциональной системы» [1980, 195 с.].

П.К.Анохин [1980] отмечает, что в последние годы наша лаборатория занята всесторонней физиологической характеристикой той закономерности целого организма, которая нами была сформирована в виде принципа функциональной системы. Под этим же углом зрения под руководством акад. П.К.Анохина были подробно изучены морфогенетические процессы на различных стадиях эмбриогенеза до организации жизненно важных функций новорожденного включительно. Эти работы показали, что любая функциональная система как единица морфофизиологической интеграции организма неизбежно проходит несколько закономерных стадий развития. Далее автор отмечает, что изученные нами стадии могут наблюдаться абсолютно у каждого животного и при любой приспособительной качественно очерченной деятельности.

Обнаруженные автором данные настолько закономерны и насколько не совпадают с имеющимися представлениями эволюционной морфологии, и что заставило автора внести новое понятие – «системогенез»?

Физиологический анализ закономерностей целостной деятельности шел по пути характеристики тех центральных процессов, которые связаны с поддержанием единства функциональной системы с правильной координацией всех структур и процессов, которые ее составляют.

Далее автор отмечает, что на путях этих исследований мы не могли не встретиться с вопросом о соотношении понятия «рефлекс» и понятия «функциональная система». Что у них общего и что отличного? И не исключают ли они взаимно друг друга, как это думают некоторые?

Автор отмечает, что я постараюсь ответить на эти вопросы конкретными экспериментами, подчеркивающими своеобразие того и другого понятия. Я ограничусь в этой статье той серией экспериментов, которые выполняют своеобразное отношение функциональных систем к афферентным воздействиям с периферии. Зависимость функциональных систем от афферентных импульсаций служит наиболее демонстративным доказательством того, что они являются подлинными единицами физиологической интеграции организма. Ни одно явление организма, понимаемое в общефизиологическом смысле, не предъявляет столь специфических и разнообразных требований к афферентным

импульсам, как это имеет место при осуществлении приспособительной деятельности целого организма.

Автор отмечает, что конечным этапом всякого развертывания процессов в функциональной системе является, как правило, получение приспособительного эффекта в интересах целого организма. Для рефлекса же по его сути, т.е. по содержанию этого понятия, дело и кончается ответным актом. Однако для функциональной системы на этом, дело не завершается. Организм, проявляющий данную деятельность, должен сам получить афферентные сигналы об успешности или неуспешности всего акта в целом, т.е. должно произойти то обязательное следствие всякого акта животного, которое мы в свое время назвали «санкционирующей афферентацией» [Анохин, 1935, 1945, 1949]. Эта афферентация, составляясь из импульсов самого разнообразного происхождения, но всегда от органов и тканей, осуществляющих приспособительный эффект, является конечным моментом в развертывании функциональной системы. Санкционирующая афферентация не представляет собой начало какого-то цепного рефлекса, наоборот, она обеспечивает планомерное течение и обрыв тех процессов, которые возникли в ответ на тот или иной первичный стимул. Сам факт наличия этой фазы в деятельности функциональной системы коренным образом также отличает ее от понятия «рефлекс». Рефлекторная теория не останавливается на вопросе, почему рефлекторный акт целесообразен и заканчивается в пользу организма. Она никогда не ставила вопрос о том, как сам организм определяет целесообразность ответной реакции и что служит организму стимулом к обязательному активному достижению этой целесообразности ответной деятельности, решил сам экспериментатор, оставляя в стороне тот факт, что она является результатом каких-то особенных физиологических механизмов целостной деятельности животного, что само животное должно каким-то образом оценить степень целесообразности произведенных действий. Этот пробел в рефлекторной теории мы закрыли, показав, что организм непрерывно производит оценку успешности и, следовательно, целесообразности производимых им действий при помощи, санкционирующей афферентации.

Импульсы, составляющие комплекс санкционирующей афферентации, возникают от органов действия, из учета действия дистантными рецепторами и воспринимаются весьма тонкими механизмами в центральной нервной системе, органически включенными в состав данной функциональной системы.

П.К.Анохин [1980] на основании анализа результатов относительно материалов «Рефлекс и функциональная система как факторы физиологической интеграции» отмечает, что я ограничился лишь разбором отношения функциональной системы к различного рода афферентным воздействиям, что является одной из самых характерных ее черт. Другие стороны особенностей функциональной системы как единица приспособительной деятельности организма изложены были нами в другое время [Анохин, 1945, 1948а, 1948б, 1949]. Далее автор отмечает, что было бы неправильно думать, что понятие «функциональная система» исключает или в каком-то виде разрушает теорию рефлекса. Наоборот, на основании всех тех данных, которые мы имеем в настоящее время по изучению интегративной деятельности организма в онтогенезе и во взрослом состоянии, мы должны сказать, что рефлекс становится неотъемлемым механизмом осуществления системной деятельности организма. Направление возбуждений от афферентного толчка к периферическому рабочему аппарату остается навсегда стержневой частью всякой функциональной системы. Но эта стержневая часть, являясь таковой, не покрывает, однако,

собой всего того специфического, что является характерным свойством нового уровня интеграции процессов организма и особенно физиологических соотношений внутри функциональной системы. Имею в виду интеграцию физиологического приспособительного акта как целого. На примере участия афферентных импульсаций в развитии системных процессов это было отчетливо показано.

П.К.Анохин отмечает, что я также глубоко уверен, что понятие «рефлекс» еще долгое время может служить руководящим принципом исследования, поскольку организм и окружающая его внешняя среда являются неотделимыми друг от друга. Нет ни одного внешнего агента, эпизодически врывающегося в жизнь организма, который не прошел бы внутри организма по дороге, находящейся в полном согласии с понятием «рефлекс». Однако, когда мы обращаемся к закономерностям движения возбуждений в приспособительном акте в целом, мы видим, что это стержневое понятие обогащается новыми комбинациями возбуждений: содействием рабочих аппаратов, интегрированностью центральных процессов, физиологическими механизмами оценки результатов действия и т.д. Все это, вместе взятое, требует от нас уже новой физиологической характеристики, нового понятия. Таковым для нас в данном периоде нашей работы является понятие «функциональная система».

Функциональная система – единица интеграции целого организма, складывающаяся динамически для достижения любой его приспособительной деятельности и всегда на основе циклических взаимоотношений избирательно объединяющая специальные центрально-периферические образования.

Понятие функциональной системы возникло на основе систематических исследований нарушенных функций: наложение гетерогенных нервных анастомозов и наблюдение за ходом восстановления функций, пересадка мышц с целью придания им нового функционального значения и их деафферентация. Физиологическая суть компенсаторных приспособлений состоит в том, что каждая попытка животного или человека исправить имеющийся дефект должна быть оценена немедленно по ее результату. Это значит, что любой следующий этап компенсации может наступать только тогда, когда произошла оценка предыдущего этапа. Таким образом, на каждом отдельном этапе компенсаторного процесса имеется оценка полученного результата степени его полезности для организма. Только эта цепь положительных результатов компенсации обеспечивает полное восстановление утраченной функции. Именно такая осуществляющая качественно очерченный приспособительный эффект система, все части которой вступают в динамическое, экстренно сказывающееся функциональное объединение на основе непрерывной обратной информации о приспособительном результате, была названа «функциональной системой» [Анохин, 1935б]. В настоящее время этот принцип стал центральным для объяснения всех тех приспособительных актов, которые приобретают черты целостных и заканчиваются полезным приспособительным эффектом. Каждая функциональная система представляет собой до некоторой степени замкнутую систему благодаря постоянной связи с периферическими органами и особенно благодаря постоянной афферентации от этих органов. Таким образом, каждая функциональная система имеет определенный комплекс афферентных сигнализаций, который через акцептор действия направляет выполнение ее функции. Отдельные афферентные импульсы в функциональной системе могут исходить от самых разнообразных и часто отдельных органов. Например, при дыхательном акте такие афферентные импульсы

идут от диафрагмы, межреберных мышц, легких, трахеи; однако, несмотря на их различное происхождение, эти импульсы объединяются в центральную нервную систему благодаря тончайшим, временным отношениям между ними.

Из этого следует, что поведение каждой функциональной системы находится в весьма тесной зависимости от качества и количества афферентных импульсов как от прямых, т.е. являющихся стимулами к совершенствованию действия, так и от обратных афферентаций, информирующих о результатах совершенного действия. Эксперименты с перевязкой задних корешков у лягушки с последующим испытанием ее в трех четко очерченных моторных функциях (плавание, прыжок, переворачивание ее спины в нормальное положение) показали, что вмешательство обратной афферентации происходит только тогда, когда нарушаются стандартные функциональные взаимоотношения в пределах целой функциональной системы (например, при увеличении нагрузки на конечность). Потребность функциональной системы в количестве афферентных импульсаций зависит от сложности этой системы. Каждой функциональной системе присуща определенная как в качественном, так и количественном отношении афферентация, причем в зависимости от степени автоматизации и филогенетической древности такой системы требуемое количество и качество афферентных импульсаций различно.

Роль афферентных функций находится в полной зависимости от свойства и от конечного эффекта данной функциональной системы. Иначе говоря, функциональная система как целое, подчиненное получению определенного приспособительного результата, имеет возможность динамически перераспределять участие афферентных импульсаций, сохраняя какой-то постоянный их уровень. Как целостное образование любая функциональная система имеет вполне специфические для нее свойства, придающие ей пластичность, подвижность и какую-то степень независимости от готовых, сложившихся конструкций различных связей, как в пределах центральной нервной системы, так и в масштабе организма [Анохин, 1980].

Важными узловыми понятиями физиологии являются гомеостазис-представление, введенное Кенноном и саморегуляция физиологических функций, общую характеристику которой дал И.П.Павлов. Функциональная система есть разветвленный морфофизиологический аппарат, обеспечивающий через ряд ее собственных закономерностей эффект как гомеостазиса, так и саморегуляции. Она использует всевозможные тонкие механизмы интеграции и направляет течение всех промежуточных процессов вплоть до получения конечного приспособительного эффекта и оценки его достаточности.

Центральным пунктом функциональной системы являются рецепторные образования, которые по своим триггерным свойствам точно приспособлены к физическим или химическим параметрам данного полезного эффекта. Конечный приспособительный эффект системы и его рецепторный составляют взаимосвязанный компенсаторный аппарат, взаимосвязанный комплекс. Именно рецепторная часть функциональной системы является наиболее консервативным ее образованием, удерживающим часто в течение всей жизни организма постоянство полезного эффекта. Это значит, что знаменитое выражение Бернара «постоянство внутренней среды» – следует отнести не к самой «внутренней среде», имеющей тенденцию к значительным флуктуациям, а к рецепторным аппаратам, которые воспринимают изменение этой среды и через центральной нервной системы, включают и

выключают различные дополнительные механизмы, поддерживающие постоянство отдельных компонентов внутренней среды. Таким образом, в состав функциональной системы входят, по крайней мере, две категории физиологических механизмов с весьма различными свойствами: 1) механизмы, обладающие крайней консервативностью (рецепторы результата) и относительной консервативностью (сам конечный эффект); 2) узловы механизмы системы, а именно средства достижения приспособительного результата, обладающие весьма широкой пластичностью и способностью к взаимозамене. Универсальная модель функциональной системы – средство изучения любого интегративного образования, поддерживающего тот или иной полезный эффект или достигающего его в жизни целого организма. Стоит на место конечного эффекта подставить осмотическое давление крови или уровень кровяного давления, как сейчас же станет ясным, что целостная интеграция будет функционировать и давать приспособительный эффект на основе той же физиологической архитектуры. Универсальность отдельных механизмов функциональной системы свидетельствует о том, что жизненный процесс, когда-то организованный на основе саморегуляторных приспособлений, уже очень давно сформировал функциональную систему как аппарат сложнейших интегративных приспособлений.

Известно много таких «находок» эволюции, которые оказались в процессе естественного отбора полезными для прогрессивного развития органической природы и получили повсеместное распространение на высших этапах ее развития. Достаточно указать, например, на ДНК, которая, оказавшись полезной для передачи наследственных признаков организма, приобрела универсальное значение вещества наследственности для самых различных представителей органического мира, начиная от вируса и кончая человеком. Таким же примером может служить и мембрана живой клетки, структура которой принципиально не изменилась в ходе эволюции, оставшись одинаковой у яйца морского ежа и у клетки коры больших полушарий человека. Весьма возможно, что и функциональная система, обеспечивающая эффект, широко известный под общим названием «целесообразность», обогащаясь на каждом этапе эволюции новым содержанием, сохраняет, однако, свою принципиальную архитектуру.

Состав функциональной системы не определяется топографической близостью структур или их принадлежностью к какому-либо разделу анатомической классификации. В функциональную систему могут быть избирательно вовлечены как близко, так и отдаленно расположенные структуры организма. Она может вовлекать дробные разделы любых цельных в анатомическом отношении систем, и даже частные детали отдельных органов. Единственным фактором, определяющим избирательность этих соединений, является биологическая и физиологическая архитектура функции, в отдельных случаях даже и ее механика (например, прыжок). Единственным же критерием полноценности этих объединений является конечный приспособительный эффект для целого организма, наступающий при разворачивании процессов в данной функциональной системе.

Всякая функциональная система обладает регулятивными свойствами, присущими ей как целому и отсутствующими у ее частей. Регуляторные свойства функциональной системы заключаются прежде всего в том, что при любом дефекте в одной из ее частей, приводящем к нарушению полезного эффекта, происходит быстрая перестройка составляющих ее процессов. Наиболее отчетливой закономерностью системной деятельности является прогрессивное устранение афферентных влияний из суммы

афферентаций данной системы, как только она переходит на стационарное функционирование (принцип «сужения афферентации»). Конечным итогом сужения афферентации всегда является сохранение какой-то остаточной, иногда очень ограниченной, «ведущей афферентации». Интегративный характер функциональной системы сказывается в том, что при любом нарушении ведущих афферентных импульсаций или при отклонении в конечном результате на сцену моментально выступают «резервные афферентации», т.е. устраненные раньше афферентные импульсы, вследствие чего функциональная система как целое сохраняет свою полезную для организма архитектуру [Анохин, 1980].

В конце данной главы уместно отметить упоминание П.К.Анохина [1968] о том, что по сей день единственным физиологическим принципом деятельности мозга, обеспечивающим целостное поведение животных и человека, являются принципы условного рефлекса. П.К.Анохин рассматривает замыкание внешней связи как процесс химического «сцепления» в теле нейрона, возникающего на основе сочетания условного и безусловного возбуждений. Специфика и модальность раздражителя при конвергенции возбуждений на одном нейроне, как показывают многочисленные исследования лаборатории П.К.Анохина [1968], могут быть сохранены за счет химической специфики субсинаптических мембран и химических реакций протоплазмы нейрона. «Истинное замыкание условнорефлекторной связи, – указывает П.К.Анохин, – это в конечном итоге, всегда тонкий протоплазматический процесс, а вся анатомия, биофизика, энергетика, передача, распространение и взаимодействие возбуждений является лишь средством доведения различных информаций до тех пунктов организма, где оно может быть фиксировано и «упаковано» в прочные химические конstellляции [1968].

Рассматривая некоторые факты физиологии высшей нервной деятельности, И.П.Павлов подчеркивал, что «на большие полушария как из внешнего мира, так и из внутренней среды самого организма, падают бесчисленные раздражения различного качества и интенсивности. Все это встречается, сталкивается, взаимодействует и должно, в конце концов, систематизироваться, уравниваться, так сказать, закончиться динамическим стереотипом [Павлов, 1951, стр. 137].

Сегодня доказано, что удобной моделью для изучения соотношений «информации» и «значения» в условнорефлекторной деятельности служит ориентировочный рефлекс. Как сейчас доказано многочисленными опытами и наблюдениями, любое изменение среды, окружающей человека и животных, вызывает специфическую реакцию, известную под названием «ориентировочный рефлекс» или «ориентировочная реакция». «И мы, и животные, – писал И.П.Павлов, – при малейшем колебании окружающей среды устанавливаем соответствующий рецепторный аппарат по направлению к агенту этого колебания. Биологический смысл этого рефлекса огромен. Если бы у животного не было бы этой реакции, то жизнь его в каждую минуту, можно сказать, висела бы на волоске [Быков, 1958, стр. 27].

Автор отмечает, что существуют экспериментальные данные, которые говорят о том, что при определенных условиях и на определенном уровне онтогенеза все внешние раздражители служат сигналами доминирующей деятельности организма. Так, В.А.Трошихин и рядом других исследователей было показано, что ориентировочный рефлекс щенят в начале онтогенеза возникает в форме «алиментарной» (пищевой) реакции. На любой раздражитель щенята отвечают только типичными движениями,

характеризующими акт приема пищи [Трошихин, 1952].

Подобное явление наблюдаем и в условиях, когда все раздражители в течение продолжительного времени подкрепляются только пищей. В такой ситуации новые раздражители не вызывают ориентировочной реакции. Но достаточно в этой ситуации несколько раз подвергнуть животное болевому раздражению, как все раздражители, бывшие до этого сигналами пищевой реакции, начинают вызывать ориентировочную реакцию [Быков, 1958].

Современные научные данные показывают, что следует говорить не о психической и физиологической деятельности головного мозга, как двух самостоятельно существующих видах его работы, а об отражательной деятельности организма человека, который включает в себя и психические явления, и физиологические процессы.

Нейрофизиология и другие науки, изучающие функции мозга, показали, что при исследовании определенных образований мозга трудно сказать, насколько их деятельность является психической и насколько физиологической. Так, например, М.И.Аствацатуров подчеркивал, что при изучении деятельности подкорки трудно сказать, что в этой деятельности психическое и что физиологическое. «В сфере корковой деятельности, с ее высокой дифференциацией функций, – писал он, – психические элементы кажутся редко обособленными от соматических. Напротив, в сфере подкорковых функций, где психические элементы представлены в их примитивной форме, где соотношения и переходы между различными элементами нервной деятельности представляются более непосредственными, проявления единства психического и соматического в смысле их тесной связи и возможности переключения друг в друга представляются более очевидными и несомненными» [Аствацатуров, 1939, стр.329].

Как было показано, в работах П.Деля и других исследователей, гуморальные факторы, участвующие в регуляции гомеостаза, посредством своего воздействия на ретикулярную формацию, гипоталамус и другие образования головного мозга дают определенные психические явления. Эти образования нервной системы с одинаковой степенью имеют отношение к регуляции деятельности организма и становлению множества психических функций [Дель, 1962].

Часто как психическое, так и физиологическое понимают упрощенно, схематично, упуская из вида их единство. Так, В.В.Орлов пишет, что «В строгом смысле слова, рефлекс есть чисто физиологическое явление – переброс нервного импульса с чувствительных путей на двигательные, постоянная (врожденная) или временная, условная связь, возникающая в результате совпадения условного и безусловного раздражений в процессе взаимодействия возбуждения и торможения и других физиологических условий, а все эти понятия, как известно, характеризуют не саму психическую деятельность, а лишь ее физиологическую основу» [Орлов, 1960, с.157].

Г.Х.Шингаров [1978] отмечает, что принципиальные изменения в понимании соотношения физиологического и психического, психических и физиологических методов физиологии и психологии внесло учение И.П.Павлова о высшей нервной деятельности. Далее автор отмечает, что условный рефлекс был первым физиологическим явлением, при помощи которого естественнонаучному анализу с позиций рефлекторной теории подвергалась сигнальная деятельность мозга. Эту двуединую сущность условного рефлекса И.П.Павлов подчеркивал еще с первых дней существования его учения. Об этом говорит и название программы работы, положившей начало павловскому учению об условных

рефлексах: «Экспериментальная психология и психопатология на животных».

И.П.Павлов рассматривал условный рефлекс как явление физиологическое в силу того, что он проявляется в виде сложного взаимодействия организма со средой и регистрируется при помощи деятельности определенного органа. «При исследовании деятельности высшего отдела центральной нервной системы, – пишет он, ей (физиологии – Г.Х.) надлежит остаться верной тому же приему, каким она пользуется при изучении низшего отдела, т. е. точно сопоставлять изменения в внешнем мире с соответствующими им изменениями в животном организме и устанавливать законы этих отношений [Павлов, 1951, стр. 115].

Психическая характеристика условного рефлекса заключается в усложнении причин возникновения рефлекторной деятельности, в своеобразии («обусловливании»), детерминации физиологических явлений как сложной приспособительной деятельности. Своеобразные взаимоотношения между организмом и средой в условнорефлекторной деятельности говорит о ее психическом характере.

Создавая учение об условных рефлексах, И.П.Павлов не стремился к тому, чтобы свести сложное (психическое) к простому (физиологическому), а открывал новые явления в отражательной деятельности мозга, включающей известные до него отдельно изучаемые физиологические и психические явления в более сложные взаимоотношения. Отсюда вытекает тезис, что учение о высшей нервной деятельности – более общая, а не более специальная наука, чем существовавшие до И.П.Павлова психология и нейрофизиология. Именно с этих позиций можно лучше понять условный рефлекс как явление одновременно и физиологическое, и психическое.

Согласно представлениям И.П.Павлова, создание такой модели имеет большое значение для изучения, накопления и проверки фактов. «Всякое новое понимание предмета, – писал он, – начинается неизбежно с таких общих построений, которые только постепенно наполняются конкретным содержанием. Законная роль их привлекать внимание к новой точке зрения, побуждать к проверке и путем наблюдений, и опытов на обнимаемых ею бесчисленных и разнообразных явлениях» [Павлов, 1951, с.152].

Автор далее отмечает, что, когда речь идет о понимании взаимоотношений психического и физиологического в условнорефлекторной деятельности, следует вспомнить созвучные мыслям И.П.Павлова слова А.А.Ухтомского. В 1928 г. А.А.Ухтомский, сравнивая значение теории условных рефлексов для изучения психических явлений со значением математики для физики и других наук, писал: «На наших глазах геометрия превращается в неузнаваемо сложную, необыкновенно затрудненную дисциплину, только для того, чтобы она оказалась способной выразить, применительно к прежним терминам, мир электромагнитных явлений. «Геометрия делается все более трудной для того, чтобы упростить физику», – писал Эйнштейн. Вот так физиологи наших дней небывало осложняют декартовское понятие рефлекса, чтобы приложить его к пониманию поведения в виде «условного рефлекса» И.П.Павлова. Физиология нервной системы делается небывало сложной, чтобы упростить науку о поведении [Ухтомский, 1951, с.317].

Условнорефлекторная деятельность – это психически-приспособительная деятельность, проявляющаяся через функции какого-либо определенного органа или системы организма и учитываемая при помощи определенной экспериментальной техники и методики. Поэтому при помощи условных рефлексов можно изучить психическую

деятельность как функцию мозга и как отражение действительности.

С позиции условнорефлекторной теории некоторые физиологи и клиницисты рассматривают психосоматические взаимоотношения как кортико-висцеральные на основании факторов, говорящих об условнорефлекторной регуляции деятельности внутренних органов и о прямом влиянии коры головного мозга на эти органы.

С естественнонаучной точки зрения кортико-висцеральная теория не вполне учитывает существенную роль в возникновении ряда заболеваний некоторых нейрогуморальных факторов и подкорковых образований мозга. Эта теория, как правило, рассматривает психосоматические отношения исключительно как взаимоотношения коры головного мозга и внутренних органов. Она недостаточно учитывает ряд психических и личностных факторов, и прежде всего эмоциональных. Так как эта теория основана на данных, полученных в основном в опытах на животных, то она не учитывает роль сложных взаимоотношений человека в обществе, силу социальных факторов. В известном смысле кортико-висцеральная теория ограничена и в методическом, и в методологическом отношениях.

В принципе кортико-висцеральные взаимоотношения нужно понимать, как часть, как сторону более общей и многогранной психосоматической проблемы. Кортико-висцеральная теория больше описывает влияние коры головного мозга как анатомического образования на внутренние органы, чем раскрывает сложные взаимоотношения всех систем организма. Нельзя отождествлять кортико-висцеральные взаимоотношения как механизм осуществления влияния внешнего мира на функции организма с сущностью этого влияния, ибо изучение кортико-висцеральных взаимоотношений объясняет нам, как осуществляет влияние социальной среды на человека, но не объясняет, в чем сущность его, не отвечает на вопрос почему?

Далее автор отмечает, что в основе отождествления кортико-висцеральных взаимоотношений с психосоматическими, на наш взгляд, лежат две причины.

Во-первых, многие авторы считают, что раз кора головного мозга представляет собой орган сложнейших взаимоотношений организма со средой, то, говоря о коре, можно подразумевать всю психическую деятельность организма. Здесь происходит замена реальных взаимоотношений организма и среды органом, имеющим ведущее значение в осуществлении этих отношений.

Во-вторых, молчаливо признается, что единственным подходом к психологической проблеме с позиций учения об условных рефлексах является тот, который связан с кортико-висцеральной теорией. Когда решают вопрос об отношении психического и физиологического, нередко забывают одно очень важное обстоятельство. Речь идет об адекватности методов физиологического изучения функций нервной системы. С этой точки зрения становится понятным, почему в истории естествознания лишь в павловском учении возникла идея о рассмотрении некоторых явлений в деятельности мозга одновременно как психологических и физиологических. Условный рефлекс – это одновременно и замыкание временной нервной связи, и поведенческий акт животных и человека. При определенных условиях на основе павловской методики изучения психики мы можем предсказать поведение животного. А это и есть не только знание психического, но и возможность управлять им [Шингаров, 1978].

Г.Х.Шингаров [1978] отмечает, что анализ закономерностей условного рефлекса как знаковой системы и понимания сущности сигнала как знака требует в качестве своей

предпосылки знания закономерностей безусловного рефлекса. К безусловным рефлексам И.П.Павлов отнес явления в деятельности нервной системы, которые были систематически описаны и изучены в специальных экспериментах и которые характеризуются рядом особенностей. По сложившейся традиции, с понятием безусловного рефлекса связывают определенную деятельность организма в ответ на действие специфического в биологическом отношении для индивидов того или другого вида раздражителя. «Определенные, постоянные и врожденные реакции высшего животного на определенное воздействие внешнего мира, – писал И.П.Павлов, – реакции, осуществляющиеся при посредстве нервной системы, давно стали предметом строгого естественнонаучного исследования и получали в физиологии название рефлексов. Мы придавали этим рефлексам прилагательное «безусловное» [Павлов, 1951, стр.238].

Далее автор отмечает, что за два с лишним века экспериментального исследования функций нервной системы описано огромное количество безусловных рефлексов. Они относятся к самым разнообразным видам деятельности организма – от простой реакции на болевое раздражение до сложнейших биологических явлений – инстинктов, влечений, сложных форм индивидуального и коллективного поведения животных и человека.

И.П.Павлов рассматривал безусловные рефлексы как низшую и более простую форму приспособления высших животных к условиям их существования. «Первое обеспечение уравнивания, а, следовательно, и целостности отдельного организма, как и его вида, – указал он, составляют безусловные рефлексы, как самые простые (например, кашель при попадании посторонних тел в дыхательное горло), так и сложнейшие, обыкновенно называемые инстинктами – пищевой, оборонительный, половой и др. Эти рефлексы возбуждаются как внутренними агентами, возникающими в самом организме, так и внешними, что и обеспечивает совершенство уравнивания. Но достигнутое этими рефлексами уравнивание было бы совершено только при абсолютном постоянстве внешней среды [Павлов, 1951, стр.324].

В целостной деятельности нервной системы И.П.Павлов рассматривал безусловный рефлекс лишь как «первую фазу соотношений животного организма и среды» [Павлов, 1951, стр.356]. У человека над ней надстраиваются первая и вторая сигнальные системы.

Автор отмечает, что к исследованию и объяснению условных и безусловных рефлексов И.П.Павлов подходил с точки зрения понимания организма как целостной саморегулирующейся системы, которая не только поддерживает свой биоконстанты на определенном уровне за счет своих внутренних ресурсов, но и постоянно взаимодействует с окружающей средой, «уравнивается» с ней. «Как часть природы, – писал он, – каждый животный организм представляет собой обособленную систему, внутренние силы которой в каждый момент, покуда она существует, как таковая, уравнивается с внешними силами окружающей среды. Чем сложнее организм, тем тоньше, многочисленнее и разнообразнее элементы уравнивания» [Павлов, 1951, с. 124].

Это краткое изложение некоторых мыслей И.П.Павлова достаточно ясно показывает, что он не сводил безусловный рефлекс к упрощенной схеме «стимул-реакция», как это пытаются доказать критики рефлекторной теории. При анализе безусловного рефлекса он учитывал и внутренние факторы организма, и его целостность как системы, которая совершает рефлекторную деятельность. Поэтому нам кажется в принципе неверным мнение критиков павловского учения, утверждающих, что это учение аналогично. На этом основании ему противопоставляют так называемый подход при

изучении нервной деятельности. Понимание организма как целостной саморегулирующейся системы имплицитно содержится в рефлекторной теории И.П.Павлова. Сам он считал это положение столь очевидным, что для него не было необходимости исследовать его как самостоятельную проблему.

Автор отмечает, что безусловный рефлекс возникает в результате сложного практического взаимодействия внешних и внутренних факторов жизнедеятельности организма высших животных и человека. И.П.Павлов считал, что активное начало рефлекторной деятельности находится в самом организме и его сложные взаимодействия с факторами внешней среды определяют активное отношение животного к этой среде. Деятельность пищевого, дыхательного и других вегетативных центров головного мозга он связывал с химическими изменениями внутри самого организма, с «голодной кровью». «Что мы знаем об этой деятельности? – писал И.П.Павлов, – Чем она возбуждается, изменяется, прекращается и т.д.?» На эти вопросы он отвечал следующим образом: «Совершенно ясно, что первый толчок к деятельности этого пищевого центра, заставляющий животное двигаться, брать пищу, лить слюну и желудочный сок, исходит из химического состава крови животного, которое несколько часов не ело, у которого кровь постепенно делается «голодной» [Павлов, 1951, с.124].

При решении вопроса о ведущем значении внутренних факторов в возникновении рефлекторной деятельности И.П.Павлов исходил из широко известного положения, согласно которому любое вещество действует на нервный центр как непосредственно, т.е. будучи с ним в контакте, так и на периферические воспринимающие аппараты. Он, как и многие другие авторы, доказал, что если операционным путем создается полная нервно-афферентная изоляция соответствующего центра, то его деятельность продолжается, и такой центр может оказывать регулирующее влияние на соответствующие исполнительные органы. «До сих пор, – писал И.П.Павлов, – нет ни одного доказательства (хотя этим много занимались) того, что для проявления деятельности пищевого центра непременно требуется рефлекторное раздражение» [Там же, с.149].

Как нужно понимать эти мысли И.П.Павлова, учитывая, что он был страстным и до конца последовательным сторонником рефлекторной теории?

Во-первых, следует подчеркнуть, что И.П.Павлов всегда исходил из доказанных наукой фактов. Во-вторых, что особенно важно, детерминистический подход к деятельности нервной системы в понимании И.П.Павлова не отрицает роли внутренних факторов. Этот подход лишь требует анализа объективных соотношений внешних и внутренних условий жизнедеятельности организма как целостной саморазвивающейся системы, в которой каждому из этих условий принадлежат строго определенное место и роль.

Автор отмечает, что далее мы попытаемся дать краткое описание структуры этой целостной деятельности и показать место каждого из факторов безусловнорефлекторной деятельности в данной структуре.

В организме как сложном целом внешние и внутренние факторы – в принципе однородные элементы, взаимодействующие на основе «тождественной» организму и среде субстанции, дающей им «гомогенность» в определенном отношении при всем их различии в каких-либо других отношениях. И те, и другие предстают в качестве составных элементов – биоконстант («мер») – организма, и их взаимодействие опосредовано жизнедеятельностью нервной системы и всего организма.

В технических саморегулирующихся системах взаимодействие с окружающей средой осуществляется за счет механизмов, входящих в конструкцию саморегулирующего аппарата. Саморегулирующаяся неживая система и внешняя среда еще не составляют самораздвоенного целого, среда еще выступает для системы не как что-то внешнее, но как свое иное. Активное отношение системы к среде определяется механической работой, однозначным действием отдельных ее элементов.

В живых системах взаимоотношения со средой становятся более «свободными», и они проявляются в активном, самостоятельном воздействии организма на внешнюю среду. Саморегуляция функций и поддержание биоконстант у высших животных и человека в заданных границах за счет внешней среды опосредованы деятельностью нервной системы и ряда других и имеют многоуровневый характер. Нервная система в полном смысле слова играет роль регулятора всех функций организма. В отношении пищеварения И.П.Павлов писал, что «пищевой центр есть регулятор принятия жидких и твердых веществ, нужных для жизненного химизма» [Павлов, 1973, с.110]. У высокоорганизованных животных, как писал Дж.Баркрофт, «истинная борьба за постоянство внутренней среды ведется в мозгу» [Баркрофт, 1937, с.64].

Между разными уровнями саморегуляции функций высших животных возникают сложные взаимоотношения и строгая субординация. Например, саморегуляция сахара в крови осуществляется: а) гомеостатическим механизмом печени; б) сложной деятельностью ряда эндокринных желез с их гормонами; в) функциями разных образований головного мозга, координирующих внутренние взаимоотношения и деятельность организма, направленную на внешнюю среду.

В определенном смысле процессы саморегуляции, происходящие в печени, сопоставимы с процессами, совершающимися в деятельности автоматических саморегулирующихся систем: количественные изменения сахара в крови действуют непосредственно на соответствующие клетки печени и включают те или иные механизмы, поддерживающие гомеостаз. Процессы саморегуляции здесь определяются лишь количеством наличного в крови сахара [Дришель, 1960, с.82-84].

Соответствующее вещество биоконстанты на данном уровне регуляции существует для организма только в форме биогенного вещества, циркулирующего во внутренней его среде и участвующего в жизнедеятельности воспринимающих элементов регулирующего аппарата. На этом уровне саморегуляции еще нет отношения к внешнему миру, и переход от одного противоположного состояния меры к другому осуществляется лишь в результате использования внутренних ресурсов организма. На уровне нервной системы складываются другие взаимоотношения между внутренними факторами организма и элементами внешней среды. Для жизнедеятельности нервных клеток многие биоконстанты организма имеют характер необходимого, но внешнего по отношению к ним фактора. Это – среда, которую следует регулировать и поддерживать на определенном уровне в целях осуществления собственных специфических функций.

Взаимоотношения между внутренней и внешней средой организма опосредуются жизнедеятельностью элементов нервной системы. При этом в процессе эволюции животных наблюдается следующая своеобразная закономерность. На низших уровнях (у холоднокровных) функции нервной системы находятся в непосредственной зависимости от показателей гомеостаза, и вся его деятельность направлена на поддержание постоянства внутренней среды организма в заданных параметрах. У высших (теплокровных) животных,

наоборот, нервная система подчиняет себе гомеостаза, превращает его в условие своей собственной жизнедеятельности. «Холоднокровные животные, – писал по этому поводу Дж.Баркрофт, – успешно развивают тонкие механизмы, сначала биохимического, затем физиологического характера, адаптирующие деятельность сердца к изменения среды; теплокровные животные отбрасывают то, чем с трудом овладели их хладнокровные предшественники; они привлекают нервную систему к извращению нормальных биохимических отношений и приобретают новую свободу не посредством адаптации организма к внутренней среде, а путем приспособления внутренней среды к запросам организма» [Баркрофт, 1937, с.54].

Развитие любого рефлекторного акта, в общем и целом предстанет последовательным развертыванием этих форм существования для нервной системы тождественной субстанции.

Эта субординация форм существования тождественной субстанции для нервной системы возникает в результате не только филогенеза, но и онтогенеза взаимоотношений организма и среды. Организм создает этот механизм в процессе своего индивидуального развития, осваивая те или другие элементы среды.

Условия существования организма на разных этапах его онтогенеза разные. Отсюда возникают разные уровни и формы регуляции его функций и биоконстант.

Для млекопитающих, к которым относится классический объект изучения условных рефлексов – собака, эта последовательность этапов становления безусловного рефлекса как механизма саморегуляции функций при помощи внутренних резервов организма и внешней среды в онтогенезе выглядит приблизительно следующим образом.

На самых ранних этапах развития зародыш питается веществом, находящимся в яйцеклетке. На более позднем этапе он развивается за счет веществ внутренней среды организма матери. На этой стадии онтогенеза регуляция биоконстант зародыша находится в непосредственной зависимости от саморегуляции функций организма матери.

На данном этапе развития эмбриона вещества биоконстант – «мер» организма существуют лишь в первых трех формах: а) в форме наличного их количества для клеток регулирующих механизмов (и прежде всего нервной системы); б) в форме субстанции, находящейся в околкеклеточном пространстве; в) в виде сигналов идущих от баро- и хеморецепторов сосудов. Здесь функционируют лишь те системы, которые после рождения животного имеют отношение к саморегуляции внутриорганических, биохимических и вегетативных функций без отношения к внешнему миру. Но внутренняя среда организма матери, хотя непосредственно и переходит во внутреннюю среду плода, все равно для него имеет характер «внешнего».

Поворотный момент в становлении безусловнорефлекторной деятельности и в переориентации функций организма – рождение животного и человека.

С этого момента саморегуляция функций его организма становится невозможной без взаимодействия с окружающей средой. Но «среда» на данном этапе онтогенеза очень однородна. Основная ее связь с организмом сводится к его взаимоотношениям с матерью. «Тождественная» организму и среде субстанция, находящаяся вне организма, содержится лишь в одном-единственном предмете внешнего мира – в молоке матери. Это уже внешний предмет, но «единое» организма и среды за пределами организма находится в единственном предмете. Поэтому деятельность организма еще однообразно и не требует сложных поведенческих актов.

Автор отмечает, что теперь возникает вопрос: Почему предметы, явления и события внешнего мира становятся знаками и обозначаемыми предметами и выступают причиной деятельности нервной системы, вызывают условные и безусловные рефлексы?

Большинство физиологов, психологов и философов рассматривают безусловный раздражитель как стимул, толчок к рефлекторной деятельности нервной системы. Отсюда неверное понимание и рефлекторной теории как формы ее познания.

Однако дело обстоит совсем по-другому. Когда речь идет о павловской «прибавке» к рефлекторной теории, то ее сводят лишь к идее подкрепления и сигнальности рефлекторной деятельности. Более обстоятельное знакомство с основными работами И.П.Павлова показывает, что он внес много нового и в понимание внешних раздражителей как причин рефлекторной деятельности. Он называл их безусловными раздражителями, обладающими определенными свойствами и имеющими большое значение для жизнедеятельности организма, находящимися в необходимых отношениях с биоконстантами организма. Безусловный раздражитель – это адекватный фактор внешней среды в смысле специфичности не только его восприятия органами чувств, но и вызываемой им реакции организма. Каждый безусловный рефлекс вызывает сравнительно небольшим числом специфических, или, как говорят адекватных раздражителей и только тогда, когда эти раздражители действуют на определенный орган чувства, участок кожи или внутренний орган (правило рецептивного или воспринимающего поля). Например, слюноотделительный пищевой безусловный рефлекс может быть вызван только пищей и только тогда, когда она находится во рту. Именно будучи адекватным, безусловный раздражитель может играть роль причины той или иной деятельности организма.

В чувствительности, в восприятии безусловный раздражитель дан еще и как нечто объективное, существующее независимо от субъекта во времени и пространстве явление и обладающее определенными свойствами механического, физического, химического или биологического характера. В восприятии тождественная субстанция, заключенная в безусловном раздражителе, выступает в двойственной форме «налично-отсутствующего». Эта двойственная характеристика тождественной субстанции для организма в ее восприятии и определяет сущность безусловного раздражителя как причины деятельности организма.

Самораздвоение безусловного раздражителя в восприятии на реальную причину и идеальное, еще отсутствующее обладание объектом лежит в основе активности всей безусловнорефлекторной деятельности. Эта двойственность тождественной субстанции в восприятии оказывает своеобразное влияние и на диалектику той или иной «меры» организма. Как количество, обладающее начальным бытием, тождественная субстанция будет «работать» на формировании положительного полюса меры. Как «отсутствующее» она будет способствовать включению в действие механизмов, которые должны привести к осуществлению положительного полюса. Такими механизмами являются те реакции организма, которые известны как безусловнорефлекторные.

В качестве фактора, оказывающего влияние на формирование отрицательного полюса «меры», безусловный раздражитель вызывает активность организма, заставляет его действовать. В этом заключаются, как уже отмечалось, функции безусловного раздражителя как причины деятельности организма. Отсюда понятно, что безусловный раздражитель служит одновременно и целью, и причиной деятельности нервной системы и организма. Когда мы говорим о принципе детерминизма рефлекторной теории, следует

иметь в виду обе эти характеристики безусловного раздражителя.

Двойственный характер безусловного раздражителя определяет и отмеченную двуединую (причинно-целевую) природу безусловного рефлекса.

Поэтому глубоко неверно представление тех авторов, которые для объяснения активности живых, и особенно высших животных, ограничиваются постулированием факторов, относящихся к категории будущего («потребное будущее», «намерение», «акцептор результата действия», «жизненный порыв» и т.д.).

Далее автор отмечает, что анализ данных относительно безусловного раздражителя легко понять, что он не просто стимул, толчок к деятельности нервной системы, как это пытаются представить критики рефлексорной теории.

В их концепциях роль безусловного раздражителя сводится к механизму, запускающему уже готовую в организме деятельность. Такое представление, конечно, очень упрощенное. Безусловный раздражитель вносит новые элементы в деятельность организма, он участвует в ее формировании, детерминирует ее, потому что: а) имеет отношение к формированию «меры», лежащей в основе деятельности организма; б) определяет время поступления в организм и местонахождения во внешнем мире тождественной субстанции; в) определяет особенности деятельности организма в зависимости от своих собственных биологических, химических, физических и механических свойств [Шингаров, 1978].

Следует отметить, что нервные клетки, как все клетки организма, живут за счет обмена специфических веществ, поступающих из окружающей среды. Но клетки центральной нервной системы не находятся в непосредственном контакте с нужными им веществами из окружающей среды. Эта встреча нервных клеток с нужными веществами опосредована деятельностью ряда систем организма и его взаимодействиями с предметами и явлениями окружающего мира. Поэтому нервные клетки и необходимые им вещества на разных этапах овладения организмом окружающей средой находятся в разных формах взаимодействия. И регуляция деятельности нервных клеток зависит от этих форм взаимоотношений с окружающей средой.

Как известно, А.А.Ухтомский допускал наличие нескольких этапов в становлении знаковой деятельности нервной системы. На ранних этапах филогенеза и онтогенеза сигнализация осуществляется с помощью метаболитов, попадающих в жидкие среды организма, и несущих сообщение по принципу «всем, всем, всем» (имеются в виду специфические рецепторы соответствующих субстанций). Далее на смену этому механизму приходит прямое нервное сообщение с конкретным адресантом с помощью выделения соответствующего химического вещества в точно определенном месте и времени (сигнализации типа «письма адресату»). Третий тип сигнализации – символическая передача сообщений посредством электрических разрядов переменных ритмов. Эта сигнализация, эти «условные знаки» достигают «требуемого эффекта лишь тогда, когда идут по заранее подготовленному следу от филогенетически более старой, но зато химически более безусловной гуморальной повестки» [Ухтомский, 1951, с. 142]. Автор далее отмечает, что, для того чтобы можно было говорить о специфике взаимоотношений нервной клетки с разными формами «тождественной субстанции» в других системах организма и за его пределами, нужно сначала выяснить, что это за формы. Прежде всего, это, то количество необходимых для жизнедеятельности нервных клеток веществ, которые находятся в них, включены в их метаболические процессы и непосредственно определяют

состояние реагирующего субстрата. Они созданы деятельностью ряда систем организма и воспринимаются как нечто качественно однородное с собственными составными элементами клетки.

Другой формой существования «тождественной субстанции» выступают необходимые для клетки биологические вещества, находящиеся в непосредственном контакте с ней, но за ее пределами. Клетка воспринимает их как качественно однородные, находящиеся внутри нее вещества, но как внешние, которые нужно включить еще в процесс собственного метаболизма.

Третьей формой существования для нервной клетки «тождественной субстанции» являются необходимые для клетки биологические вещества, находящиеся в сфере кровообращения. Количественное содержание этой формы «тождественной субстанции» учитывается при помощи импульсов, возникающих в баро- и хеморецепторах стенок сосудов и передаваемых в соответствующие нервные центры. Эта форма «тождественной субстанции» для клеток нервной системы имеет характер чего-то отличного от того, что находится в них. Но это «другое» выступает в качестве такого лишь поскольку, постольку она находится в другом месте организма. Оно биогенное и является составной частью того же организма, как сама нервная система. Превращение этого своего другого в нечто непосредственно данное нервным клеткам, осуществляется за счет перерегулирования вегетативных функций и других резервов организма.

Четвертая форма осуществления «тождественной субстанции» связана с тем, что эта субстанция находится в предметах внешнего мира и воздействует на специфические рецепторы, содержащиеся в органах, которыми организм воздействует на внешние предметы (рецепторы в полости рта, желудка, в легких, на поверхности кожи и др.).

Наконец, пятая форма восприятия «тождественной субстанции» состоит в том, что организм воспринимает не ее, а специфику тех предметов, в которых она может содержаться. Эта форма восприятия связана с деятельностью организма и дистантных раздражителей. С этой формой связана его условно-рефлекторная деятельность. Из пяти форм существования для клеток нервной системы «тождественной субстанции» три воспринимаются ею не непосредственно как химические вещества, а на расстоянии рецепторами, которые посылают в нее соответствующие импульсы.

Каков характер импульсов, приходящих в нервную клетку, как она учитывает их значение? И в чем состоит это значение? Каков механизм декодирования этих сигналов? Автор далее отмечает, что в современной науке нет единого мнения по этому вопросу. Так, например, К.Прибрам допускает, что «должно существовать какое-то считывающее устройство, какой-то механизм в ЦНС, который считывает сообщения, закодированные в импульсной форме. Такое считывание возникает на местах соединений нейронов в процессе образования микроструктур медленных потенциалов, мгновенных состояний, возникающих в результате взаимодействия между совокупностями сигналов, действующих по соседству и кодируемых последовательностью импульсов [Прибрам, 1975, с. 92].

В чем семантика этих сигналов? В том, что при помощи выделившегося количества соответствующего медиатора нервная клетка измеряет количество соответствующего нужного вещества («тождественной субстанции»), действующего на рецептор. Этот перевод количества медиатора в «условные единицы» воспринятого рецептором вещества и определяет знаковый характер всего этого процесса. Механизм этого измерения, «считывания» состоит в том, что переведенные в «условные единицы» «тождественной

субстанции» количества медиатора сравнивают с начальным состоянием «меры» нервной клетки и с ее заданными параметрами. Только на этом фоне они приобретают значение для деятельности нейрона [Шингаров, 1978].

На периферии рецептор кодирует воспринятое им количество «тождественной субстанции» в виде электрофизиологических и химических явлений, а клетка декодирует последние обратно в соответствующее количество «тождественной субстанции». Этот процесс обусловлен эволюцией сложно организованных многоклеточных животных. Клетки их нервной системы – это трансформированные когда-то недифференцированные клетки, которые были в непосредственном контакте со всеми необходимыми им веществами окружающей среды. Когда влияние окружающей среды стало опосредоваться деятельностью ряда других систем организма, появился описанный механизм кодирования и декодирования влияния «тождественной субстанции».

Автор далее отмечает, что само понятие «тождество субстанций безусловного раздражителя и организма» говорит о том, что поведение животного, вызванное теми или иными безусловными раздражителями, определяется однозначно. Но поскольку «тождественная субстанция» находится не только в одном предмете (как на уровне раннего постнатального онтогенеза), а содержится в огромном количестве внешних явлений, разбросана во времени и пространстве, то организм должен разыскать ее среди множества. Поэтому животное и человек проявляют активность не только в виде практического действия, но и осуществляют выбор нужного предмета среди множества подобных ему (вероятный принцип).

В «субстанциальном тождестве» причины и следствия в деятельности нервной системы состоит «жесткая», однозначная связь между ними (голодное животное нельзя накормить ничем, кроме естественной для него пищи!). Поэтому и в живом организме действуют необходимые, «жесткие», «причинно-следственные» связи. Свой водно-солевой баланс, например, организм может поддерживать на заданном уровне единственно лишь за счет поступления воды и солей из внешней среды и их выбрасывания в нее. В этом отношении организм имеет очень ограниченные возможности выбора. Здесь господствуют суровые законы необходимости.

Автор отмечает, что рефлексорное действие, практические действия организма имеют свои закономерности, но не они определяют активное отношение живого к безусловному раздражителю. Предметная деятельность – лишь средство достижения цели. Деятельная деятельность – лишь средство достижения цели. Поэтому попытка критиковать рефлексорную теорию с точки зрения данных, полученных при исследовании двигательной активности животных и человека, неверна в своей исходной точке. В процессе адекватной деятельности безусловный раздражитель превращается в усвоенный организмом объект. Пища, вызвавшая слюноотделение, подвергаясь действию слюны, превращается в усвоенный животным объект. Рука, отталкивающая горячий предмет или удаляющаяся от него, практически овладевает им (с точки зрения сохранения целостности организма). Усвоенный объект не просто объективное явление внешнего мира, но и своеобразно объективированная деятельность организма.

Таким образом, безусловный раздражитель в целостной рефлексорной деятельности выступает в двойной форме: причины и усвоенного объекта. Как причина он вызывает деятельность организма, объектом воздействия которой он сам и становится.

Если буквой S обозначить безусловный раздражитель как причину деятельности

организма, буквой R – его деятельность, а буквой S₁ – усвоенный безусловный раздражитель, то целостную безусловно-рефлекторную деятельность можно представить в виде S-R-S₁.

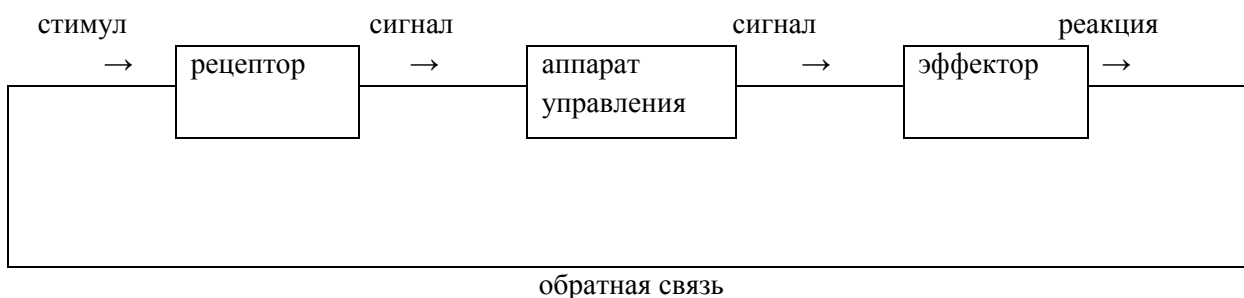
Это самораздвоение безусловного раздражителя на причину деятельности (S) и объект деятельности (S₁) глубоко связано с самораздвоением в саморегуляции деятельности клеток нервной системы на два противоположных: «гипо»- и «гипер» состояния.

Исходя из отмеченного выше совпадения самораздвоенности безусловного раздражителя и «меры» состояний клеток нервных центров можно сказать, что причиной безусловно-рефлекторной деятельности служит сложное взаимодействие безусловного раздражителя – причины деятельности вместе с «гипо» полюсом «меры» состояний клеток нервной системы. Взаимодействие этих факторов образует то явление в психической деятельности высших животных и человека, которое сейчас известно как «мотивация». С точки зрения описанных выше закономерностей общую функциональную схему безусловного рефлекса можно представить следующим образом: безусловный раздражитель как причина деятельности организма (определение тождественной субстанции в безусловном раздражителе, формирование меры и включение одним из ее состояний соответствующих рабочих механизмов) – рефлекторная деятельность организма – безусловный раздражитель как усвоенный объект.

Автор отмечает, что поэтому нельзя согласиться с мнением П.К.Анохина, утверждающего, что «достижения нейрофизиологии и кибернетики вступают в противоречие с понятием рефлекса, ограниченным узкими рамками афферентно-эфферентных взаимодействий [Анохин, 1973, с.229].

Автор отметит, что, исходя из данного здесь представления о сущности безусловного рефлекса, попытаемся сопоставить концепцию «рефлекторной дуги» с представлениями о «кольцевом» характере нервной деятельности, в контуре которого содержится «обратная связь».

Учитывая роль обратной связи в целостном рефлекторном акте, его структуру представляют следующим образом (схема 2):



Как видно из этой схемы, сущность обратной связи заключается в воздействии на «стимул» при помощи, вызванной им же реакции.

В чем же тогда разница между «рефлекторной дугой» и кольцом с обратной связью? В принципе такого различия не существует. Мы уже видели, что в любом безусловном рефлексе деятельность эффекта направлена на причину – безусловный раздражитель, и эта

же деятельность превращает последний в усвоенный объект.

Таким образом, «смыкание» афферентной части рефлекторной дуги с ее эффекторным концом в безусловном рефлексе – «замыкании кольца» – осуществляется через безусловный раздражитель–причину–усвоенный объект. При этом решающим фактором служит не сигнализация, идущая от работающих органов, а та, которая идет от нового переобразованного деятельностью организма безусловного раздражителя. Сигнализация, идущая через рецепторы от безусловного раздражителя, усвоенного объекта, не имеет характера «обратной афферентации». Она столь же «прямая» афферентная связь, как и первоначальное раздражение, но обогащенная результатом деятельности организма.

Афферентная импульсация, идущая от работающего органа в центр (проприорецепция), имеет совсем иной характер. Она информирует нервную систему о состоянии соответствующего рабочего органа, «орудия» воздействия на предмет-причину деятельности. Но эта информация не имеет прямого отношения к управлению взаимодействием организма с объектом. Петля, идущая от работающего органа к центру, не информирует о соотношении объекта и субъекта, она лишь внутри органическая и поэтому не замыкает круг: объект – деятельность организма – объект. Это замыкание осуществляется за счет петли: объект–рецептор–центр, т.е. того механизма, который в классической нейрофизиологии называется чувствительной частью рефлекторной дуги. Надо подчеркнуть, что И.П.Павлов не рассматривал афферентные сигналы, идущие от работающих органов в центр, как самостоятельный механизм саморегуляции, целостной рефлекторно-приспособительной деятельности организма. По его справедливому замечанию, они имеют отношение лишь к регуляции функций исполнительных органов.

Таким образом, легко видеть, что данные об афферентации, идущей от исполнительных органов, не противоречат рефлекторной теории, объясняющей деятельность нервной системы.

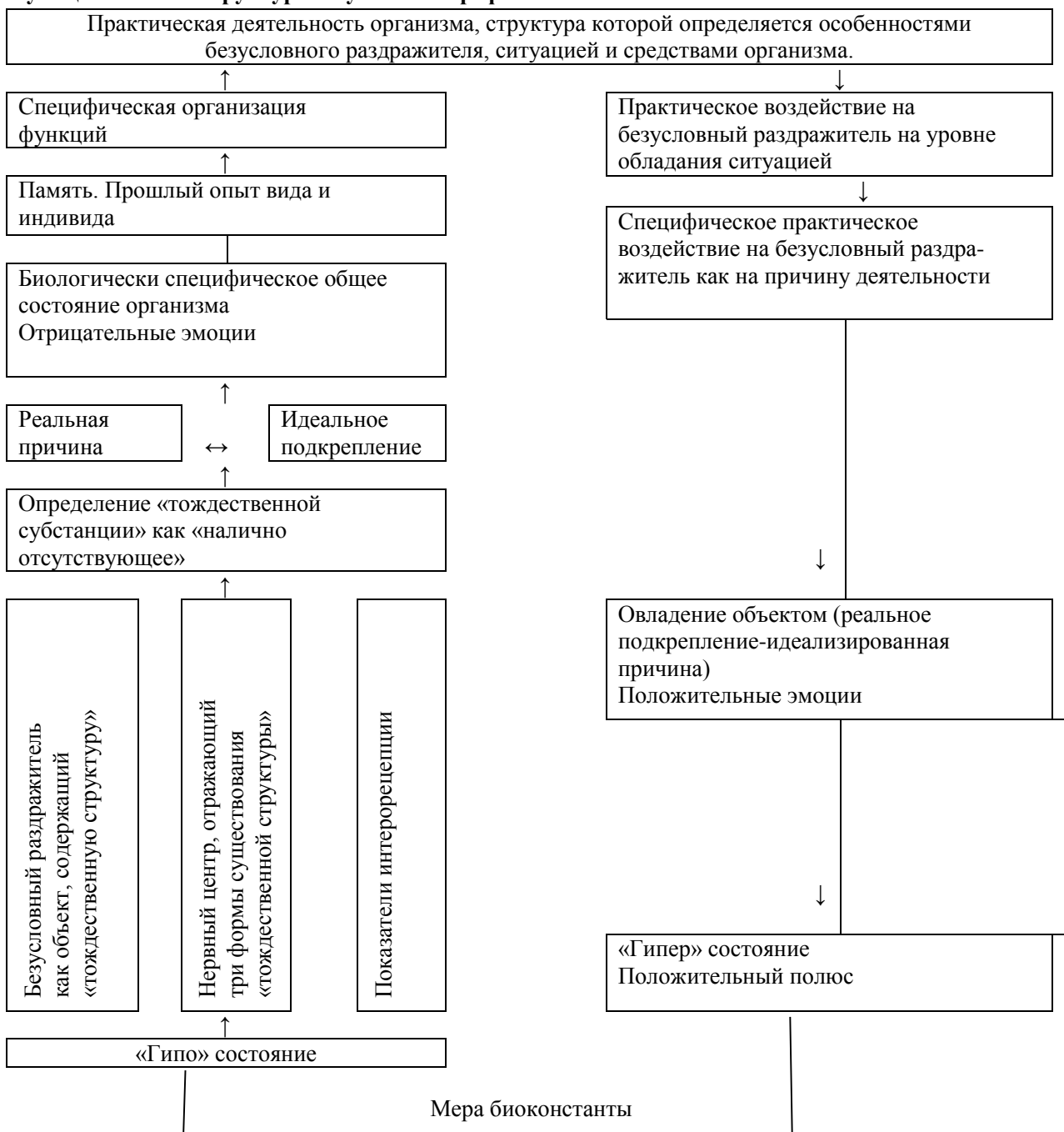
Приведенный выше анализ безусловного рефлекса показал, что в основе возникновения знаковой деятельности центральной нервной системы на уровне передачи в нее сигналов от рецепторов лежит процесс сравнения «тождественной субстанции», действующей на рецептор, с этой же субстанцией, находящейся в клетках данной системы.

При этом кодирование и декодирование импульсов, их значение определяются состоянием «меры» клеток нервной системы и ее заданными параметрами (доступными минимальными и максимальными показателями биоконстанты).

В условнорефлекторной деятельности безусловный раздражитель-причина связывается с индифферентным раздражителем, и на этой основе возникает условный раздражитель (сигнал), а безусловный раздражитель-объект деятельности выступает как подкрепление.

Целостную безусловнорефлекторную деятельность обобщенно можно представить в виде схемы 3.

Функциональная структура безусловного рефлекса



Современные электрофизиологические исследования выявили активное участие ряда образований мозга (прежде всего подкорковых) в процессе подкрепления, и на этом основании ряд авторов считают, что оно связано с деятельностью этих образований. На этих фактах построена гипотеза, рассматривающая подкрепление как активирование так называемых гедонических кругов [Young, 1961].

В настоящее время хорошо изучены структуры мозга, имеющие отношение к процессу подкрепления условнорефлекторной деятельности. К этим структурам относятся:

1) группа ядер латерального гипоталамуса и палеокортикальное ядро. Они оказывают позитивный эффект, т.е. их раздражение имеет характер «награды»; 2) гипоталамические ядра со смешанным эффектом; 3) перивентрикулярная система ядер с негативным эффектом [Макаренко, 1972; Мэгун, 1971].

В связи с некоторыми идеями кибернетики возникли представления о том, что подкрепление связано с активированием положительных и тормозных ситуационных обратных связей, идущих от исполнительных органов [Premack, 1965; Valanstein, Valanstein, 1964]. Близки к этим взглядам концепции П.К.Анохина и Н.А.Бернштейна.

В понимании сущности подкрепления представления многих авторов восходят к взглядам Э.Торндайка. Возникновение навыков и поведения животных в лабиринте Торндайк связывал с возникновением противоположных состояний в жизнедеятельности организма животных. Он говорил об удовлетворяющем состоянии (*satisfying state of affairs*), вызванном положительными факторами, к которым животное стремится, и о состоянии неудовлетворенности (отвращающем состоянии, *annoying state of affairs*), создаваемом болезнетворными или родственными им факторами, которых организм стремится избежать [Thorndike, 1965]. Близко к пониманию Торндайком подкрепления представление, согласно которому сущность подкрепления в условно-рефлекторной деятельности сводится к возникновению антидрайва.

«Когда тот или иной драйв, – пишет Ю.Конорский, – удовлетворяется соответствующей исполнительной реакцией или устранением вредящего раздражителя, то наступает противоположное ему состояние, которое Торндайк назвал «*satisfying state of affairs*». Автор отмечает, что это состояние «антидрайв», а его психологический эквивалент – настроение (*mood*). Соответственно существуют следующие антидрайвы: пищевой (насыщение), половой (половое удовлетворение), антидрайв любопытства (индифферентность), страха (облегчение) и ярости-гнева (успокоение) [Конорский, 1970, стр.23]. Э.А.Асратян предлагает рассматривать различные виды условных рефлексов по биологическому знаку подкрепляющего действия раздражителя. «В соответствии с этой идеей биологический знак подкрепляющего раздражения является положительным при действии биологически вредных агентов; биологический знак подкрепляющего раздражителя будет отрицательным при действии биологически вредных агентов или отмене действия биологически полезных агентов [Асратян, 1971, стр.8-9].

Существенный вклад в исследование природы подкрепления и его роли в процессе возникновения знаковой деятельности внесли такие методы современного научного исследования, как метод самораздражения мозга и психофармакологический анализ [Вальдман, Звартау, Козловская, 1976].

Г.Х.Шингаров [1978] далее отмечает, что перечисленные выше точки зрения на сущность подкрепления подчеркивают некоторые существенные моменты этого сложного биологического феномена: а) подкрепление – биологически значимый агент внешней среды, сочетание которого с другим приводит к возникновению условного рефлекса; б) подкрепление порождает сигнал; в) меняет внутреннее состояние организма и тем самым оказывает влияние на его активность; г) приводит к изменению соотношений между участвующими в условном рефлексе внешними раздражителями, ассоциирует их.

Однако в перечисленных выше представлениях мы видим два существенных недостатка. Во-первых, подчеркивая влияние безусловного раздражителя на организм, они не учитывают обратное влияние организма на безусловный раздражитель, что имеет

решающее значение для его превращения в подкрепление. Во-вторых, подкрепление, как правило, рассматривается вне его взаимосвязи с другими процессами, участвующими в условнорефлекторной деятельности. Одним словом, подкрепление во многих случаях рассматривается в отрыве от категории действия [Шингаров, 1978, с.123].

Далее автор отмечает, что все это следствие того неверного представления, которое может быть исследовано в рамках рефлекторной теории. Так, М.Г.Ярошевский пишет: «Действие. Эта категория складывалась под влиянием рефлекторной концепции. Но физиология не видела в эффекторном (двигательном) конце рефлекса ничего, кроме мышечной работы» [Ярошевский, 1971, с. 49].

С таким заключением нельзя согласиться по ряду причин и прежде всего потому, что, как всем известно, условный рефлекс является адаптационной деятельностью организма, направленной на решения жизненно важных для животного и человека проблем.

Подчеркивая биологический смысл условных рефлексов, М.Г.Ярошевский видит отношение подкрепления к категории действия опосредованным мотивационной и информационной сторонами условного рефлекса. «Значит ли это, спрашивает он, – что учение об условных рефлексах не внесло новых моментов в трактовку такой фундаментальной психологической категории, как действие? Если бы действие являлось изолированной, независимой от других сторон поведения структурой, влияние павловского учения на категориальный строй психологии ограничивалось бы мотивацией и образом. Но действие не автономная единица. Образ и мотив служат как его не переменные регуляторы. Поэтому, проследивая сигнальную функцию образа и ее зависимость от мотивационного, энергетического «заряда», определяющего исход реакций, Павлов тем самым намечал новый подход и к конечному эффекторному звену рефлекса, чем бы ни являлось это звено – секрецией железы или мышечной работой. Естественно, что изобретенная Павловым экспериментальная модель накладывала известные ограничения на исследование целостного поведения. Напомним, что центральным для этого исследования явилось изучение вопроса о том, как образуются новые единицы поведения (условные рефлексы), обеспечивающие все более тонкое и точное приспособление организма к среде, «уравновешивание с ней», как любил говорить Павлов: «Новые единицы и есть акты научения. Чему же научился организм, каковыми были его приобретения? Очевидно, что ни новым эффекторным реакциям, ни новым потребностям (мотивам) он не научился. Они во всех случаях сохранили свойственное безусловному рефлексу постоянство. Животное научалось опознанию и различению условных раздражителей, отбору жизненно значимых сигналов и соединению их с приспособительным ответом. Его научение охватывало информационный (познавательный) аспект жизнедеятельности» [Ярошевский, стр.125-126].

Далее автор отмечает, что же можно отнести к подкреплению и что такое подкрепление вообще? Внешний объект, с которым взаимодействует субъект, или какие-то внутренние его состояния? На так поставленный вопрос нужно ответить: и то, и другое! Когда И.П.Павлов говорил о подкреплении той или иной условно-рефлекторной деятельности, то при этом имелось в виду, что животное имеет дело с предметом – безусловным раздражителем. Отсюда и представление о том, что подкрепление – нечто внешнее для субъекта. Но И.П.Павлов многократно говорил о подкрепляющем значении внутренних состояний животных и человека. Далее автор отмечает, что значение для существования организма и саморегуляции его функций имеет не сам по себе внешний

раздражитель, а то его свойство, которое связано с какой-то стороной жизнедеятельности организма, т.е. содержащаяся в нем «тождественная субстанция».

Эта субстанция, находящаяся в безусловном раздражителе, в процессе практического взаимодействия организма и среды проходит через множество элементов нервной клетки. Поэтому диапазон подкрепления деятельности организма – ряд событий. И этот ряд по сути дела составляет разные формы овладения, усвоения организмом «тождественной ему и безусловному раздражителю субстанции», т.е. того, что имеет значение для его жизнедеятельности.

Подкрепление связано со всем процессом фактического овладения организма безусловным раздражителем – от приближения или удаления от него до превращения «тождественной субстанции» в элемент структуры нервной клетки. У высшего животного этот ряд преобразований состоит из следующих этапов: взаимодействие с носителями «тождественной субстанции» при помощи специфических органов, наличие ее во внутренней среде организма в околочлеточном пространстве и в самой нервной клетке в качестве элемента «меры» – биоконстанты. Этим формам овладения организмом «тождественной субстанции» в подкреплении соответствуют и специфические формы рецепции.

«Тождественная субстанция», включенная в непосредственную жизнедеятельность клетки, не имеет характера внешнего раздражителя и не рецептируется. Находясь в околочлеточном пространстве, она взаимодействует непосредственно с клеткой в виде обменных процессов. Содержание к «тождественной субстанции» во внутренней среде организма рецептируется разными видами интерорецепции. Эта рецепция связана с действиями организма, приводящими к перерегулированию его вегетативных функций. Восприятие «тождественной субстанции», находящейся еще во внешнем предмете, связано с безусловно-рефлекторной деятельностью. Здесь взаимосвязь подкрепления и причины деятельности рецепции и поведения возникает следующим образом: специфическая деятельность вида в его истории – возникновение определенной структуры афферентных и эфферентных систем, специфики перцепции. Поскольку структура, связанная с перцепцией, определяется особенностями вида, то и перцепция связана с жестко фиксированными морфологическими образованиями.

В условном рефлексе наблюдается другая закономерность. Поскольку причина деятельности связывается с восприятием знака, то меняется и структура рецепции. В каждом отдельном условном рефлексе одна и та же деятельность организма связывается с отдельными знаками. И так как связь знака с безусловным раздражителем в каждом отдельном случае условна, кондициональна, то нужна специфическая форма рецепции. Для того чтобы глаз и ухо собаки могли воспринимать свойства пищи, например, нужны соответствующие формы связей в центральной нервной системе – нужна временная связь. «Собственно говоря, – писал А.А.Ухтомский, – в методике Павлова открывается нам следующее: сами по себе возбуждения, рецептированные на расстоянии, безразличны. Они приобретают смысл и значение лишь поскольку, постольку связываются с контактными раздражителями. Вот, собственно, чему учит опыт с образованием условных рефлексов в порядке Павлова» [Ухтомский, 1966, с.244].

В условном рефлексе связь истории его становления, знака, причины деятельности, подкрепления и структурной основы этой деятельности имеет следующую последовательность: в «истории», в прошлом – взаимодействие индивида с безусловным

раздражителем как с причиной деятельности – возникновение новой морфофункциональной структуры (временной связи) – новая форма рецепции – подкрепление (овладение безусловным раздражителем) [Шингаров, 1978, с.127].

Далее автор отмечает, что до сих пор при теоретическом анализе механизмов условных рефлексов обращали внимание на изменение либо только рецепции, либо только форм деятельности организма. Однако на самом деле возникновение условного рефлекса связано с изменением как форм рецепции (афферентной части), так и практических взаимоотношений организма с биологически значимым раздражителем (эфферентной части рефлекторной деятельности). Автор отмечает, что чтобы понять подкрепление в свете категории действия и его отношения к возникновению знака, нужно разобраться в сущности экспериментального приема, которым пользовался И.П.Павлов. Для этого решающее значение имеет анализ павловской системы отсчета событий.

В безусловном пищевом рефлексе последовательность событий такова: пища, непосредственно действующая на слизистую оболочку рта (безусловный раздражитель как причина деятельности организма) – слюноотделение – пища, подвергшаяся действию слюноотделения (усвоенный объект).

Другая картина наблюдается в готовом функционирующем, условном рефлексе. В нем сигнал предшествует подаче безусловного раздражителя и реакции организма, а реальный раздражитель падает на фоне начавшейся реакции и выступает в качестве подкрепления. Пища, которая в безусловном рефлексе вызывала слюноотделение (была причиной), а в условном рефлексе дается после того, как слюноотделение на сигнал уже началось. Реальная пища выступает в безусловном рефлексе как причина деятельности организма, переносится с начала рефлекторного акта в его конец и играет роль подкрепления. Она из причины превращается в «цель» и следствие деятельности животного. Легко себе представить, что в нормально протекающей жизнедеятельности организма слюна, выделяемая как реакция на безусловный раздражитель, направлена на какую-то «цель». Такой «целью» слюноотделения в безусловном рефлексе является будущее смачивание и переваривание пищи или освобождение слизистой рта от какого-либо раздражающего вещества. Пища, являющаяся причиной слюноотделения в безусловном рефлексе, для того, чтобы произвести свое действие, должна находиться в организме, в то время как в ситуации классического слюноотделительного условного рефлекса, пища, «ради которой» выделяется слюна, лишь должна поступить в организм, и экспериментатор заставляет животное выделять слюну на «будущую» пищу, еще отсутствующую во рту животного.

Таким образом, в безусловном рефлексе биологически значимый раздражитель служит одновременно и причиной, и усвоенным объектом, так как слюна не только вызвана им, но и направлена на него, выделяется в целях овладения этим, же безусловным раздражителем.

Если сравним картину деятельности животного при безусловнорефлекторной и условнорефлекторной деятельности, то между ними откроется существенная разница. В безусловном рефлексе действует реальная причина. Когда пища в готовом, выработанном, условном рефлексе становится предметом деятельности организма (т.е. появляется на фоне деятельности организма, вызванной сигналом), ее еще нет как внешней, обладающей определенными физико-химическими качествами причины как начала возбудителя деятельности животного. Реальная в безусловнорефлекторной деятельности причина в

условнорефлекторной деятельности заменяется сигналом (содержащим в «идеальном», «снятом» виде причину деятельности). Пища, ради которой выделяется слюна, и нами невидимая в безусловном рефлексе пища – цель превращается в подкрепление в «зримую» осуществленную цель, в предмет деятельности организма, не будучи непосредственной причиной этой деятельности.

Если рассмотрим условный рефлекс вместе с историей его становления, то окажется, что причинно-следственные отношения в условном рефлексе в начале его становления имеют следующую структуру: пища как безусловный раздражитель в качестве причины – деятельность организма – пища как усвоенный объект. В сформировавшемся условном пищевом рефлексе эту структуру можно представить так: сигнал (содержащий в снятом виде причину) – деятельность организма – подкрепление (реально усвоенная в каком-либо отношении пища).

Анализ структуры безусловного и условного пищевого рефлексов показывает, что в них «начало» и «конец» деятельности организма совпадают. Одна и та же пища выступает и как безусловный раздражитель-причина, и как усвоенный объект-подкрепление.

Возникновение подкрепления в результате условнорефлекторной деятельности животного служит биологической предпосылкой труда. К.Маркс писал, что «всякий элемент вещественного богатства, который мы не находим в природе в готовом виде, всегда должен создаваться при посредстве специальной, целесообразной производительной деятельности, приспособляющей различные вещества природы к определенным человеческим потребностям. Следовательно, труд как создатель потребительных стоимостей, как полезный труд, есть независимое от всяких общественных форм условие существования людей, вечная естественная необходимость: без него не был бы возможен обмен веществ между человеком и природой, т.е. не была бы возможной сама человеческая жизнь» [Маркс, Энгельс, 1950].

Автор отмечает, что кроме отмеченных выше особенностей подкрепления как продукта деятельности «труда» животного, нужно подчеркнуть еще, что подкрепление – это одновременно и субъективизированный безусловный раздражитель и объективированный субъект. Деятельность организма, вызываемая сигналом, содержит в себе не только мотивирующую силу безусловного раздражителя. В ней учтены объективные свойства предмета, в котором содержится «тождественная субстанция», ситуация, в которой действует организм, и средства самого организма, при помощи которых он действует на безусловный раздражитель (естественные органы, навыки и прошлый опыт животного). В условнорефлекторной деятельности этап проб и ошибок остался в ее истории, в ней содержится результат этой стадии практического взаимодействия организма и среды. Поэтому деятельность организма на сигнал всегда имеет биологически приспособительное значение и в состоянии практически овладеть безусловным раздражителем. Необходимо сказать несколько слов о соотношении таким образом понимаемого нами подкрепления с «результатом действия» в концепции П.К.Анохина. В известном смысле эти два понятия совпадают. Но поскольку П.К.Анохин не связывает его непосредственно с безусловным раздражителем как объектом практической деятельности, их нельзя рассматривать как тождественные. В определенных отношениях они существенно отличаются друг от друга. Согласно нашему представлению, подкрепление – реально существующий объект внешнего мира, который в начале истории становления условного рефлекса выступает в качестве причины деятельности организма, а

в условном рефлексе превращается в подкрепление. По схеме П.К.Анохина неизвестно, что является результатом деятельности, из чего создают его человек и высшие животные.

Автор, резюмируя все сказанное, приходит к следующему пониманию подкрепления.

Подкрепление – это внешний агент, выступающий в начале безусловного рефлекса в качестве причины деятельности, а в конце условного рефлекса – в качестве результата деятельности, усвоенного объекта. В целостной рефлекторной деятельности организма один и тот же предмет внешнего мира выступает в двойной форме, расщепляется на противоположные в каком-то отношении полюса. Событие, совпадающее по времени с процессом превращения безусловного раздражителя причины в подкрепление, вбирает в себя ту деятельность организма, которая привела к становлению подкрепления, к овладению объектом. Такое событие или явление внешнего мира содержит в себе вызывающую деятельность свойства безусловного рефлекса, соответствующие операции (действия) организма и условия, при которых действовал организм. Обогащенное всеми этими атрибутами рефлекторной деятельности явление внешнего мира и есть сигнал (знак условно-рефлекторной деятельности).

Анализ взаимоотношений подкрепления и сигнала (знака) в условно-рефлекторной деятельности показывает, что возникновение знака связано со сложными процессами взаимодействия организма с безусловным раздражителем, в котором происходит овладение последним с включением его в контекст самодвижения, саморегуляции функций организма. Процесс превращения безусловного раздражителя-причины – в подкрепление протекает одновременно с появлением новых форм рецепции, в силу чего и происходит превращение индифферентного раздражителя в знак (сигнал). Далее автор отмечает, что сигнал вызывает деятельность, подготовленную историей условного рефлекса. Состояние организма и механизмы центральной нервной системы, выявляемые сигналом и направляющие поведение животного, И.П.Павлов связывал с возникновением временной связи. Временная связь – это связь индифферентного раздражителя с центром, воспринимающим безусловный раздражитель. За временной связью скрывается целостное динамическое образование «безусловный раздражитель – биоконстанта организма», составляющее основу мотивации поведения, психической деятельности, без которой «бессознательное» не может оказывать детерминирующего и регулирующего влияния.

Анализ условного рефлекса с позиций понимания его как знаковой системы – адекватная модель исследования диалектики взаимоотношений внешних раздражителей и внутренних состояний организма. Он показал несостоятельность утверждений, что павловский условный рефлекс имеет дело только с изучением роли внешних факторов в деятельности нервной системы.

Сам факт приобретения индифферентным для какой-либо деятельности раздражителем сигнального значения говорит о том, что он непосредственно связывается с мотивацией (детерминирующей) этой деятельности организма. Такой подход к пониманию сущности условного рефлекса дает возможность правильно подойти к изучению вопроса о единстве психического и физиологического. Общеизвестен факт, что И.П.Павлов еще с момента создания своего учения о высшей нервной деятельности рассматривал его как явление и психическое, и физиологическое. Он многократно говорил о том, что изучение условного рефлекса дает «возможность накладывать явления нашего субъективного мира на физиологические нервные отношения, сливать и те, и другие» [Павлов, 1951, с.151].

Эта фундаментальная идея И.П.Павлова вызывала в современной науке острую дискуссию. Некоторые рассматривают его мысли как проявление элементов физиологического редукционизма в истолковании психической деятельности. Однако анализ условного рефлекса как явления, связанного с саморегуляцией такой существенной функции организма, как обмен веществ с окружающей средой, показывает, что в понимании сложнейших процессов живой природы И.П.Павлов был не редукционистом, а подлинным диалектиком.

Рассмотрение условного рефлекса как своеобразной формы семиотической деятельности дает возможность увидеть глубочайшую внутреннюю логическую взаимосвязь вещественно-энергетических и информационно-семантических процессов в деятельности нервной системы. Автор попытался показать, что раздражения, идущие от рецепторов, биоэлектрические явления в нервной ткани или электрические разряды в пре- и постсинаптических мембранах вызывают деятельность нейронов нервных центров и целостного организма не только и не столько как физиологические факторы, а как эквиваленты, знаки, отражение-измерение действующей на воспринимающий орган «тождественной» организму и обозначаемому объекту (безусловному раздражителю) субстанции. Понятно стремление И.П.Павлова истолковать поведенческие акты и другие психические процессы – возбуждение и торможение, и их взаимоотношения в деятельности нервной системы.

Автор отмечает, что многим современным авторам такой подход кажется уступкой редукционизму в методологии И.П.Павлова, то причина этого заключается не в вещественно-энергетических, а психических – как чисто информационно-семантических явлениях, протекающих параллельно и независимо друг от друга. В истолковании И.П.Павловым условного рефлекса нет этой дихотомии и параллелизма психических и физиологических, энергетико-вещественных и семантико-информационных явлений высшей нервной деятельности. В условном рефлексе он видел целостную систему, в которой психическое, субъективное играет существенную роль в процессе жизнедеятельности целостного организма, находится внутри нее. Отсюда и изначальное единство психического и физиологического в функциях нервной системы, и радикальный, основанный на принципах материализма и современного естествознания монизм И.П.Павлова в понимании высших форм проявления деятельности животных и человека. Если рассматривать знак и обозначаемый им объект вне целостной семиотической системы, то трудно найти между ними что-либо общего. При этом отношение сигнала к обозначаемому объекту может быть адекватно истолковано лишь на основе знания истории становления сигнала.

Отражательная природа знака в классическом павловском условном рефлексе определяется не подобием (изоморфизмом) звонка и пищи, а связью пищи с теми состояниями организма, вместе с которыми она служит причиной его деятельности. Связь знака и обозначаемого объекта опосредована сложными взаимоотношениями организма и обозначаемого – практически осваиваемого им объекта [Шингаров, 1978, с. 197].

В свое время И.П.Павлов высказал интересные идеи о специфике человеческих форм сигнальной деятельности. Эту форму сигнальной деятельности он назвал второй сигнальной системой.

Пока бесспорным остается то, что учение И.П.Павлова об условных рефлексах – оригинальный и в какой-то степени единственный естественнонаучный подход к анализу

знаковой деятельности высших животных и человека.

Список литературы II главы

1. Агафонов В.Г. Тормозящее влияние аминазина на центральный эффект болевого раздражения. Журнал Невропатология и психиатрия им. Корсакова, 1956, т. 56, вып. 2, с. 94-103.
2. Алексеева Т.Т. Труды Московского Медицинского Инст-та, М., 1961, т.19, с.26-35.
3. Аскеров Ф.Б. Морфохимические закономерности адаптационно-компенсаторных реакций ядер гипоталамуса при изменении пищевой и питьевой мотивации. Автореф.док. диссерт. Киев, 1991, 50с.
4. Анохин П.К. Биология и нейрофизиология условного рефлекса. Изд-во: «Медицина», М., 1968, 547с.
5. Анохин П.К. Системогенез как общая закономерность эволюционного процесса // Бюлл.эксперимен. биологии и медицины, 1948а, т.26, №8, в.2, с.81-99.
6. Анохин П.К. Системогенез как общая закономерность эволюционного процесса // Бюлл. эксперимен. биологии и медицины, 1948б, т.ХІХ, №6, с.168-174.
7. Анохин П.К. Внутреннее торможение как проблема физиологии. М., Изд-во «Медгиз», 1958, 472с.
8. Анохин П.К. Особенности афферентного аппарата условного рефлекса и их значение для психологии // Вопросы психол., 1955, №6, с.16-38.
9. Анохин П.К. О физиологическом субстрате сигнальных реакций // Журн. высшей нервной деятельности, 1957, т.7, вып.1, с.39-48.
10. Анохин П.К. // Клин.итеор. мед., 1932, №7-8, с.42-52.
11. Анохин П.К. Системный анализ условного рефлекса. Журн. Высшей нервной деятельности., 1973, т.23, №2, с.246.
12. Анохин П.К. // Труды сессии, посвящ. деятельности со дня смерти И.П.Павлова, М.-Л., 1946, с.33.
13. Анохин П.К. О решающей роли внешних факторов в историческом развитии нервной деятельности // Успехи совр. биологии, 1949, т.28, вып. (1)4, с.11-46.
14. Анохин П.К. Артемьев Е.И. В сб.: Проблемы высшей нервной деятельности. Под.ред.П.К.Анохина, изд. АМН СССР, 1949, стр.319-332.
15. Анохин П.К., Иванов А.Г. В сб.: Проблемы центра и периферии в физиологии нервной деятельности. Под. ред., П.К.Анохина, Горький, 1935, с.223-246.
16. Анохин П.К. Кор де ваза (Чехословакия), 1960, №2(4), с.251-280.
17. Анохин П.К. В сб.: Философские вопросы кибернетики. Изд.: социально-экономической литературы, М., 1961, с.262-298.
18. Анохин П.К. О некоторых спорных вопросах в проблеме замыкания условной связи.. В сб.: Некоторые вопросы современной физиологии. М., Медгиз., 1959, с.23-29.
19. Анохин П.К. В сб.: Проблемы центра и периферии. Под ред, П.К.Анохина, Горький, 1935а, с.11-79.
20. Анохин П.К. Разовые изменения в коре больших полушарий на фоне выработки дифференцировочного торможения. Труды Всесоюзн.съезда Фармакологов. М., 1928.
21. Анохин П.К.// Труды IVВсесоюзн.съездаФизиологов.1937, с.148-156.
22. Анохин П.К. // Труды VIIВсесоюзн.съездаФизиологов. Тбилиси, 1947.
23. Анохин П.К. Некоторые вопросы современной физиологии // Труды X Всесоюзн. съезда Физиологов. Рефераты докладов на симпозиумах. Медгиз, Л. Ереван, 1964, т.1, с.47.
24. Анохин П.К. // Труды симпозиума по проблемам физиологии раннего постнатального периода млекопитающих и человека., Либлица, 1956, с.3-7.
25. Анохин П.К. Узловые вопросы теории функциональной системы. М.: Наука, 1980, 196с.
26. Анохин П.К., Лаптев И.И. // Труды конгресса Московского общества физиологов, биохимиков, фармакологов. М.-Л., 1941, с.135-138.

27. Анохин П.К. // Физиол. Журн. СССР, 1945, т.35, №5, с.361-385.
28. Асратян Э.А. Физиология подкрепления условного рефлекса // Журн.высш.нервн.деят., 1971, т.21, №1, с.8-9.
29. Асратян Э.А. Физиология центральной нервной системы. Изд. АМН СССР, 1953, 560с.
30. Аствацатуров М.И. Современные неврологические данные о сущности эволюции. В кн.: Сборник избранных трудов М.И.Аствацатурова. Труды Военно-Медиц. Акад. им. С.М.Кирова, т.20, №1, 1939, с.329
31. Ата-Мурадова Ф. Анализ вызванных ответов коры мозга с помощью локального теплового блока ее поверхностных слоев// Физ.журн. СССР, 1963, т.69, №7, с.781-789.
32. БадамХанд Л. // Матер.Всесоюзн. конф. «Физиология и патология гипоталамуса». М.: изд. АН СССР, М., 1965.
33. Беленков Н.Ю. // Журн.высш. нервн. деят., 1962, №5.
34. Баркрофт Дж. Основные черты архитектуры физиологических функций. М-Л, 1937, с.64.
35. Быков К.М. О динамике ориентировочно-исследовательской реакции при обрпзовании положительных и тормозных условных рефлексов. В кн.: Ориентировочный рефлекс и ориентировочно-исследовательская деятельность. М., 1958, с.27.
36. Вальдман А.В., Звартау Э.Э., Козловская М.М. Психофармакология эмоции. М., 1976, 328с.
37. Введенский Н.Е. Собрание сочинений, 1938, т.4, кн.2.
38. Дель П. Гуморальные влияния на ретикулярные функции ствола мозга. – В кн.: «Ретикуляция формации мозга», М., 1962, с.3215-3237
39. Дришель Г. Регулирование сахара в крови. В кн.: процессы регулирования в биологии. М., 1960, с.82-84.
40. Каграманов К.М. Тезисы научно-технической конференции по бионике, Баку, 1964.
41. Каграманов К.М. Труды Института нормальной и патологической физиологии АМН СССР, 1964b, №7, с.47.
42. Конорский Ю. Интегративная деятельность мозга, Изд-во «Мир», 1970, с.23.
43. Крепс Е.М., Смирнова А.А., Четверикова Ф.А. Биохимия нервной системы, Изд. АН УССР, 1964, с.125.
44. Лаптев И.И. В сб.: Проблемы высшей нервной деятельности. Под ред. П.К.Анохина. Изд. АМН СССР, 1949, с.131-147.
45. Лаптев И.И. // Труды конгресса Московского общества физиологов, биохимиков, фармакологов, М-Л., 1941, с.131-135.
46. Ливанов М.М. // Доклады VIIВсесоюз.съезда Физиологов, М., 1947, с.179.
47. Майоров Ф.П. О влиянии продолжительности совпадения условного рефлекса с безусловным на величину условного рефлекса. Докл. на заседании Общества физиологов 1 декабря 1937 г. Труды физиологических лабораторий акад. И.П.Павлова, 1928, т.III, в.1, с.125
48. Макаренко Ю.Л. Структура и функция центральных механизмов подкрепления. В.кн. Механизмы и принципы целенаправленного поведения. М., 1972, с.212.
49. Маркс К., Энгельс Ф. Соч., 1950, т.23, с.51.
50. Мэгун Г.В. Подкорковые механизмы подкрепления // В кн.: Электрофизиологическое исследование высшей нервной деятельности. М, 1965, с.192.
51. Набиль Эффат // Труды Института нормальной и патологической физиологии АМН СССР, 1964, т.7, с.66.
52. Опарин А.И. Возникновение жизни на земле. М. Изд. АН. СССР, 1957, 460с.
53. Орлов В.В. Диалектический материализм и психофизиологическая проблема. Пермь, 1960, с.157.
54. Павлов И.П. Полн.собр. трудов, т. IV. Лекции о работе больших полушарий. Изд.АН СССР, М-Л, 1947а.

55. Павлов И.П. Полн.собр.соч., т.IV, 1951, с.137.
56. Павлов И.П. Полн.собр.соч., т.III, кн.1, М-Л, 1951, с.115.
57. Павлов И.П. Полн.собр.соч., т.III, кн.2, М-Л, 1951, с.152.
58. Павлов И.П. Полн.собр.соч., т.III, кн.1, М-Л, 1951, с.238.
59. Павлов И.П. Полн.собр.соч., т.III, кн.1, М-Л, 1951, с.356.
60. Павлов И.П. Полн.собр.соч., т.III, кн.1, М-Л, 1951, с.124.
61. Павлов И.П. Полн.собр.соч., т.III, кн.1, М-Л, 1951, с.324.
62. Павлов И.П. Двадцатилетний опыт объективного изучения высшей нервной деятельности (поведения) животных. М, 1973, с.110.
63. Павлов И.П. Полн. собр. соч., т.V, Лекции о работе больших полушарий. Изд. АН СССР, М-Л, 1947б.
64. Панфилов А.А., Лосева Т.А. Материалы 26-й итоговой сессии научного студенческого общества I Медицинского Ин-та, М, 1964, с.19-20.
65. Прибрам К. Языки мозга. Москва, 1975, с.92.
66. Райт Р.Я. Влияние безусловного рефлекса на условный рефлекс. Труды физиологических лабораторий акад. И.П.Павлова, 1928, т.2, в.2, с.87.
67. Русинов В.С. // Тезисы IX сессии АМН СССР, 1955, с.28-38.
68. Судаков К.В. // Физиол.журн. СССР, 1962, т.62, №2.
69. Судаков К.В. // Физиол.журн. СССР, 1963, т.63, с.901-907.
70. Судаков К.В. // Физиол.журн. СССР, 1965, т.65, с.449-456.
71. Трошихин В.А. Развитие ориентировочной реакции и становление условно-оборонительных рефлексов у щенят. Физиол.журн. СССР, 1953, т.39, в.3, с.265-270.
72. Туренко А.И. Труды Инст-та нормальной и патологической физиологии АМН СССР, 1964, т.7, с.100-101.
73. Ухтомский А.А. Собр.соч., т.I, Л, 1951, с.317.
74. Ухтомский А.А. Собр.соч., т.II, Л, 1951, с.142.
75. Ухтомский А.А. Доминанта. Л, 1966, с.244.
76. Фадеев Ю.А.Изучение активности отдельных корковых нейронов при восходящих влияниях различного биологического качества // Физиол.журн. СССР, 1965, т.51, №10, с.1169-1176.
77. Шидловский В.А. // Тезисы докл. XX совещания по проблемам высшей нервной деятельности. Изд. АН СССР, М-Л, 1963, с.269.
78. Шингаров Г.Х. Условный рефлекс и проблема знака и значения. М, Наука, 1978, с.198.
79. Шулейкина К.В. // Физиол.журн. СССР, 1959, т.65, №8, с.1030-1031.
80. Шулейкина К.В. // Труды Всероссийского съезда детских врачей, 1965, с.214-216.
81. Шумилина А.И. и др. // Журн. невропатологии и психиатрии, 1956, т.26, в.2, с.151-153.
82. Шумилина А.И. // Физиол.журн. СССР, 1961, т.65, №1, с.3-10.
83. Шумилина А.И. Сравнительная характеристика электрической активности сетчатого образования и коры головного мозга при выработке условного оборонительного рефлекса // Физиол.журн. СССР, 1959, т.45, №10, с.1176-1187.
84. Шумилина А.И. // Тезисы докл. XV Всесоюзного съезда физиологов, Ереван, 1964, т.2, с.38.
85. Эттингер Н. 1966. Цитирован по П.К.Анохину. Из кн.: Биология и нейрофизиология условного рефлекса. М, 1968, с.16.
86. Ярошевский М.Г. Психология в XX веке, М., 1971, с.125-126.
87. Albe-Fessard D. Rochs-Miranda C., Oswaldo-Criz E. Activity evoked in the caudate nucleus of the cat in response to various types of afferent stimulation. II Microphysiological study., EEG and clin. Neurophysiol., 1960, Aug., 12: 649-661.
88. Anand B.K., Dua S., Shoenberg K. Hypothalamic control of food intake in cats and monkeys. -Am.J.Physiol., 1955, v.127, U1, p.143-152.
89. Anderson B., Jewell P.A. Studies on the thalamic relay for taste in the goat / J.Physiol., 1957, 139, p.191-197.

90. Borenstein P., Bruner J. and Buser P. *Organisation neuronique et convergences heterosensorielles dans le complexe lateral posterieur "associatif" du thalamus chez le chat.* *J.Physiol., Paris, 1959, 61:413-414.*
91. Brobeck J.R. *Regulation of feeding and drinking.* In.: *Magoun, 1960, v.2, pp.1197-1206.*
92. Cajal S.R. *Die Neuronenlehre.* In.: *Handbuch der Neurologie Ersler Band: Allgemeine Neuroogic. J. Berlin, 1935, s.887-945.*
93. Childs C. *Patters and Problems of Development Univ. of Chicago. Press, Chicago, 1941.*
94. Eccles J. *The Neurophysiological Basis of Mind. The principles of Neurophysiology. Oxford Univ. Press, 1953. p.314.*
95. Fessard A. *The Moscow Colloquium of EEG of Higher nervous activity. Eds H.Jasper and G.Smironov. Moscow, 1958, October.*
96. Jasper H. In: *Progress in Brain Research, Brain Mechanisms, Eds. G.Moruzzi, A.Fessard, H.Jasper, Elsevier Publ. Co., 1963.v.1.*
97. Jensen K. *Differentialeactions to taste and temperature stimuli in newborn infants. Gen.. Psychat. Monogr. 1932, 12, 5-6, p.164.*
98. Jung R. In: *Progress in Brain Research. Eds. G.Moruzzi, A.Fessard, H.Jasper, Elsevier Publ. Co., 1963,v.1.*
99. Gastant H. *The J. of Higher nervous activity of the USSR, 1957, v.7, N1.*
100. Gesell R. *A Neurophysiological interpretation of the respiratory act. Ergebnisse d. Physiologic, 1940, Bd.34. s.477.*
101. Hernández-Peón R., Scherrer H., Jouvet M. *Modification of electric activity in cochlear nucleus during attention in unanestherized cats. Science, 1956, 123(191), p.331-332.*
102. Hyden H. *The Cell. Eds. J.Brachet, A.Mirsky. N.Y. Acad.Press, 1960, v.4, p.213.*
103. Landgreen S. In.: *Sensory Communication. Ed. W.Rosenblith. The M.I.T. Press. N.Y.-London, 1961, pp.437-455.*
104. Livingston R.B. French J.D., Hernandez-Peon R. *Corticofugal projections to brain stem activating system. In.: Fed. Proc., 1953, 12, pp.89-90.*
105. Lorento de No R. *Studies on the structure of the cerebral cortex. The area entorhinalis. J. Psychol. Neurol., 1933, 45, 381-438.*
106. Manchia et al. // *Arch. Ital. Biol. 1957, 95, pp.110-119.*
107. Mc.Connel J.V. *J.Neuropsychiat., 1962, 3, 1, p.42.*
108. Miller N.E. et al. *Psychologist, 1953, 13, p.103-108.*
109. Morrel F. // *Physiol. Rev., 1963, v.41, N3, p.443.*
110. Moruzzi G. In: *Brain Mechanisms and Conscious. Blackwell Sci. Publ. Oxford, 1954, p.21-48.*
111. Pfaffman S., Erikson R., Frommer G., Halperin B. In: *Sensory communication, Ed. W.Rosenblith. The M.T.T., Pres. N.Y.-London, 1961, pp.455-473.*
112. Plaffman S. // *Psych. Rev. 1960, v.67, N4, p.253-268.*
113. Premack D. *Reinforcement Theory. In: Univrsity of Nebraskapress, 1965, p.123-188.*
114. Purpura D.P. *Nature of electrocortical potentials and synaptic organizations in cerebral and cerebellar cortex. Int.Rev.Neurobiol. 1959, v.1, p.47-163.*
115. Richter C., Wilkins L. *JAMA, 1940,144, p.866*
116. Scheibel M., Scheibel A., Mollica A, Moruzzi G. *Convergence and interaction of afferent impulses on single units of reticular formation // J.Neurophysiol., 1955, Jul., 18(4):309-331.*
117. Scheibel M. Scheibel A. *Structural substrates for integrative patterns in the brain system reticular care. In: Reticular formation of the Brain. Inter / Symp. Boston, Little BrownandCo. 1958, p.31-55.*
118. Smith C.F. *Is memory a matter of enzyme induction? Science, 1962, v.23, 138:889-890.*
119. Stellar E. *The physiology of motivation // Psychol.Rev. 1954, v.61 (1); 5-22.*
120. Thorndike E.L. *Animal Intelligence; experimental studies, N.Y.-London, 1965.*

121. Valanstein E.S., Valanstein T. *Interaction of Positive and Negative Neural Systems. Science, 1964, v.145, p.1456-1458.*

Глава III

РОЛЬ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ ДОМИНАНТА, МОТИВАЦИЙ И ЭМОЦИЙ В ФОРМИРОВАНИИ УСЛОВНО-РЕФЛЕКТОРНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЖИВОТНЫХ

Учение об условных рефлексах И.П.Павлова и теория доминанты А.А.Ухтомского, относящихся к числу биологических направлений в физиологии, раскрывают сущность адаптивного и активного характера целостного поведения организма в среде. Современное развитие системных представлений о детерминантах целенаправленного поведения животных и человека невозможно без углубленного изучения достижения этих двух русских физиологических школ, не только заложивших методическую основу исследований, но и наметивших пути их развития [Соколова, Батуев, 2000]. Авторы отмечают, что две крупнейшие отечественные физиологические школы – университетская школа Введенского-Ухтомского и школа И.П.Павлова, различны как по складу мышления их создателей, так и по силе их приверженцев, и стилю работы.

Физиологическая школа И.П.Павлова являлась, по словам А.А.Ухтомского, «мощной школой клинического, биохимического и нервно-физиологического эксперимента», стремящейся синтезировать эти различные направления последнего [Ухтомский, 1951, с.138]. Этих школ отличал не только разный подход к путям решения важнейших проблем науки – аналитический и синтетический по своей сути. Диаметрально разными были и личности И.П.Павлова и А.А.Ухтомского – и по характеру, и по складу мышления, и по темпераменту. Возможно, именно отсюда и проистекали все перипетии их личностных отношений. Для аналитического ума И.П.Павлова, привыкшего верить только фактам, только результатам строго отточенных экспериментов, были во многом непонятны, а порой и активно не принимались попытки А.А.Ухтомского построить новую науку о природе человека, базирующуюся на синтезе естественных и гуманитарных знаний, его стремление интегрально осмыслить всю совокупность детерминантов человеческого поведения и психики, и наметить кардинально иные пути решения психофизиологической проблемы. Но в истории науки значимы не конкретные факты взаимоотношений отдельных людей, а общее движение научной мысли. Несмотря на различные пути, которыми шли эти крупнейшие научные школы, между ними изначально существовала тесная взаимосвязь и глубокая идейная преемственность: обе они продолжали развитие теоретических позиций «отца русской физиологии» И.М.Сеченова, впервые в отечественной науке поставившего проблему о поисках прочных физиологических основ поведения [Соколова, Батуев, 2000, с.381]. Дальнейшее развитие науки поставило на повестку дня решение неотложного вопроса о том, что же движет поведением животного организма, что лежит в основе сложнейших проявлений его деятельности в окружающей среде? А.А.Ухтомским был сформулирован принцип доминанты как один из ведущих рабочих принципов деятельности нервных центров, определяющий целенаправленный характер поведения. И.П.Павловым был открыт принцип «временных связей», играющий важную роль в поведении организма, и представлен физиологический метод исследования психической деятельности животных и человека – метод условных рефлексов.

Далее авторы отмечают, что И.П.Павлов проявлял большой интерес к работам университетской школы физиологов, высоко ценил ее заслуги в формировании представлений об основных нейрофизиологических закономерностях деятельности нервной системы. Единое понимание И.П.Павловым и А.А.Ухтомским главных

механизмов координации сложной рефлекторной деятельности обусловило и единую трактовку ими механизмов образования условного рефлекса и доминанты. На способность возбуждаемого центрального очага привлекать к себе слабые посторонние импульсы и усиливать при этом свое возбуждение (которая, по Ухтомскому, являлась одной из основных характеристических черт доминанты) обратил внимание и И.П.Павлов. Уже в мадридской речи в 1903 г. он высказал предположение, что эта способность центров лежит в основе открытого им механизма «временных связей» в аппарате высших кортикальных рефлексов [Батуев, Соколова, 1993]. При этом как Павлов, так и Ухтомский, с самого начала отмечали особое значение процесса суммации раздражений для выявления явного или скрытого очага возбуждения в нервной системе («растревоженное, разрыхленное место» в центральной нервной системе, способное накапливать в себе возбуждение, по А.А.Ухтомскому, или «скрытый тонус», по И.П.Павлову). Еще одной объединяющей эти явления чертой служит инертность нервных процессов, которая лежит в основе суммации раздражений и которую еще И.М.Сеченов считал одним из главных свойств центральной нервной системы. Сходными были и представления о «нервном центре». Для школы Введенского-Ухтомского классическим было представление о том, что нормальная деятельность нервного центра в организме не есть нечто предопределенное, раз навсегда неизменное его качество, но функция его состояния. В свою очередь, разбирая вопрос о пищевом центре, И.П.Павлов указывал, что последний «надо понимать в широком смысле слова, что это есть отдел нервной системы, регулирующий химическое равновесие тела... Надо представить его очень сложным, состоящим из отдельных частей... Где этот центр находится? Надо допустить, что пищевой центр находится на различных этажах центральной нервной системы..., это будет дистанция порядочного размера, широко раскинутая по центральной нервной системе» [Павлов, 1951, с.155-157]. Подобное понимание «нервного центра» привело И.П.Павлова к представлению «о функциональном динамическом структурном комплексе» и «функциональной корковой мозаике», которое согласовывалось с представлением А.А.Ухтомского о доминанте как рабочей констелляции нервных центров, временно объединенных для обеспечения определенной, наиболее насущной в данный момент задачи.

Такой взгляд на соотношение структуры и функции в деятельности нервной системы основывался, прежде всего, на признании решающей роли физиологической лабильности или функциональной подвижности, в характере межцентральных отношений. Пожалуй, правомерным будет сказать, что именно под влиянием достижений в этой области университетской физиологической школы изменился взгляд И.П.Павлова на роль и значение силы раздражителя при образовании условного рефлекса. Так, если в 1906 г. им был намечен основной «закон силы» как закон абсолютной зависимости величины условного рефлекса от силы условного раздражителя, то с 1910г. «закон силы» стал трактоваться самим И.П.Павловым как «закон относительной силы» центров. Дальнейшее развитие исследований привело ученого к представлению о том, что величина условного рефлекса зависит не только от силы условного раздражителя, но и от интенсивности той безусловной врожденной деятельности организма, с которой он связан, т.е., по Ухтомскому, от функционального состояния нервных центров, подготовленных доминирующей в данный момент потребностью.

И.П.Павлов считал главным условием образования условных рефлексов, гарантирующим их постоянство и устойчивость, наличие какой-либо потребности,

сформировавшейся в результате определенного сдвига в гомеостазе организма. Это соответствовало положению павловской школы о том, что в основе условного рефлекса лежит рефлекс безусловный. Поэтому особое внимание двух ведущих школ было привлечено к проблеме инстинкта и поиска его механизмов, как наиболее ярко иллюстрирующих роль и значимость внутренних детерминантов в целостном поведении организма. В школе Павлова Г.П. Зеленым было развито представление об инстинктивных актах, в основе которых лежит автоматическое возбуждение определенных центров, обусловленное внутренними химическими (гормональными) влияниями в организме, тогда как собственно нервные, рефлекторные влияния как бы накладываются уже на эту подготовленную почву. А.А. Ухтомский отмечал близость такого взгляда на природу инстинкта к представлениям о доминанте, нередко приводя в своих работах примеры «естественных» доминант (половой доминанты, доминанты дефекации и др.), обусловленных господствующей в данный момент времени биологически значимой потребностью. Более того, именно на этих моделях им были изучены основные закономерности возникновения и протекания доминантных состояний.

Далее авторы отметили, что в павловской школе также предпринимались попытки изучения влияния физиологических состояний, обусловленных гормональными сдвигами, на условнорефлекторную деятельность организма [Крыжановский, Губергриц, Майоров. Выржиковский, Фурсиков, Розенталь]. Была выявлена четкая зависимость характера выработки условных рефлексов от функционального состояния животного. Так, под влиянием течки, полового возбуждения, беременности или лактации условные рефлексы уменьшались, делались неустойчивыми, было затруднено образование новых условнорефлекторных связей и т.д. С окончанием протекания гормонально обусловленных физиологических состояний восстанавливалось нормальное протекание рефлекторных реакций. Однако, несмотря на то, что исследователи столкнулись со столь ярким проявлением в поведении животных доминантных состояний, сами состояния (доминанты, по Ухтомскому) были истолкованы ими лишь как безусловно-рефлекторное возбуждение подкорковых центров, оказывающих на кору тормозное влияние по типу отрицательной индукции. В отличие от А.А. Ухтомского, понимающего универсальность доминантных явлений в деятельности нервной системы и считающего доминанту центральным фактором организации целенаправленного поведения организма в вероятностно-организованной среде, представители павловской школы отвели ей место лишь частного случая (некоего рефлекторного всплеска!) в деятельности нервной системы.

Вместе с тем надо отметить, что И.П. Павлов считал условный рефлекс лишь одним из элементарных процессов высшей нервной деятельности. «Было бы не оправдываемой претензией утверждать, писал он – что двумя основными общими механизмами (временной связи и анализаторов – В.С. и А.Б.) исчерпывается раз и навсегда вся высшая нервная деятельность животного» [Павлов, 1951, с.124]. А.А. Ухтомский не один указывал на то обстоятельство, что доминанта и условный рефлекс должны трактоваться в едином плане – с точки зрения их роли и взаимозависимости в целостном поведении. Он понимал глубокое диалектическое единство доминанты и условного рефлекса. Без доминанты как общего функционального фона не может быть условного рефлекса. Недаром А.А. Ухтомский назвал доминанту «подпочвой для образования временных связей, для вылавливания новых и новых поводов из среды, для увязывания новых поводов с ранее протекающими реакциями» [Ухтомский, 1950, с.301-302]. Но установленные на фоне доминанты

временные связи становятся своеобразной повесткой, предупредительным сигналом к возобновлению доминанты, при котором, вследствие постоянной изменчивости среды происходит установление все новых и новых временных связей, расширение рефлекторного фонда организма, играющее определяющую роль в приспособлении его к окружающей среде и выработке адекватного поведения.

По мнению авторов, теория условных рефлексов и принципы доминанты проливают свет на один из важнейших аспектов теории познания – вопрос об адаптивном и активном характере отражения внешнего мира в головном мозге животных и человека, лежащем в основе целостного поведения их в среде. Считают, что основная методологическая посылка И.П.Павлова базировалась на признании внутренней и внешней уравновешенности (адаптивности) как важнейшем биологическом принципе жизнедеятельности живых систем, обеспечивающем весь спектр приспособленческих реакций организма к среде. Исходя из представлений о биологической целесообразности условных рефлексов как актов приспособления к окружающей среде, все поведение И.П.Павлов рассматривал как постоянное уравнивание, постоянной адаптации к новым, измененным условиям. В то же время вторая, не менее важная сторона этого процесса – активность поведения, объясняющая целеполагающий, целенаправленный характер поведенческих реакций организмов с вероятностью организованной среды, – была поначалу оценена им как субъективная, лежащая в области умозрительной психологии, некоего опасного «философствования» и, следовательно, выходящая за рамки точных физиологических методов исследования. Однако, при изучении сложных форм поведения животных на повестке дня все более вставала необходимость изучения того, что И.П.Павлов назвал «субъективным состоянием животного», т.е. того среднего звена («средний член» по И.М.Сеченову) в предложенной им схеме «стимул-реакция», которое с настойчивостью обнаруживало себя при проявлении различных рефлекторных реакций организма. Надо отметить, что Павлов хорошо понимал ограниченность рефлекторных теорий для объяснения сложных форм поведения животных и человека. Еще в мадридской речи [1903] он утверждал: «Едва ли можно сомневаться, что анализ этой группы раздражений, несущихся в нервную систему из внешнего мира, укажет нам такие правила нервной деятельности и раскроет нам ее механизм с таких сторон, которые сейчас при исследовании явлений внутри организма или совсем не затрагиваются, или только слегка намечаются» [Павлов, 1951, с.35]. В статье «Общее в центрах полушарий» [1909] он писал: «Это представление о рефлексе, конечно, представление старое и единственно строго естественнонаучное в этой области. Но этому представлению пора из первобытной формы перейти в другую, несколько более сложную вариацию понятий и представлений. Ясно, что в том виде, в каком оно сейчас, оно не может обнять всего того материала, который в настоящее время накоплен» [Павлов, 1951, с.90].

В отличие от И.П.Павлова, для А.А.Ухтомского кардинальным отличием живой природы было активное устремление организмов на постоянное освоение среды, целенаправленность их поведения. Если целью условных рефлексов, играющих важную роль в процессе адаптации, является уравнивание организма с окружающей средой, то доминанта всегда носит элемент неравновесия в это отношение. Всякое изменение нормального уровня гомеостаза или любое другое отклонение, лежащее в основе доминанты, уже само по себе есть нарушение определенного равновесия в организме. При

реализации вновь возникшей доминанты устанавливается новый уровень уравновешенности с окружающей средой.

А.А.Ухтомский глубоко понимал диалектическую связь адаптации и активности системы в поведении организма. Саму адаптацию А.А.Ухтомский трактовал как «физиологическую реакцию условного приведения к нулю» имеющегося уровня активности в системе ради того, чтобы стал возможен новый уровень для дифференциального отсчета сенсорных влияний или движений... Во всех случаях адаптации нетрудно различать физиологическое приспособление в виде установки деятельности на новый уровень отсчета. Это временное исключение монотонно-однообразных реакций, которые утрачивают биологический интерес для организации ради сосредоточения на вновь приходящих, биологически важных показателях среды или центров» [Ухтомский, 1951, с.75]. Условный рефлекс, являясь по существу физиологической реакцией, не может быть вектором поведения. Не одним каким-либо условным рефлексом, а только системой связанных между собой посредством наличной доминанты условных рефлексов может быть достигнуто получение искомого результата.

Авторы считают, что И.П.Павлов также не мог обойти вниманием вопрос о природе целенаправленного поведения организмов в среде. В 1916 г. на съезде по экспериментальной педагогике он впервые выступил с докладом о «рефлексе цели», как об основном жизненном двигателе у людей, по его мнению, исходящем в филогенезе из пищевого рефлекса. Несмотря на то, что сама возможность целеполагания рассматривалась И.П.Павловым лишь применительно к человеку, нельзя не признать рациональным то зерно, которое содержалось в его высказываниях: в основе целенаправленности лежит определенная потребность, формирующая данный рефлекторный акт. К большому сожалению, эти предположения павловской школы о существовании определенного фактора активности поведения не вылились в сколько-нибудь последовательные исследования. В присутствии фактора целенаправленности поведения животных И.П.Павлову пришлось убедиться, когда на склоне лет он решил заняться исследованием поведения человекообразных обезьян. Было очевидно, что многие поведенческие реакции этих животных (например, строительство пирамиды из ящиков) не укладываются в жесткие рамки условно-рефлекторного реагирования. Павлов, все же пытаясь подвести под эти реакции свою традиционную методологическую базу, счел их свидетельством очень высокого уровня развития условно-рефлекторной деятельности организма, полагая при этом, что такой уровень достигается в результате действия закона целостного восприятия ситуации, улавливания постоянных связей между объектами среды и выработки целостной стратегии действия. Таким образом, сам процесс развития научной мысли опять-таки выводил И.П.Павлова на те же пути, по которому шел А.А.Ухтомский: признание интегрального, образного характера психики и способности мгновенного формирования и запечатления комплексного образа среды как универсального свойства процесса отражения внешнего мира.

Принцип доминанты, сформулированный А.А.Ухтомским, намного предвосхитил появление других теоретических концепций системного анализа работы мозга, в настоящее время рассматриваемого в качестве основного методологического принципа современного естествознания. Значение учения о доминанте состоит в том, что она формирует методологию исследовательских поисков во многих областях науки, т.е. формирует

мировоззренческие позиции в понимании ведущих факторов и механизмов системной организации поведения [Соколов, Батуев, 2000, с.581-586].

А.А.Ухтомский понимал, что физиологическая трактовка рефлекса – прежде всего выяснение принципиальных отличий физиологического рефлекса от чистого физического рефлекса отражения. Решение этой задачи подразумевает ответ на вопрос, что «...надо понимать под отражением в применении собственно к нервным актам; где отражение и что отражается» при физиологическом рефлексе. По Ухтомскому, в физической модели отражается то, что и приходит, отбрасывается столько, сколько приходит или пропорционально этому; отбрасывается так, как и приходит. При таком понимании рефлекса ответная деятельность всецело детерминирована внешними воздействиями; никаких принципиальных отличий физиологического отражения – рефлекса от физического отражения не существует. Физиологический рефлекс при таком понимании «симметричен»; ответная деятельность равна вызвавшей его причине, т.е. существенна прямая аналогия, в частности, с принципом «угол отражения равен углу падения». Именно такое, сугубо механическое понимание рефлекса послужило основой для оценки рефлекса как механизма «отбрасывания» внешних воздействий, механизма, деятельность которого направлена на устранение раздражителя и возвращение организма к состоянию покоя. «Симметричность» рефлекса, его функция «отбрасывания», устранения раздражения подразумевала статичность и неизменчивость рефлекторного аппарата. Решающий, революционный шаг в преобразовании картезианской схемы был сделан И.М.Сеченовым. Открытое им центральное торможение делало рефлекс принципиально «несимметричным»: заторможенный нервный центр мог вообще не отвечать на внешнее воздействие. Введение в рефлекторную концепцию принципа зависимости ответных реакций организма от состояния нервных центров, сохраняя главное положение картезианской рефлекторной концепции, ее детерминизм, в значительной степени устраняло ее механистичность [Кругликов, 1985].

Оценивая значение приведенного сеченовского положения, Ухтомский писал: «На самом деле, «общее место» физиологической деятельности, поскольку она служит вновь и вновь побудителем для последней» [Ухтомский, 1950-1962, т.2, с.73]. В этой «асимметрии» не только сущность рефлекторного акта, но и сущность жизни. «Жизнь – асимметрия, с постоянным колебанием на острие меча, но удерживающаяся более или менее в равновесии лишь при устремленности, при постоянном движении», – писал Ухтомский [Ухтомский, 1950, т.1, с.322].

Р.И.Кругликов отмечает, что использованный А.А.Ухтомским термин «равновесие» следует понимать не как буквальное «уравновешивание организма и среды», а устойчивость живой системы, реализующей принцип асимметрии биологических реакций. Именно такая асимметрия обеспечивает то устойчивое неравновесное состояние, которое, по Э.С.Бауэр [1936] составляет сущность жизни. В понимании сущности жизни, жизненного процесса и его механизмов Ухтомский стоял на тех же позициях, что и Бауэр. Давая общую и глубинную оценку роли деятельности нервной системы в жизни организма. Ухтомский неоднократно и по разным поводам подчеркивал, что эта деятельность направлена на уход от равновесия, т.е. на поддержание устойчивого неравновесного состояния. Так, характеризуя биологическую сущность доминанты, Ухтомский указывал: «Может быть, нигде не видна с такой наглядностью, как именно на доминантной реакции животного и человека, неправильность или бессодержательность того обобщения, будто

организм принципиально стремится поддержать равновесие со своей средней и отсюда исходят будто бы все его действия» [Ухтомский, 1950, с.201]. В другом месте Ухтомский говорил: «Фактически доминантные реакции для каждого отдельного момента времени являются типичными нарушениями равновесия...» [Ухтомский, 1950, с.191]. Таким же принципиальным «нарушителем» равновесия является рефлекс – главный физиологический механизм поддержания устойчивого неравновесного состояния (а отнюдь не возвращения к некоему мифическому равновесию). Общебиологическое понимание рефлекса как механизма поддержания непрекращающегося жизненного процесса, т.е. поддержания активности, обусловило подход Ухтомского к определению его главных свойств и характеристик [Кругликов, 1985].

По мнению Ухтомского, рефлекс является «...реакцией, т.е. эффектом, мотивированным вполне отчетливо текущей обстановкой или «средой». Этим, однако, не уничтожается спонтанное действие субстрата: оно лишь ставится в определенные границы в его противоположении фактором среды и от этого оно становится более определенным по содержанию и значению. Рефлекс рисуется не чисто пассивным передвижением костяного шарика под влиянием полученного им удара со вне, так рефлекс мог изображаться, пока надо было подчеркнуть в особенности его мотивировку из среды. Но в полноте своей он представляется встречей во времени двух условий: с одной стороны, деятельности, заготовленной или сложившейся в самом субстрате (клетке) за предыдущую его историю, и, с другой стороны, внешних импульсов текущего момента [Ухтомский, 1950, т.5, с.72].

Как следует из приведенной цитаты, Ухтомский видел в рефлексе диалектическое единство внешних и внутренних детерминантов. При этом внутренние детерминанты – «спонтанное действие субстрата» – определяются их историей. Но поскольку в детерминированном акте внешняя причина предшествует своему следствию – ответной реакции, а внутренние детерминанты – нечто иное, как накопленная история реагирующего субстрата, рефлекс выступает как аппарат «сцепления времен» в жизни организма. В момент времени «сейчас» в рефлекторном акте реализуется прошлое системы, ее история, т.е. детерминация рефлекторного акта приходит из прошлого и отражает настоящее. Принципиальное теоретическое предположение Ухтомского о рефлексе как единстве наличных и ранее заготовленных реакций нашло убедительное подтверждение в современной физиологии условного рефлекса [Кругликов, 1985]. Так, М.Я.Рабиновичем [1971, с.3] показано, что реакция нейронов на сочетаемые стимулы складывается из взаимодействия наличных и следовых процессов, в результате которого формируется энграмма поведенческого акта. Сходные данные на поведенческом уровне при регистрации ЭЭГ получены и другими исследователями [Беленков, 1973, с.53]. Далее Р.И.Кругликов [1985] отмечает, что взаимодействие внешних и внутренних детерминантов носит динамический характер и предопределяет изменчивость рефлекса. В силу такой изменчивости рефлекс оказывается адекватным приспособительным актом в широком диапазоне внешних ситуаций. Это вытекающее из характеристики рефлекса положение об его изменчивости носит принципиальный характер. Рефлекторный ответ не является машинообразным, раз и навсегда отштампованным актом уже хотя бы потому, что «вещественное» морфологическое обеспечение рефлекторного акта осуществляется физиологической (функциональной) системой, складывающейся из предшествующих элементов в ходе реализации данной рефлекторной реакции.

Специально следует отметить подчеркиваемое Ухтомским положение о том, что мотивировка рефлекса текущей обстановкой или средой не устраняет роли внутренних детерминантов («спонтанное действие субстрата»), а делает их более определенными по содержанию и значению. Значение этого положения определяется тем, что она раскрывает содержание и условия проявления «активных» компонентов рефлекса. Не абсолютный произвол, не некая самодовлеющая, ни с чем не считающаяся внутренняя активность, а направленная, корригируемая внешней ситуацией и потому содержательная, конкретная активность – вот сущность внутренних компонентов рефлекса.

«Внутреннее» т.е. «спонтанное действие субстрата» не существует без внешнего. Организм обитает не в безвоздушном пространстве, не в абсолютной пустоте, а в реальной, объективно существующей среде, противостояние определенным факторам которой и есть его внутренняя сущность. Вот почему следует считать глубоко справедливым тезис, выдвинутый видным советским психологом и философом С.Л.Рубинштейном: внутреннее – это те внутренние условия, через которые реализуются внешние воздействия. При этом, как указывал Рубинштейн: «Внутренние условия, формируясь под воздействием внешних, не являются, однако, их непосредственной механической проекцией. Внутренние условия, складываясь и изменяясь в процессе развития, сами обуславливают тот специфический круг внешних воздействий, которым данное явление может подвергнуться ...» [Рубинштейн, 1957, с.315].

Внутренние условия, через которые преломляются внешние воздействия, есть, нечто иное, как накопленное и преобразованное внешнее. Эта глубинная общность внутреннего и внешнего приводит к тому, что по мере повышения уровня организации живых систем возрастает влияние отражающей системы на отражение; но одновременно возрастает и адекватность отражения отражаемому объекту.

Выступая против абсолютизации частных физиологических положений и придания им значения неких общефизиологических принципов, Ухтомский подчеркивал: «В том царстве относительности, какое, представляет из себя центральная нервная система, каждый из этих принципов имеет свое место в определенный момент, и каждый будет до крайности односторонен, если мы попробуем утверждать его в отдельности» [Ухтомский, 1950, с.287].

Перед тем как перейти к более детальному анализу концепции условного рефлекса в понимании Ухтомского, следует отметить выдвигаемое им положение о том, что учение Павлова о высшей нервной деятельности возникло не на путях формальной логики, а представляло собой гениальную догадку и научное прозрение. На эту особенность творческого мышления И.П.Павлова указывал и А.Ф.Самойлов [1946].

Главное в концепции условного рефлекса, по Ухтомскому, ее глубокий внутренний историзм: весь смысл этой концепции состоит в ответе на вопрос, как в ходе определенной деятельности возникает временная связь. В историзме концепции условного рефлекса нашел свое конкретное воплощение общий принцип историзма в изучении физиологических явлений, неоднократно подчеркивавшийся Ухтомским. Сущность этого принципа включает «необходимость введения фактора времени, истории системы, сроков и преемственности физиологических событий как направляющих факторов для них. Еще недавно физиологи жили методологией классической механики с ее принципиальным аисторизмом. Теперь, когда сама физика ставит проблемы во времени и истории, физиология становится с опозданием на этот путь [Ухтомский, 1950-1962, с.87].

В концепции условного рефлекса нашло свое выражение и признание наличия реальных противоречий в физиологической действительности. Подлинно научная физиологическая теория, по Ухтомскому, учит понимать внутреннюю диалектику физиологических событий, т.е. «понимать явления, даже и диаметрально противоположные по эффекту, не требуя для них принципиально противоположных субстанциональных факторов» [Ухтомский, 1962, с.153]. Не случайно поэтому, продолжая характеристику Павлова о созданной им концепции условного рефлекса [Кругликов, 1985, с.409], Ухтомский подчеркивал необходимость учета реальных противоречий для понимания рефлекторной природы поведения. Далее автор отмечает, что одно из фундаментальных противоречий концепции условного рефлекса есть противоречие между реактивностью и активностью условно-рефлекторного акта. Это противоречие, являющееся движущей силой становления условного рефлекса, разрешается в выработке новой формы активного поведения и в том непрекращающемся жизненном процессе, в котором «... жизнь животного в его натуральной среде, отнюдь, не есть роковой цикл возвращения к неизмененному исходному состоянию, а есть постоянное изменение, с приобретением новых рефлексов, новых умений, все расширяющихся узнаваний среды; постоянный выход из прежнего и пройденного с включением в него новых приобретений, новых адекватных прикосновений к новому, до сих пор неизвестным сторонам и содержания среды» [Ухтомский, 1966, с.262]. Физиологическим механизмом вновь приобретенных, т.е. выработанных рефлекторных актов является в первую очередь приобретенная субстратом способность усваивать все новые и новые раздражители. Дефицит витаминов в функциональном плане более существенно изменяет внутренний субстрат, поэтому при дефиците витаминов в организме преобладает приобретенная форма рефлекса. При этом усвоенный раздражитель, став первичным, не перестает действовать на субстрат и вызывает в нем реакцию, «но он производит совсем новую реакцию, превратившись в совершенно обязательный для данной возбудимой системы компонент среды. «Вот так, по-видимому, – продолжает далее Ухтомский, – закладывается новый условный рефлекс – наслаивание на доминирующий фокус подкрепляющих его некогда «мелочей среды» [Ухтомский, 1962, т.6, с.176].

Автор далее отмечает, что приведенное высказывание А.А.Ухтомского позволяет подчеркнуть три принципиальных обстоятельства, характеризующих общебиологическую роль условного рефлекса. Первое из них касается следствий разрешения противоречия между активными и реактивными компонентами условного рефлекса. Возникший в результате разрешения указанных противоречий новый условный рефлекс, воплощая в себе активное начало, не просто пополняет индивидуальный опыт, но и приводит к его преобразованию, реинтеграции. Развертываясь во времени, эти процессы пополнения и реинтеграции индивидуального опыта составляют содержание и сущность физиологического (биологического) времени и обеспечивают одно из его фундаментальных свойств – необратимость. Именно эта необратимость биологического времени и лежит в основе того, что «...организм после выработки условного рефлекса есть уже новый организм...» [Ухтомский, 1962, т.6, с.179].

Следующим важнейшим общебиологическим свойством условного рефлекса является превращение им «усвоенного» (условного) раздражителя в биологически значимый компонент среды. Хорошо известен тезис Ухтомского о том, что физически одинаковая среда физиологически различна. У каждого из видов, обитающих в данной

физической среде, своя физиологическая ниша. Но у каждой особи, обладающей определенным набором условных рефлексов, своя физиологическая среда, складывающаяся, в частности, из ряда «усвоенных» условных раздражителей. Механизм условного рефлекса есть, таким образом, механизм активного создания своей физиологической среды. Это – одно из высших проявлений творческой активности условного рефлекса, его «универсальности и могущества», о котором писал в своем научном завещании Э.А.Асратян [Асратян, 1974, 1980, с.631]. Став компонентом среды, условный раздражитель отнюдь не утрачивает своей детерминирующей роли. Оставаясь внешним, реально существующим объектом, условный раздражитель становится в то же время у данной особи проекцией внутреннего, которая выступает как внешняя причина рефлекторного акта. Но такая внешняя причина (проекция внутреннего) в отличие от других факторов внешней среды создана самим организмом в ходе выработки условного рефлекса. Следовательно, сложившаяся «самодетерминация», означает навязывание и закрепление за определенными внешними объектами детерминирующих свойств.

Организм, вырабатывая условный рефлекс, создает, таким образом, внешние причины своих будущих действий. Так реализуется диалектика внешнего и внутреннего в процессе «самодетерминации». Оценивая данную ситуацию с позиции учения о доминанте, Ухтомский писал: «Среда поделилась целиком на «предметы», каждому из которых отвечает определенная, однажды пережитая доминанта в организме, определенный биологический интерес прошлого. Я узнаю вновь внешние предметы, насколько воспроизвожу в себе прежние доминанты, и воспроизвожу мои доминанты, насколько узнаю соответствующие предметы среды» [Ухтомский, 1950, т.1, с.170]. Внешнее и внутреннее в условном рефлексе, связывающем организм с внешним миром, существуют, таким образом, не сами по себе, а лишь в своем противостоянии друг другу и в неразрывном диалектическом единстве друг с другом.

Наконец, третье общебиологическое свойство условного рефлекса вытекает из его историчности. С одной стороны, условный рефлекс – продукт истории и, ее воплощение, с другой – это механизм истории индивида и вида. Положение о том, что организм, выработавший условный рефлекс – это новый организм, означает, что приобретенный поведенческий акт преобразует всю систему взаимоотношений организма и среды. Но условный рефлекс выступает «двигателем истории» не только в онтогенезе данного организма, но и в эволюционном процессе вида в целом. Творческая роль условного рефлекса в эволюции раскрыта Ухтомским в одной из его наиболее глубоких работ – «Система рефлексов в восходящем ряду» [Ухтомский, 1950-1962). Автор отмечает, что все три указанных свойства условного рефлекса вытекают из его сугубо активной природы, неоднократно подчеркивавшийся Ухтомским и под определенным углом зрения рассмотренной им в работе «Об условно-отраженном действии» [Ухтомский, т.5, с.221-227]. Главная мысль этого исследования заключается в неразрывной связи и взаимообусловленности отражения и деятельности, сенсорики и моторики. Оценивая роль отражения в рефлекторном акте, Ухтомский подчеркивал, «что нельзя, достаточно изобильно и правильно отражать, и отображать среду, если не действовать в ней. Нужно нарочито действовать, чтобы хорошо отображать» [т.5, с.223]. Из этой взаимной зависимости вытекает важнейшее положение о том, что «образ и объем применения двигательного аппарата могут характеризовать собою впоследствии образ и объем рецепции данного животного в его среде» [т.5, с.225]. Однако, поведение животного не

только мера глубины и объема отражения внешнего мира, но и в известном смысле, и форма проявления процесса отражения, а это означает, что в рефлекторном акте отражение не может не быть активным [Кругликов, 1985]. Вместе с тем представляется совершенно очевидным, что поскольку рецепция осуществляется по ходу определенной, направленной двигательной активности, она по необходимости носит избирательный характер. Организм не идет по поводу у случайных воздействий среды, а активно отыскивает «биологически интересные» раздражители, адекватно, в соответствии со своей историей, реагируя на них. Активность рефлекса проявляется и в том, что на всех этапах рефлекторной реакции осуществляется ее коррекция. Эта коррекция основана на сформулированном И.М.Сеченовым принципе согласования движений с чувствованиями. О корригирующем влиянии каждой реализации доминанты на ее исходное состояние неоднократно писал и Ухтомский. Наконец, активная природа условно-рефлекторного акта проявляется и в его упреждающем характере, в его свойствах «предупредительного восприятия, предвкушения и проектирования среды» [Ухтомский, 1950]. Легко видеть, что в приведенных положениях Ухтомского заложены основы таких принципов построения поведения, которые в соответствии с современными представлениями составляют наиболее важную его черту, ибо предупредительное восприятие среды – это нечто иное, как опережающее отражение [Анохин, 1962; Кругликов, 1983], а проектирование среды – нечто иное, как модель потребного будущего [Беренштейн, 1961]. В указанных принципах находит свое выражение целевая детерминация поведения [Кругликов, 1982], которая предопределяет характер, направленность и содержание его активной сущности.

Главная заслуга А.А.Ухтомского в развитии современной рефлекторной теории поведения состоит в том, что он не только показал ее коренное отличие от механистической картезианской рефлекторной схемы, но и внес много ценных идей в обоснование ее историчности, глубокой внутренней диалектики, роли соотношения активности и реактивности, и, самое существенное, убедительно показал, что рефлекторная теория есть теория подлинной детерминации поведения как формы отражательной деятельности организма.

Известный русский нейрофизиолог В.С.Русинов [1987] в заключительной части обстоятельного обзора «Доминанта и временная нервная связь» отмечает, что по Ухтомскому, доминанта в физиологии – временно господствующий рефлекс, которым направляется для данного времени работы ЦНС. В учении доминанты особое внимание обращается на межцентральные влияния, которые могут приобрести преобладающее значение для хода реакции. В норме доминанта представляет собой функциональное объединение нервных центров в рефлекторную систему с одной степенью свободы. Было бы неправильно по доминантным очагам понимать конгломерат нервных клеток, расположенных в виде ядра серого вещества в каком-либо месте ЦНС. Доминанта есть лишь один из этапов функциональной эволюции очага возбуждения в ЦНС – не всякий очаг возбуждения делается доминантным. Понятие доминантного очага не противоречит понятию – доминирующая физиологическая система. Доминантный очаг может локализоваться в спинном мозгу, в подкорковых структурах или в коре большого мозга, поэтому по первичному очагу отличают спинномозговую доминанту, подкорковую или корковую. Доминанта образуется как рефлекторная физиологическая система обязательно с первичным очагом, в одном из отделов ЦНС. Без признания первичного, инициирующего, командного доминантного очага в доминирующей физиологической системе трудно

понять, где происходит основное взаимодействие различных мотиваций, особенно, на каком уровне ЦНС доминирующая мотивация тормозит другие, в данных условиях менее значимые. Решающим звеном во взаимодействии различных мотиваций, как при торможении самой доминирующей мотивации, так и вытормаживании других, менее значимых, является структурно-функциональная организация доминантного очага господствующей в данный момент физиологической системы. Исходя из классификации доминант по локализации первичного очага стационарной активности, необходимо отметить, что поляризационная доминанта, экспериментально создаваемая действием анода постоянного тока на кору большого мозга, есть корковая доминанта, в отличие от первоначально исследованных «классических доминант» (дефекация, глотание), являющихся доминантами подкорковыми – стволами. Поляризационная доминанта, являясь физиологической моделью естественной доминанты, по своему механизму наиболее близка к механизму образования временной нервной связи. Начальный этап нейрофизиологического механизма образования временной связи в общих чертах смоделирован в экспериментах с поляризационной доминантой. Образовавшийся доминантный очаг переходит в доминирующую систему с обратной связью с любой эфферентной системой, посылающей оптимальные импульсы и тем самым подкрепляющей само доминантное состояние. С переходом генерализованной обратной связи в селективную обратную связь, с организацией дифференцировки доминанта переходит в условный рефлекс. Состояние доминанты организуется рядом факторов, но реализуется стимулом, т.е. рефлекторно. Состояние самого доминантного очага может быть «стимулом» для его проявления. Примитивное понятие рефлекторной теории рассматривает ЦНС как покоящееся образование, действующее только в случае внешнего воздействия. Рассматривая «систему рефлексов в восходящем ряду» А.А.Ухтомский [1954] утверждал – «Когда в дело вступают более высокие центральные уровни, которые могут действовать независимо или даже вопреки стимулам, адекватным для рефлексов нижележащих этажей ЦНС, то высшие этажи могут воспроизводить нижесложившиеся рефлекторные действия и тогда, «когда отсутствуют специфические и до сих пор адекватно обязательные рецепторы и стимулы для вызова тех же актов нижележащих этажей». Определителем рефлекторного действия здесь, по Ухтомскому, является состояние высших этажей ЦНС, например, коры большого мозга. В механизме же реализации рефлекса выступает торможение как определитель рефлекторного действия. В случае действия с вышележащих этажей выступает нормальным образом процесс межцентрального торможения для обеспечения взаимодействия между центральными этажами – так, считает Ухтомский, действует механизм реализации условного рефлекса, кортикального рефлекса. Рассматривая систему рефлексов в нисходящем ряду, он приходит к выводу, что учение Павлова об условных рефлексах «заставляет пересмотреть заново само классическое понятие простого рефлекса и простой рефлекторной дуги», усматривая в процессе их онто- и филогенетического образования элементы простого условного рефлекса [Ухтомский, 1954, с.228]. Исследование взаимоотношений двух очагов безусловного рефлекса, один из которых является доминантным, показало, что между ними существует довольно сложное двустороннее взаимодействие: функциональное состояние недоминантного очага явно определяется влияниями, исходящими из доминантного. В момент суммации в доминантном очаге функциональное состояние недоминантного очага неоднозначно – оно может быть заморожено или находиться в состоянии повышенной возбудимости

[Павлыгина, Маликова, 1987, с.998-1103]. Исследование с прекращением доминанты позволило найти новое явление в физиологии головного мозга – высшей нервной деятельности: быстрое образование прочной временной связи. Достаточно одного-двух сочетаний афферентного раздражения с прекращением доминанты, чтобы возникла прочная временная нервная связь [Павлыгина, 1985, с.611-624].

Установлено, что прекращение мотивационной доминанты приводит к быстрому формированию прочной временной связи между центром, где создан доминантный очаг, и центром, к которому адресуется тестирующий раздражитель. Прекращение доминантного состояния является наиболее адекватным для формирования прочной временной связи. Происходит активирование обратной связи между доминантным очагом и центром, к которому адресуется адекватный раздражитель. Данный механизм установления межцентральных отношений ведет к осуществлению целенаправленного акта, позволяющего снять доминантное состояние. Экспериментальные данные свидетельствуют о роли доминанты как нейрофизиологическом механизме в организации прочной временной связи и одновременно подтверждают положение Ухтомского о том, что доминанта – ключ к пониманию механизма условного рефлекса. Положение Павлова о том, что для образования условного рефлекса достаточно совпадения во времени один или несколько раз индифферентного раздражения с безусловным, относится лишь к генерализованному рефлексу, а не к условному рефлексу с соответствующим раздражителем, имеющим сигнальное значение и дифференцировку [Русинов, 1987, с.31-34].

Следует остановиться на ответах на вопросы, заданные В.С.Русинову во время обсуждения доклада. Первый вопрос: Всякая ли доминанта основана на определенной мотивации? Второй вопрос: Условный рефлекс может быть образован на базе всякой доминанты или только той, которая требует определенной мотивации?

В ответ автор сказал, что проблема мотивации, как известно, исторически сложилась у психологов. Эта проблема преимущественно психологическая. Для более точного ответа на вопрос о взаимоотношении между мотивацией и доминантой надо определить, какой смысл мы вкладываем в понятие мотивации. Если побуждение, повод – движущая потребность, установка, то ответ должен быть таким: Всякая доминанта основана на определенной мотивации, ибо доминанта как общий принцип работы ЦНС, определенный вектор поведения, реализует уже готовую установку для удовлетворения сложившейся движущей потребности организма.

Доминанта может перейти в условный рефлекс, когда организуется дифференцировка. Следовательно, условный рефлекс может быть образован на базе всякой доминанты. Но доминанта может существовать как самостоятельная форма поведения, например, творческая доминанта.

Проблема мотиваций рассматривается некоторыми авторами независимо от рефлекторной теории и даже как ее опровержение, учение же о доминанте Ухтомского есть неотъемлемое звено рефлекторной теории. Автор в ответ на вопрос: Всякое ли состояние – это доминанта и всякая ли доминанта – это состояние?

В ответе на вопрос Русинов В.С. отмечает, что: Во всяком случае, доминанта – это определенное состояние ЦНС. Состояние доминанты организуется рядом факторов, но реализуется стимулом, т.е. рефлекторно. Обязательно ли этот стимул должен быть афферентным в классическом его понимании? По Ухтомскому, следует, что состояние

самого доминантного очага как командующее звено доминирующей в данный момент физиологической системы может быть «стимулом» для его проявления. Далее автор отмечает, что мы различаем на основе экспериментальных данных доминантное состояние и его реализацию в виде доминантного рефлекса. Не каждый очаг возбуждения в ЦНС делается доминантным, а лишь тот очаг, который, прежде всего, обладает основным свойством для образования доминанты. Он должен, обладать способностью, суммировать возбуждения независимо от модальности раздражения и места раздражения.

Вопрос: Значит, состояние более широкое понятие, чем доминанта, потому что доминанта – это не всякое состояние?

Ответ: И не всякий очаг возбуждения является доминантным. Не всякое доминантное состояние переходит, реализуется в виде доминирующего рефлекса.

Далее автор отмечает, что в нашей лаборатории Р.А.Павлыгиной установлено, что прекращение мотивационной доминанты приводит к быстрому формированию прочной временной связи между центром, где создан доминантный очаг, и центром, к которому адресуется тестирующий раздражитель. Прекращение доминантного состояния является наиболее адекватным для формирования прочной временной связи. Происходит активирование обратной связи между доминантным очагом и центром, к которому адресуется адекватный раздражитель. Данный механизм установления межцентральных отношений ведет к осуществлению целенаправленного акта, позволяющего снять доминантное состояние. Экспериментальные данные свидетельствуют о роли доминанты как нейрофизиологического механизма в организации прочной временной связи с дифференцировкой и одновременно подтверждают положение Ухтомского о том, что доминанта – ключ к пониманию механизма условного рефлекса. Положение Павлова о том, что для образования условного рефлекса достаточно совпадения во времени один или несколько раз индифферентного раздражения с безусловным, относится лишь к генерализованному рефлексу, а не к условному рефлексу с соответствующим раздражителем, имеющим сигнальное значение с дифференцировкой. Павлов указывает, что генерализованный рефлекс постепенно все более и более ограничивается и, наконец, образуется дифференцированный условный рефлекс. Сколько раз должны совпадать индифферентные раздражители с безусловными реакциями, зависит от ряда условий. У самого И.П.Павлова сказано – от 300 до 5 раз [см. статью в «Сайенс», 1923 г., Полное собрание сочинений, т.5]. Автор отмечает, что есть ли разница между механизмом доминанты и условным рефлексом? Интересно, как Ухтомский отвечает на этот вопрос. Он писал: «Есть громадное затруднение для того, чтобы отождествить механизм доминанты, как я его понимаю, с механизмом, который приходится предполагать в основе условной связи И.П.Павлова» [Ухтомский, 1950, с.302]. Хотя здесь же он еще раз указывает, что «доминанта должна играть существенную роль при установке «временных связей». Надо отметить, что механизм условного рефлекса и биологическое значение их разные, но доминанта может переходить в условный рефлекс и сам условный рефлекс может быть доминантным. Но в чем конкретно разница в нейрофизиологических механизмах – пока сказать трудно [Русинов, 1987].

Автор предполагает, что при доминанте имеются только прямые связи, а наличие обратной связи – характерная черта временных связей, условных рефлексов. Но это не так! Наличие обратных связей в ЦНС предполагал еще Ухтомский. Обратная связь при доминанте давно известно в нашей лаборатории. Она была обнаружена нами при

рассмотрении экспериментальных данных, полученных при исследовании глотательной доминанты [опыты Г.Д.Кузнецовой], и о ней говорилось в моем докладе на Гангрской конференции в 1960 году [1960, с.319]. Тогда, рассматривая одновременную запись двух ритмически работающих центров глотания и дыхания, мы обнаружили при глотательной доминанте их взаимовлияние. Взаимодействие двух ритмических очагов – глотания и дыхания – не ограничивалось лишь тормозящим влиянием с первого на второй. Было указано: «В опытах обнаружено, что существует и обратное влияние со стороны работающего на более частом ритме дыхательного центра на глотательный». Работающий на редком ритме центр глотания начинает усваивать ритм дыхательного центра лишь в определенный момент взаимодействия центров, когда с одной стороны доминантный очаг начинает тормозить дыхательный центр и этот последний замедляет свой ритм работы. Причем характерной чертой этого усвоения является предварительное повышение тонуса глотательной мускулатуры, свидетельствующее о появлении стационарного возбуждения в глотательном центре. На этом основании было сформулировано положение: «...доминанта устойчива благодаря обратной связи, и физиологический механизм доминанты представляет собой систему регулирования с обратной связью» [Русинов, 1969, с.197].

Автор далее отмечает, что обратная связь при доминанте более детально рассмотрена в исследованиях Р.А.Павлыгиной, и ею получены более четкие данные об обратных связях. Положение об обратных связях как универсальном явлении сформулировано Э.А.Асратяном. Обратным связям посвящены работы И.С.Бериташвили. Вопрос об обратных связях при образовании условных рефлексов – один из актуальных вопросов учения о высшей нервной деятельности. Ему посвящен ряд работ соответствующих лабораторий. Автор считает, что обратная связь при доминанте отличается от обратной связи при условном рефлексе. При доминанте образуется генерализованная обратная связь. Отсюда – суммирование возбуждений от раздражений независимое от их модальности и места раздражения. При условном же рефлексе имеется селективная обратная связь. Все другие связи заторможены. Этим объясняется механизм дифференцировки.

Кроме того, физиология ЦНС знает два типа обратной связи: положительную обратную связь и отрицательную. В ходе реакции один тип связи может переходить в другую. В этом состоит особенность обратной связи в ЦНС. Рассмотрим простейший случай. Например, импульсы могут идти по возвратным коллатералям тех же аксонов, суммируясь с местным стационарным возбуждением, поддерживая состояние доминанты. В данном случае – это обратный положительный тип связи. В дальнейшем доминанта, достигнув своей кульминации, в ответ на те же импульсы, приходящие от типа обратной связи – отрицательного. В литературе представлены и другие точки зрения и концепции по проблеме обратных связей в ЦНС, и, особенно при образовании временных нервных связей.

В этой дискуссии В.С.Русинову был задан вопрос: Как Вы трактуете связь между доминантой и драйвом по Конорскому? И второй вопрос: Можно ли доминанту включать, подобно драйву, в условно-рефлекторную структуру? В ответе В.С.Русинов сказал, я согласен с мнением П.В.Симонова о том, что инструментальный условный рефлекс не есть модель произвольного действия, поскольку он инициируется внешним пусковым стимулом и реализуется по соответствующей схеме. Как можно трактовать связь между доминантой и драйвом по Конорскому? Конорский Р. писал в своей монографии «Интегративная деятельность мозга» [1970, с.412]: «Нервные процессы, контролирующие основные виды

подготовительной активности организма... и направляющие организм на осуществление исполнительных рефлексов... мы будем называть словом «драйв», что приблизительно соответствует таким понятиям, как «побуждение», «мотив». Те формы поведения, которые связаны с этими процессами, назовем драйв-рефлексами» (*курсив мой – В.Р.*). Автор продолжал свое мнение об определении доминирующей потребности как наиболее важной для «выживания особи», которая и лежит в основе поведенческого акта, направленного на ее удовлетворение. Известно много примеров из жизни животных, свидетельствующих о недостаточности данного определения.

Второй вопрос: Можно ли доминанту включать подобно драйву в условнорефлекторную структуру? Однозначно нельзя ответить на этот вопрос. Во-первых, потому, что доминанта имеет самостоятельное значение, отличное от условного рефлекса, хотя может переходить в условный рефлекс, и сам условный рефлекс может стать доминантной. Во-вторых, сама доминанта имеет свою подготовительную фазу в виде доминантного состояния. В-третьих, не всякое доминантное состояние реализуется в доминантной реакции. В-четвертых, как говорилось выше, нейрофизиологические механизмы доминанты и условного рефлекса, по-видимому, различны. В-пятых, доминантное состояние, достигнув определенного уровня, может реализоваться как центрально-детерминируемый рефлекс, стимулом для которого будет само состояние доминирующей системы. И все же, несмотря на все отмеченные различия, вызванные формулировкой вопроса, надо сказать, что доминанта включается в единый сложный процесс образования новых временных связей как одна из фаз, ступеней, вернее, сторон рефлекторной деятельности. Прав П.В.Симонов, рассматривающий доминанту и условный рефлекс в их единстве и одновременно подчеркивающий их различное биологическое значение: доминанта делает поведение активным, условный рефлекс – целенаправленным. Далее автор отмечает, что я рассматриваю наметившуюся в последнее время в физиологической литературе концепцию о единстве активного и реактивного как новую ступень в развитии рефлекторной теории в ее глубоком понимании. Доминанта – не есть просто суммация. В основе доминанты лежит суммационный рефлекс, но доминанта более сложное явление. Это видно из следующего примера. Раздражение задней лапы кролика подпороговой силой тока в рецепторном поле рефлекса сгибания вызывает соответствующий рефлекс в виде сгибания данной лапы, но не на первое раздражение, а на одно из последующих. В основе этого рефлекса лежит свойство ЦНС суммировать подпороговые раздражения. Это явление было открыто И.М.Сеченовым. Если же создать доминантный очаг, например, затухающим электрокожным ритмическим раздражением или химическим агентом в соответствующем центре одной из передних конечностей и затем раздражать заднюю лапу, то кролик ответит сгибанием не задней лапы, а передней, «доминантной». Это рефлекс более высокого порядка – доминанта.

Суммационный рефлекс не обладает столь большой инерцией как доминанта. Вовремя суммационного рефлекса, если и есть сопряженное торможение, то оно происходит в пределах анатомически закрепленных связей, например, центры сгибателей тормозят на высоте рефлекса центры разгибателей, и наоборот. Реципрокные отношения во время доминанты не закреплены анатомически, не всегда определенной рефлекторной дугой: они складываются в ходе реакции в зависимости от условий текущей деятельности. Я уже не говорю о других различиях между простым суммационным рефлексом и доминантой.

То, что условный рефлекс вырабатывается и условный рефлекс – это обучение, возражений не вызывает. Но имеет ли доминанта отношение к обучению? Это – одна из проблем, которые еще надо решать. Но утверждать, что доминанта не имеет отношения к обучению, тоже нельзя. Вспомним хотя бы утверждение Ухтомского, что в основе механизма внимания лежит доминанта. Встает вопрос: Возможно ли обучение без внимания? В ходе обсуждения возник интересный вопрос. Доминанта не требует памяти, а условный рефлекс – это образование на основе доминанты или в результате тысячи повторений, но памятного очага? В ответ автор сказал – с этим я тоже не согласен. Дело в том, что в настоящее время нет единой теории, объясняющей механизм памяти. Однако для существующих теорий характерным является признание того, что в своей простейшей форме память основана на следовой деятельности. Физиологической моделью для исследования природы следовых процессов в головном мозге может служить, как показано в лаборатории автора, поляризационная доминанта, одним из основных свойств которой является инерция – способность сохранения деятельного состояния ЦНС под действием от раздражения. Локально поляризационная структура коры при подкреплении ее ранее индифферентными раздражениями превращается в рабочую физиологическую систему, с сохранением в памяти до суток, а иногда и более, нервных связей, не закрепленных постоянно функционирующими анатомическими путями. При этом отмечалась динамичность изменений сначала одних структурных элементов коры большого мозга, затем других. Следовательно, следовой процесс, в своей природе динамичен и организуется в разные сроки после включения поляризации коры активностью отнюдь не одних и тех же структур коры.

Данные по исследованию следовых процессов в ЦНС разными методиками свидетельствуют, что следообразование есть самостоятельный активный процесс, участвующий в переходе первичного доминантного очага в доминирующую систему и не может рассматриваться как постепенно затухающий след событий, имевших место во время осуществления доминантной реакции, хотя и возникает как ее результат.

Интересен вопрос о круговом ритме и его возможной роли в хранении следов в ЦНС. Механизм реверберации, поддерживающий следообразование в ЦНС, может происходить различным способом: реверберацией импульсов, отражаемых электрофоретически потенциалами действия; реверберацией градуальной активности типа распространяющейся деполяризации; в виде взаимодействия градуальной и импульсной активности. Разные способы или типы механизма реверберации в ЦНС – это различные стороны единого процесса, обеспечивающего возможность следообразования (Русинов, 1987).

Р.А.Павлыгина в своем обстоятельном обзоре «Роль доминанты в замыкании условного рефлекса» отмечает, что в основе явления доминанты лежит возникновение в ЦНС «господствующего очага возбуждения» [Ухтомский, 1950, с.164], который, согласно Ухтомскому, обладает четырьмя свойствами. Прежде всего – стойкостью возбуждения. Стойкое возбуждение в центре возникает, как правило, при длительном или неоднократном активировании рефлекторной дуги. Если наносится кратковременное раздражение, то возбуждение в центре не имеет длительного характера и доминанта не формируется. Очаг стойкого возбуждения в ЦНС может быть создан не только рефлекторным путем, но и «под влиянием внутренних гормонов организма» [Павлыгина, 1987].

Доминантный очаг обладает повышенной возбудимостью. Ухтомский подчеркивал, что для формирования доминанты необходим определенный уровень повышенной

возбудимости центра. При чрезмерном повышении возбудимости (истеризис) очаг возбуждения уже не обладает суммационным свойством. Благодаря стойкости возбуждения, повышенной возбудимости, очаг начинает облегченным образом «реагировать на самые разнообразные и отдаленные раздражения, прилегающие к организму» [Ухтомский, 1950, с.186], т.е. обладать основным свойством доминанты – суммацией. Для доминанты характерна инерция, которую Ухтомский определял, как «быстрое возобновление» или «краткое переживание доминанты» [1950, с.202]. Наличие перечисленных выше свойств очага возбуждения и определяет то, что центр становится доминантным.

Доминантный очаг «накапливает в себе возбуждение из самых отдаленных источников, но тормозит способность других центров реагировать на импульсы, имеющие к ним прямое отношение» [Ухтомский, 1950, с.190], вследствие чего возникновение такого очага возбуждения приводит к перестройке межцентральных отношений. Вопрос о характере межцентральных перестроек при доминанте привлекает особое, пристальное внимание, так как это свойство доминанты играет принципиальную роль при включении механизма доминанты в процесс замыкания условного рефлекса. Остановимся более подробно на данной особенности доминанты [Павлыгина Р.А., 1987, с.49].

Доминантный очаг суммирует возбуждения независимо от модальности тестирующего раздражителя. Так, двигательная «поляризационная доминанта» выявляется при применении звуковых, световых, тактильных раздражителей. Но если доминантный очаг неоднократно тестировать одним и тем же раздражителем, этот очаг начинает отвечать только на этот раздражитель [Павлыгина, 1982]. Сходные результаты были получены Ф Морелом [1962] при исследовании активности нейронов сенсомоторной коры кролика во время «поляризационной доминанты». На возможность установления избирательной связи между доминантой и каким-либо тестирующим раздражителем (особенно с биологически интересным) указывал еще Ухтомский [1950, с.169], он даже обозначил такой тестирующий раздражитель, как «адекватный» или «специализированный».

Исследование разного вида доминант (оборонительной, двигательной, «поляризационной», доминанты жажды) в условиях тестирования их раздражителем, вызывающим безусловный рефлекс, обнаружило наличие не только прямой, но и обратной связи между центрами [Павлыгина, 1985; Павлыгина, Маликова, 1983]. Автор далее отмечает, что когда доминантный очаг тестируется другим раздражителем, который начинает вызывать характерную для очага деятельность, то эту связь между центрами мы обозначаем как прямую. Если доминантный очаг неоднократно тестируется одним и тем же раздражителем, последующее активирование очага с собственного рецепторного поля или же любым посторонним раздражителем вызывает не только деятельность, характерную для центра, где создан доминантный очаг, но и по принципу обратную связь-реакцию, возникающую при применении тестирующего раздражителя. Полученные результаты являются подтверждением теоретического положения, выдвинутого Ухтомским о том, что на определенной стадии развития доминанты возникает двусторонняя связь между центрами [Ухтомский, 1950, с.169]. Далее автор отмечает [Павлыгина, 1987], что созданный доминантный очаг легко переходит в тормозное состояние. Недаром Ухтомский рассматривал доминанту как преддверие парабриоза. Ухтомский различал два вида торможения доминанты: экзогенное и эндогенное. Эндогенное торможение происходит за счет появления в ЦНС сильного очага возбуждения. Если посторонний очаг возбуждения

перестает существовать, а доминантный поддерживается импульсацией с собственного рецепторного поля, в этом случае экзогенное торможение, по-видимому, носит временный характер. Эндогенное торможение доминанты возникает, когда стойкое возбуждение центра подготавливает в нем процесс торможения как «отрицательный след за возбуждением» [Ухтомский, 1950, с.192].

Далее автор отмечает, что любой безусловный рефлекс имеет приспособительное значение. Например, оборонительный рефлекс. Наносится болевое раздражение на лапу: в результате осуществления оборонительного рефлекса устраняется болевой агент. Когда данный рефлекс становится доминирующим? Если при осуществлении безусловного рефлекса не достигается результат, например, при оборонительном движении болевой агент не удаляется, то рефлекс повторяется неоднократно, что приводит к возникновению в соответствующем центре очага стойкого возбуждения, обладающего повышенной возбудимостью, свойством суммации.

Возникновение доминантного очага в ЦНС – это своеобразный сигнал о помощи. Рефлекс усиливается за счет других центров. Оборонительное движение, например, настолько усиливается за счет перестройки межцентральных отношений, что болевой агент, наконец, удаляется и тем самым доминанта прекращается. В результате суммации в доминантном очаге возникает реакция, которая устраняет источник, создающий доминантное состояние в центре. Это и есть конец доминанты. Автор считает, что здесь рассмотрена основа формирования рефлекторной доминанты.

Есть необходимость остановиться на вопросе о роли доминанты в мотивационном поведении животных. Доминанта играет большую роль в мотивационном поведении животных [Павлыгина, 1979, 1980, 1982; Симонов, 1983; Батуев, 1983 и др.]. При возникновении мотивационного состояния определенные структуры мозга могут обладать суммационным свойством. Так, М.Келланд [Mc.Clelland, 1948] показал, что человек в состоянии голода воспринимает неопределенные или мнимые стимулы как ассоциирующиеся с пищей. Н.Ю.Беленков [1979] обнаружил полисенсорные клетки в пищевом центре у кролика в состоянии голода.

Анализ разного вида доминант, возникших не только рефлекторным, но и гуморальным, гормональным путем (пищевая, питьевая, половая), показывает, что поведенческая реакция, возникшая в результате формирования доминантного состояния в центре, всегда направлена на его прекращение. Если доминанта не достигает своего «завершения», не прекращается, то в ЦНС создается патологический очаг, и это может лежать в основе многих заболеваний. Так, при исследовании воздействия постоянного тока на определенные участки гипоталамуса была создана модель гипертонии [Павлыгина, 1956]. В естественной жизни животного доминантное состояние в мотивационном центре голода создается под влиянием изменения биохимии крови, возникает поисковая реакция. Если животное не обучено родителями и не имеет собственного опыта, то поисковая реакция не целенаправленна. При случайном нахождении пищи, вид, запах и т.д. усиливают доминантное состояние в мотивационном центре. Эта суммация сменяется снятием доминантного состояния, поеданием пищи. В следующий раз при возникновении голода на основе активирования обратной связи возбуждается комплекс центров, которые давали ранее информацию о пище. Возникает целенаправленное поведение на поиск определенного объекта.

Многочисленные литературные данные свидетельствуют о том, что при состоянии голода усиливается слюноотделение [Хазен, 1908; Curlson, 1916]. Кроме того, повышается чувствительность вкусовых и обонятельных восприятий, нарастает общая двигательная активность [Конорский, 1970, с.27]. Во время еды слюноотделительная реакция имеет как необходимый компонент усвоение пищи, а двигательное возбуждение пропадает, т.е. состояние голода и акт еды имеют разные компоненты. По-видимому, слюноотделительная реакция во время действия условного раздражителя не есть простое воспроизведение той реакции, которая имеет место при действии безусловного раздражителя, а скорее является показателем наличия состояния голода.

При выработке условного пищевого рефлекса стадия генерализации наблюдается не в первом опыте, а после проведения нескольких опытов, в которых с самого начала применяются сочетания звука с пищей. Так как пища снимает состояние голода, кроме первых «затравочных» порций, то в процедуру выработки рефлекса включается такая манипуляция, которая препятствует созданию доминантного очага в мотивационном центре голода. Казалось бы, в этих условиях мотивационный центр не может прийти до доминантного состояния. Тем не менее, стадия генерализации имеется. Центр голода достигает доминантного состояния за счет применения условных раздражителей и, особенно, за счет обстановочных раздражителей.

Если собаку несколько раз покормить в одной и той же камере, то формируется мощный обстановочный рефлекс, слюноотделение может появляться у голодного животного при одном помещении в экспериментальную обстановку. Этот обстановочный рефлекс играет существенную роль в организации доминантного состояния в центре голода при выработке условного пищевого рефлекса. Известно, что если доминантный очаг начать тестировать одним каким-либо раздражителем, например, звуком, то суммационная реакция будет осуществляться только на этот раздражитель и отсутствовать на другие. Это – стадия специализации доминанты. На стадии генерализации условного рефлекса, когда в качестве условного сигнала применяется один и тот же раздражитель, создаются все условия, чтобы перевести доминантный очаг, созданный в мотивационном центре, на стадию специализации.

Если суммировать все вышеизложенное, можно сделать вывод, что создание доминантного очага в мотивационном центре является необходимым условием для формирования условнорефлекторной связи.

Далее автор отмечает, что возникает вопрос: если доминантное состояние мотивационного центра является необходимым условием, то, что же лежит в основе самого процесса замыкания временной связи? Анализ показывает, что в основе замыкания условно-рефлекторной связи лежит процесс затухания доминантного состояния в мотивационном центре [Павлыгина, 1987, с.71].

С точки зрения автора «подкрепление» – это прекращение доминантного состояния в мотивационном центре, осуществляемое подачей пищи при выработке условных пищевых рефлексов или же отменой аверсивного раздражителя при выработке условных оборонительных рефлексов. Условный сигнал – это тот раздражитель, который активизирует состояние возбуждения в мотивационном центре, что, в свою очередь, вызывает условную реакцию, целенаправленную на прекращение доминантного состояния в мотивационном центре. Условный рефлекс базируется на проявлении обратной временной связи между центрами.

Способность нервной системы производить отсчет времени лежит в основе образования многих ассоциативных временных связей, когда отсутствует мотивационное состояние того или иного центра. Этот же механизм, без сомнения, принимает активное участие и при выработке классических условных рефлексов, базирующихся на наличии мотивационного состояния ЦНС. Процедура выработки условного рефлекса, как правило, сопровождается закреплением во времени действия сочетаемых раздражителей. В этих условиях механизм формирования ассоциативной временной связи облегчает выработку условной мотивационной реакции. В то же время замыкание условного рефлекса связано с другим механизмом в работе мозга, обеспечивающим поведение, целенаправленное на удовлетворение потребности. Далее автор отмечает, что трудно представить, чтобы в естественной жизни животного на него действовали всегда раздражители, имеющие постоянную длительность во времени, а тем не менее, животное быстро вырабатывает приспособительные реакции, без которых жизнь его была бы невозможной [Павлыгина, 1987, с.58].

Следует отметить, что в ходе обсуждения автору были заданы интересные вопросы о различиях между доминантой и условным рефлексом, чему можно дать такое короткое определение: доминанта – это состояние, создающееся нервными и гуморальными факторами, и оно исчезает, когда исчезают эти факторы. А условный рефлекс – это следствие обучения в результате каких-то перестроек памяти, которые приводят к тому, что в дальнейшем те же самые раздражители могут воспроизводить доминанту при отсутствии факторов, исходно создавших доминанту. Если говорить коротко, то доминанта – это процесс суммирования без памяти, а Вы говорите, что это обучение с памятью. Если мы поставим знак равенства между доминантой и условным рефлексом, все, о чем мы говорим, потеряет смысл. Давайте пользоваться конкретными понятиями – условный рефлекс или доминанта.

В ответ автор отмечает, что доминанта обладает инерцией. Это быстрое воспроизведение доминанты. Это элемент памяти, доминанта сразу не исчезает. Доминанта на стадии суммации – это простая форма временной связи, она обладает характерной чертой временной связи. Возникает активность, характерная для доминантного очага, в ответ на раздражители, которые ее ранее не вызывали. А почему простая? Она не обладает такой стабильностью и специфичностью, как условный рефлекс. Доминанта на стадии специализации – это уже обучение. Мы можем «обучить» доминанту отвечать на один определенный раздражитель. Но и эта связь между центрами не отличается стабильностью. Связь между центрами становится стабильной, если она приводит к прекращению доминанты. Это и есть условный рефлекс. Важно ведь понять механизм условного рефлекса. Конорский ввел понятие драйва, но это ничего не изменило в самом методическом приеме выработки условного рефлекса второго типа. Назовете ли мотивационное состояние драйвом или еще как, это ничего не дает. Мотивационное состояние может быть «драйвом», но доминанта – отсутствовать. Когда есть доминантный очаг в мотивационном центре и его прекратили, то вырабатывается сразу же прочная временная связь.

Если животное в естественной жизни вырабатывало бы приспособительное поведение после 40-60 сочетаний, то оно давно бы погибло. Выработка любого условного рефлекса проходит стадию генерализации, которая есть нечто, иное, как доминанта. Но это не учитывается при выработке условного рефлекса, все внимание обращено на

сочетательную деятельность. Применяется ток-пища, но не это определяет выработку. В основе целенаправленной реакции лежат те процессы, которые совершаются в центре «голода». Экспериментатор практически не управляет функциональным состоянием мотивационного центра, отсюда и большое количество сочетаний. В то же время приспособительное поведение и в экспериментальных условиях реализуется быстро. Если же проводить определение понятий, то, с нашей точки зрения, условный рефлекс есть приобретенная форма поведения, направленная на прекращение доминантного состояния в мотивационном центре [Павлыгина, 1987, с.59].

Таким образом, можно сделать такое заключение о том, что приобретенная форма поведения, целенаправленная на прекращение доминантного состояния в мотивационном центре, – это и есть условный рефлекс.

Есть необходимость остановиться на заключительном выступлении П.В.Симонова «Роль доминанты и условного рефлекса в организации поведения» [1987].

Автор, подводя итоги всестороннему обсуждению вопроса о биологическом значении и нейрофизиологических механизмах доминанты и условного рефлекса, мы имеем основания, прежде всего, отметить весьма знаменательный факт. На моделях «поляризационной доминанты Русинова» и естественных доминант голода и жажды Р.А.Павлыгиной экспериментально обнаружено новое, ранее неизвестное явление, заключающееся в том, что при возникновении в мотивирующих структурах мозга доминантного состояния, диагностируемого по признакам, описанным А.А.Ухтомским, одного-максимум двух сочетаний внешнего стимула с прекращением доминанты достаточно для формирования прочной двусторонней временной нервной связи. Если этот стимул вызывает врожденную реакцию (мигание, движение лапы и т.п.), повторное возникновение доминантного состояния ведет к осуществлению реакции, прекращающей данное состояние, что можно рассматривать как модель произвольного, т.е. внутренним состоянием животного детерминированного движения. Возбуждение мотивирующих структур, не обладающих признаками доминанты, не сопровождается формированием стабильной временной связи после одного-двух сочетаний.

Далее автор отмечает, что, хотя возможность быстрого формирования временной связи (условного рефлекса) после однократного сочетания раздражителей известна давно, условия и физиологические механизмы такого быстрого обучения оставались неизвестными, что дало повод отдельным авторам [Бериташвили, 1975] выделить рефлекс с одного сочетания в особую форму высшей нервной деятельности, принципиально отличную от условных рефлексов. Экспериментально развивая идею А.А.Ухтомского о том, что доминанта представляет собой ключ к пониманию условного рефлекса, Р.А.Павлыгина ответила на вопрос о том, в каком функциональном состоянии должны находиться мозговые структуры и какова должна быть последовательность событий, чтобы однократное сочетание внешнего стимула с прекращением доминанты привело к формированию стабильного условного рефлекса.

Далее П.В.Симонов [1987] отмечает, что открытие Р.А.Павлыгиной имеет принципиальное значение для теории высшей нервной деятельности, позволяет подойти к исследованию механизмов обучения с совершенно новых позиций. В частности, возникает конкретная задача проанализировать известные примеры быстрого замыкания условных рефлексов с целью установить: а не имеем ли мы и в этих случаях дело с прекращением доминанты? Может быть, намеренно создав доминантное состояние в соответствующих

центрах, мы получим после одного-двух сочетаний и те классические условные рефлексы, которые при традиционной процедуре их выработки требуют десятки и сотни предъявлений ассоциируемых раздражителей. Представление о механизме замыкания как прекращении, снятия доминанты, физиологически объясняет «закон эффекта» Торндайка, закон, который долгое время создавал известную трудность для теории условных рефлексов. Было непонятно, какой механизм лежит в основе того факта, что однократное совпадение определенного действия животного с подкреплением пищи, избавлением от боли и т.д. немедленно фиксируется и животное никогда не возвращается к многократно повторяющимся безуспешным двигательным реакциям. Экспериментальные исследования Р.А.Павлыгиной проливают свет на нейрофизиологические основы «закона эффекта», включают этот закон в систему понятий условно-рефлекторной теории.

С другой стороны, установленный Р.А.Павлыгиной факт представляется чрезвычайно ценным для научного обоснования педагогических методов ускоренного обучения путем создания у обучающихся достаточно сильных мотивационных доминант. Педагогическая практика эмпирически пришла к выводу о значении увеличенности предметом обостренного интереса к нему, когда все остальные как бы перестают существовать, для быстрого и прочного запоминания, для ускоренного формирования навыков. Теория доминанты на современном этапе ее развития способна более четко сформулировать правило, соблюдение которых обеспечивает быструю и стабильную фиксацию знаний.

Далее автор отмечает, что условные рефлексы, замыкающиеся после одного сочетания, отнюдь не являются какой-то высшей, более совершенной формой обучения, по сравнению с рефлексами, требующими многократного подкрепления. Если бы все рефлексы замыкались после одного или двух-трех сочетаний, живые существа легко оказались бы жертвами случайного стечения обстоятельств. Ведь в огромном большинстве случаев одно-два совпадения стимула с подкреплением совсем не означают, что такое совпадение будет происходить и в дальнейшем. Необходимость многократных сочетаний есть не следствие несовершенства механизма формирования условных рефлексов, но объективное требование накопления статистики для эффективного и адекватного приспособительного поведения. Только в специальных случаях импринтинг, при натуральных условных рефлексах, при вредоносных воздействиях, повторение которых было бы опасным для организма, замыкание после одного сочетания оказывается биологически оправданным и целесообразным.

Механизм, проанализированный Р.А.Павлыгиной, в значительной мере объясняет, почему однократное совпадение реакции животного с подкреплением ведет к замыканию инструментального условного рефлекса в соответствии с «законом эффекта», а формирование классического условного рефлекса в большинстве случаев требует повторных «подтверждающих» сочетаний внешнего стимула с жизненно важным воздействием. В случае с инструментальным обусловливанием наличие доминантного состояния, как правило, налицо, иначе животное не производило бы каких-либо приспособительных действий, могущих завершиться подкреплением, т.е. устранением доминанты.

Вся совокупность фактов, которыми ныне располагает физиология высшей нервной деятельности, сопротивляется взгляду на доминанту и условный рефлекс, как на две автономные разновидности механизмов обучения: более простую, филогенетически

древнюю и более сложную, возникшую позднее. Доминанта и условный рефлекс не сменяют друг друга, образуя единый интегративный комплекс – своеобразную функциональную единицу организации поведения [Симонов, 1983].

Синтез механизма доминанты с механизмами формирования условного рефлекса обеспечивает оба фактора, необходимых и достаточных для целенаправленного поведения: его активный, творчески-поисковый характер (доминанта) и точное соответствие объективной реальности (упроченный, тонко специализированный условный рефлекс).

Взаимодействие доминанты и условного рефлекса определенно напоминает взаимодействие изменчивости и естественного отбора и процесс эволюции мира живых существ, причем индивидуальная память играет в этом процессе ту роль, которая в эволюции принадлежит генетическому, а затем и сигнальному (негенетическому) наследованию. Учение о доминанте как никакая, иная из ныне существующих физиологических концепций, восполняет самый существенный пробел в решении вопроса о первоисточнике происхождения принципиально новых элементов индивидуального поведения. Именно доминанте с ее способностью откликаться на самый широкий круг внешних стимулов, в том числе впервые встретившихся в жизни данного субъекта, будь то животное или человек, принадлежит роль, которую в процессе биологической эволюции играют мутации, рекомбинации генов и хромосом. Р.А.Павлыгина [1973] всесторонне рассмотрела сходство поведенческих и электрофизиологических проявлений доминанты с фазой генерализации условного рефлекса, причем степень генерализации во многом зависит от силы доминирующей потребности и возникающего на ее базе эмоционального напряжения. Хотя доминанта способна отозваться на самый широкий спектр внешних событий, возникающие при этом временные связи отнюдь не носят случайного характера. Минимум три фактора канализируют и лимитируют доминантный поиск. Во-первых, это качество доминирующей потребности: например, голодный человек воспринимает неопределенные стимулы как указание на пищу, причем, количество пищевых ассоциаций сперва нарастает, а через сутки депривации начинает падать. В последнем случае мы наблюдаем вмешательство механизма, который подавляет беспочвенные фантазии и ориентирует субъекта на поиски в другом направлении. Характер сердечно-сосудистых реакций на индифферентный стимул в ряду эмоционально отрицательных зависит от уровня тревожности, в состоянии тревоги наблюдатель тревоги отвечает на нейтральный сигнал как на эмоционально-аверсивный. Вторым лимитирующим фактором служит экологическая адекватность (или неадекватность) стимулов, поскольку доминанта отзывается преимущественно на биологически близкие стимулы. Так, при создании у кролика доминантного очага методом поляризации постоянным током, по В.С.Русинову, соответствующую реакцию легче получить на шелест бумаги, чем на звучание тока [Павлыгина, 1982].

Наконец, третьим, лимитирующим, и вместе с тем канализирующим фактором оказывается ранее накопленный индивидуальный опыт. Р.Доукинс в уже упомянутой П.В.Симоновым дискуссии по статье Б.Скиннера [Skinner, 1984] сопоставил генетические мутации с так называемой замещающей двигательной активностью, возникающей у животных и человека при встрече с неподдающимися решению задачами. Однако, тонкие наблюдения Б.И.Паковича [1985] свидетельствуют о том, что собака, стремящаяся избавиться себя от болевого раздражения, не переходит к хаотическим пробам и ошибкам, но последовательно перебирает те действия, которые в прошлом приводили к решению данной

задачи. Если обезьяна убеждается, что палка для доставления приманки из глубокой щели оказалась слишком тонкой и короткой, она выбирает следующую палку толще и длиннее, но не наоборот [Фирсов, 1977].

Многочисленные факты показывают, что между поисковой (доминантной) фазой генерализации и фазой хорошо упроченного специализированного условного рефлекса существуют сложные и весьма динамичные отношения. Наряду с переходом от генерализации к специализации возможен своеобразный возврат к вторичной генерализации условного рефлекса в связи с изменившимися условиями его осуществления. Накопленный опыт ограничивает и канализирует поиск, который, в свою очередь, обогащает и трансформирует энграммы, хранящиеся в памяти [Кругликов, 1980].

Таким образом, и здесь наблюдаются отношения, весьма напоминающие систему обратных связей, регулирующих процесс филогенеза. Вследствие неизбирательной элиминации примитивных организмов их эволюции протекают очень медленно. Сложные организмы, способные к активному расселению и сопротивлению, к быстрому бегу и борьбе, элиминируются в зависимости от эффективности их действий, вследствие чего они эволюционируют гораздо быстрее [Гиляров, 1976]. «Побудительные причины эволюции, – пишет Аллан Вилсон, – заключается не только во внешних факторах, например, в изменившихся условиях среды обитания, но и в мозге млекопитающих и птиц, в его способности выдумывать новое... есть следствие способности мозга к творчеству и подражанию; в этом случае эволюция зиждется на культуре» [Вилсон, 1985].

Таким образом, индивидуальное обучение не только обладает чертами сходства с процессом филогенеза, но и представляет своеобразный мост между естественной и сигнальной (для человека – культурной) негенетической эволюцией [Plotkin, Odling-See, 1981]. Выдающуюся роль условного рефлекса в этом процессе с замечательной прозорливостью отметил в свое время Л.С.Выготский: «...метод условных рефлексов приобретает широчайшее значение метода природно-исторического в применении к человеку, узла, который связывает историю и эволюцию» [Выготский, 1928].

Далее автор отмечает, что по мере специализации условного рефлекса доминанта ассимилируется им, входит в структуру условного рефлекса в виде активирующей обратной условной связи. Таким образом, «специализированная доминанта» не есть синоним понятия «условный рефлекс». Специализированная доминанта (или доминанта на стадии специализации) есть нечто, иное, как активируется обратная условная связь. На возможность подобной трансформации доминанты – родственное условному рефлексу явление – указал Э.А.Асратян [Симонов, 1987, с.169].

Незадолго до своей кончины он писал: «...родственные условному рефлексу явления: они могут быть нейрофизиологической основой условного рефлекса, но они же могут иметь место в структурах (аппарате) уже выработанных условных рефлексов» [Асратян, 1983, с.307]. Функционированию обратных связей Э.А.Асратян придавал решающее значение при анализе рефлекторных механизмов мотивированного поведения.

Далее автор отмечает, что внутренние (метаболизм) и внешние (боль, запах и т.д.) побуждающие безусловные стимулы активируют мотивационные структуры гипоталамуса (ГТ), который в свою очередь активирует гиппокамп (ГИП) и передние отделы новой коры (влияние гипоталамуса на миндалину выражено слабее). Благодаря гиппокампу, широкий круг стимулов усиливает доминантное состояние. Иными словами, гиппокамп участвует в формировании мотивационной доминанты [Павлыгина, 1985], в то время как выделение

доминирующей мотивации связано с деятельностью другой лимбической структуры – ядер миндалевидного комплекса. В случае совпадения внешних стимулов с действием подкрепляющих безусловных раздражителей гиппокамп оказывается первым местом встречи сочетаемых афферентаций. При сформированном поведенческом акте в результате совместной деятельности гиппокампа и фронтальной коры (ФК) отбираются не внешние стимулы или их энграммы, которые ранее сопровождалось удовлетворением данной потребности [Симонов, 1987, с.161].

При обсуждении доклада П.В.Симонова возникли интересные вопросы. Следует на них остановиться вкратце.

Можно ли считать, что в основе доминанты лежит высокая степень драйва? Отвечая на вопрос, П.В.Симонов подметил, что если под термином «драйва» иметь в виду актуализированную потребность, активное состояние соответствующих мозговых структур (например, голодное возбуждение), то самого факта подобной активации еще недостаточно. О доминанте мы вправе говорить только тогда, когда налицо все ее признаки, перечисленные А.А.Ухтомским, в том числе – способность суммации.

С драйвом мы имеем дело всегда, когда наблюдается целенаправленное поведение, а доминанта – сравнительно редкое, экстраординарное явление. Можно ли придавать ему, столь важное значение в организации поведения? Автор, отвечая на вопрос, отметил, что скорее можно считать редким явлением тот случай, когда одно и то же действие одновременно ведет к удовлетворению нескольких потребностей. Гораздо чаще мы встречаемся с конкуренцией мотиваций, из которых только одна должна стать доминирующей, чтобы определить тот вектор поведения, о котором говорил Ухтомский.

Далее возник вопрос. Означает ли сказанное, что доминирующая мотивация обладает всеми характерными чертами нейрофизиологической доминанты? Ответ был таким. Думаю, что нет. Говоря о доминирующей мотивации, мы подчеркиваем только ее положение среди других сосуществующих мотиваций. Для того чтобы доминантной в нейрофизиологическом смысле, доминирующая потребность должна приобрести способность суммировать самые разнообразные внешние стимулы, откликаться на них специфической для данной потребности реакцией. В этих процессах, по-видимому, участвуют разные структуры: для явлений суммации существенно важен гиппокамп, а выделение доминирующей мотивации происходит с участием ядер миндалевидного комплекса.

Вы в известном смысле противопоставляете доминанту и условный рефлекс. Означает ли это, что доминанта носит не рефлекторный характер? Ответ: с того момента, как сдвиги метаболизма воздействуют на периферические и центральные чувствительные нервные образования, голодное возбуждение становится рефлексом – побуждающим безусловным рефлексом. Этот рефлекс принципиально отличен от подкрепляющего безусловного рефлекса, возникающего при поступлении в ротовую полость. Первый рефлекс может приобрести черты доминанты, второй рефлекс снимает доминантное состояние, устраняет его. Но и в том, и в другом случае мы остаемся в системе понятий рефлекторной теории, где активное и реактивное, порождающее и отражающее связаны неразрывным диалектическим единством.

Следует отметить, что во время дискуссии возник интересный вопрос. Какова судьба доминанты после формирования условного рефлекса? В ответ П.В.Симонов сказал, что доминанта оставляет «родимое пятно» в структуре упроченного условного рефлекса в виде

активирующей обратной условной связи. При возникновении неопределенности, при росте эмоционального напряжения наблюдается феномен второй генерализации – своеобразный возврат от тонко специализированного условного рефлекса к доминантному состоянию.

Следует отметить, что во время дискуссии возник интересный вопрос. Можно ли сказать, что доминанта преимущественно связана с функциями подкорковых образований, а для условного рефлекса решающее значение имеет новая кора?

В ответ автор сказал, что я придерживаюсь представлений Э.А.Асратяна о том, что любой безусловный рефлекс имеет свое корковое представительство, т.е. является системным корково-подкорковым образованием. Вместе с тем имеется множество экспериментальных данных, свидетельствующих о том, что роль подкорковых структур, особенно велика именно на ранних стадиях формирования условного рефлекса, на стадии генерализации, обладающей, как это показала Р.А.Павлыгина, чертами доминанты. По мере специализации условного рефлекса возрастает значение новой коры [Симонов, 1987, с.169].

П.В.Симонов [1981] отмечает, что если процесс упрощения условного рефлекса сопровождается уменьшением эмоционального напряжения и одновременно переходом от доминантного (генерализованного) реагирования к строго избирательным реакциям на условный сигнал, то возникновение эмоций ведет к вторичной генерализации. «Чем сильнее становится потребность, пишет Ж.Нюттен [Нюттен, 1975], тем не менее, специфичен объект, вызывающий соответствующую реакцию». При этом усилении потребность скорее повышает реактивность к внешним стимулам, чем просто усиливает двигательное беспокойство. В информационно обедненной среде двигательная активность голодных крыс возрастала всего на 10%, в то время как в обычных условиях она увеличивалась в четыре раза [Хайнд, 1975, с.279]. Нарастание эмоционального напряжения, с одной стороны, расширяет диапазон извлекаемых из памяти энграмм, а с другой стороны, снижает критерии «принятие решения» при сопоставлении этих энграмм с начальными стимулами. Так голодный человек начинает воспринимать неопределенные стимулы в качестве ассоциирующихся с пищей [Mc.Clelland, 1948]. Большинство исследователей в области нейробиологии относят к эмоциям такие физиологические состояния, которые возникают в ответ на внутренние и/или внешние раздражители и сопровождаются появлением субъективных переживаний: удовольствие или неудовольствие, интерес/поиск, удовлетворение, печаль, злость, тревога/страх, отвращение (аверсия), радость, удивление, презрение, смущение, чувство вины. Этот список может быть значительно расширен. Особо выделяют устойчивое эмоциональное состояние – настроение, во многом определяющее поведение особи, и конфликтные эмоциональные состояния – аффект, эмоциональный стресс и фрустрации [Davidson, 2004; Clore, 2007].

В настоящее время не существует общепринятой теории эмоций [Panksepp, 2005; Barret, Lindquist, et.al., 2007; Barret, 2006; Izard, 2007]. По определению признанного специалиста в области нейрофизиологии эмоций, автора потребностно-информационного подхода к их изучению, П.В.Симонова [1987], эмоции представляют собой отражение мозгом человека и животных какой-либо актуальной потребности и вероятности ее удовлетворения, которого мозг оценивает на основе ранее приобретенного опыта.

По нейрофизиологическим механизмам потребность трансформируется в мотивацию, побуждающую организм к действию для удовлетворения возникшей потребности. Анатомическим субстратом биологических потребностей считают нервные центры гипоталамуса (мотивационные центры) [Судаков, 2004]. В организации

мотивированного целенаправленного поведения участвуют структуры направленного поведения, структуры лимбической системы (прозрачная перегородка, гиппокамп, парагиппокампальная, зубчатая и поясная извилины, миндалина, мамиллярное тело и др.), неокортекс (префронтальная и орбитальная кора) и ряд эмоциональных структур (теgmentальная область, прилежащее ядро и др.), которые наряду с названными вовлечены в оценку достигнутого результата [Reynolds, Berridge, 2008].

Экспериментально показано, что тип ответа на нейтральный слайд в ряду эмоциональных (изменение частоты сердцебиений и плетизмограммы головы) зависит от степени тревожности субъекта. Чем сильнее тревога, тем чаще субъект отвечает на нейтральный слайд как на аверсивания, мы считаем активирование и усиление функционального значения обратных условных связей. В опытах на собаках оборонительное возбуждение животного ведет к нарастанию межсигнальных реакций и объективных проявлений обратных связей в системе двигательных оборонительных условных рефлексов [Иоффе, Самойлов, 1972, с.466].

Совершенно очевидно, что предположительное доминантное реагирование целесообразно только в условиях прагматической неопределенности. При устранении этой неопределенности субъект может превратиться в «пуганную ворону, которая и куста боится». Вот почему эволюция сформировала механизм зависимости эмоционального напряжения и характерного для него типа реагирования от размеров дефицита прагматической информации, механизм элиминирования отрицательных эмоций по мере ликвидации информационного дефицита. Подчеркнем, что эмоция сама по себе не несет информации об окружающем мире, недостающая информация пополняется путем поискового поведения, совершенствования навыков. Компенсаторное значение эмоций заключается в их замещающей роли.

Что касается положительных эмоций, то их компенсаторная функция реализуется через влияние на потребность, инициирующую поведение. В трудной ситуации с низкой вероятностью достижения цели даже небольшой успех (возрастание вероятности) порождает положительную эмоцию воодушевления, которая усиливает потребность достижения цели согласно правилу $P=\Delta$ (И_н-И_с), вытекающему из формулы эмоций.

В иных ситуациях положительные эмоции побуждают живые существа нарушать достигнутое «уравновешивание с окружающей средой». Стремясь к повторному переживанию положительных эмоций, живые системы вынуждены активно искать неудовлетворенные потребности и ситуацию неопределенности, где полученная информация могла бы превысить ранее имевшийся прогноз. Тем самым положительные эмоции компенсируют недостаток неудовлетворенных потребностей и прагматической неопределенности, способных привести к застою, деградации, остановке процесса самодвижения и саморазвития [Симонов, 1981, с.39].

Исходя из предложенного понимания эмоций и мотиваций, практически невозможно говорить об эмоциях, исключая их мотивационные составляющие.

Организация эмоционально-мотивационного поведения (ЭМП) предполагает взаимодействие трех основных регуляторных систем организма: нервной, эндокринной и иммунной [Акмаев, Гринкевич, 2001]. В деятельности каждой из них важную роль играют пептидергические механизмы, которые можно рассматривать как связующее звено в согласованной работе этих систем. Существуют многочисленные свидетельства взаимовлияния пептидергических, моноаминергических систем и систем

провоспалительных цитокинов в регуляции эмоционально-мотивационной сферы [Frank, Barattaetal, 2007; Karl, Lin, 2004].

Следует отметить, что наряду с чисто психологическими теориями существует ряд известных теорий эмоций, имеющих «нейробиологическую» основу и направленность. Для них свойственно интерпретировать механизм эмоций с позиции известных физиологических процессов, т.е., накладывать эмоции на «физиологическую канву» и рассматривать их как результат развития определенных физиологических механизмов. При таком подходе специфические особенности дифференцированных эмоциональных переживаний отступают на второй план. На первый план выдвигаются общебиологическая адаптивная роль эмоций и их глубокие филогенетические корни. Большинство физиологов и биологов-исследователей функции мозга, начиная с И.П.Павлова, исходя из этого, что осуществление сложнейших безусловных рефлексов сопровождается субъективным эмоциональным переживанием, П.С.Купалов [1963] рассматривал «переживаемость» нервного процесса как его принципиально новое внутреннее свойство. П.В.Симонов [1987] начинает свою книгу «Мотивированный мозг» с главы – с этих слов: «Сложнейшие безусловные рефлексы высших животных – филогенетическая предыстория потребности человека», понимая под потребностями основу, движущую силу, побуждение и цель человеческого поведения, т.е. субъективно отраженные и эмоционально окрашенные нужды человека, и тем самым увязывая эти рефлексы с субъективными переживаниями. Такое отношение к происхождению эмоций дает этим теориям черты естественнонаучной особенности. Приведем некоторые наиболее известные из них.

В современной литературе широкую известность получила «активационная теория» эмоций Линдсли [Lindsley, 1951, 1957]. Фактором, запускающим эмоции, согласно Линдсли, является эмоциогенный стимул (либо внешний условный, либо внутренний безусловный). Такие стимулы возбуждают импульсы, активирующие ствол мозга, который в свою очередь посылает импульсы к гипоталамусу и коре.

Согласно теории [Delgado, 1964; Вальдман, 1971 «фрагментарной организации эмоционального поведения», каждое поведение складывается из серии моторных и вегетативных фрагментов, организованных определенным образом во времени и пространстве, и имеющих свои центральные структуры управления.

В зависимости от того, какая структура подвергается стимуляции, может быть получен либо изолированный фрагмент поведения без цели и связи с окружающей ситуацией, либо хорошо организованный и целенаправленный акт, адаптированный к окружающим условиям. Поскольку в осуществлении любой поведенческой реакции участвуют нервные структуры, расположенные на разных уровнях мозга, возможно воспроизводить те или иные реакции посредством активации отдельных звеньев регуляции эмоционального переживания и субстраты эмоционального выражения [Lindsley, 1951; Delgado, 1964].

Значительным шагом в нейробиологической трактовке эмоций, несомненно, явилась биологическая теория эмоций П.К.Анохина [1964]. Согласно этой теории, эмоции представляют собой физиологические состояния организма, имеющие ярко выраженную субъективную окраску и охватывающие все виды чувств и переживаний человека – от глубоко травмирующих страданий до высоких форм радости и социального жизнеощущения» [Анохин, 1964, с.339]. В основе генеза эмоций лежат потребности организма, возникновение которых приводит к появлению отрицательных эмоций, а

удовлетворение – положительных. В терминах теории функциональных систем механизм возникновения эмоций – это рассогласованность акцептора действия (афферентной модели ожидаемого результата) с реальной афферентацией в ходе приспособительного акта. В приспособительной деятельности организма эмоциям принадлежит роль своеобразного «локатора» поведенческой деятельности. «Производя почти моментальную интеграцию... всех функций организма, эмоции сами по себе и в первую очередь могут быть абсолютным сигналом полезного или вредного воздействия на организм, часто даже раньше, чем определены локализация воздействия и конкретный механизм ответной реакции организма».

Наиболее разработанной на сегодняшний день представляется потребностно-информационная теория эмоций П.В.Симонова [1970, 1975, 1981, 1987]. Согласно этой теории, «Эмочия есть отражение мозгом человека и высших животных какой-либо актуальной потребности (ее качество и величины) и вероятности (возможности) ее удовлетворения, которую субъект непроизвольно оценивает на основе врожденного и ранее приобретенного индивидуального опыта» [Симонов, 1987, с.63]. Алгоритм возникновения эмоций, по Симонову, описывается в виде специальной структурной формулы. С позиций информационной теории наиболее фундаментальной классификацией эмоций является деление их на положительные и отрицательные. Ситуация избытка прагматической информации по сравнению с прогнозируемой или возрастание вероятности удовлетворения актуальной потребности порождает положительные эмоциональные состояния, дефицит информации или падение вероятности достижения цели – отрицательные. В обеспечение эмоционального поведения ведущую роль играет единый интегративный комплекс из четырех структур: гипоталамус – миндалина – гиппокамп – передние и височные отделы неокортекса [Вартанян, Петров, 1989].

Автор далее отмечает, что, хотя потребностно-информационная теория является наиболее развитой и обоснованной среди теорий нейробиологической и в то же время психологической направленности и находит подтверждение в ряде прикладных исследований, тем не менее, следует отметить, что некоторые эмоции, связанные с биологической потребностью, возникают вне зависимости от вероятности достижения цели и являются как бы безусловными или фатальными. Строго говоря, они соответствуют только первой половине определения эмоций, даваемого П.В.Симоновым, и являются отражением потребности организма, субъективным эквивалентом нарушения сбалансированного состояния гомеостатических аппаратов мозга.

Далее автор отмечает, что в филогенезе первичные эмоции, по-видимому, возникали на базе нервных клеток, выполняющих функции центральных гомеостатов, оценивающих различные биологические потребности организма и степень их удовлетворения тех нервных клеток, которые определяли «уровень пищевой возбудимости» и возбудимости других сложных безусловных рефлексов и создавали специфические состояния в центральной нервной системе, получившие в специальной литературе название драйвов. При удовлетворении потребности они «сообщали» об этом мозгу, в первую очередь центрам «своего» безусловного рефлекса, что приводило к элиминации драйва. Другими словами, эти клетки гомеостата и возникающие на их основе субстраты первичных, базальных эмоций были «жестко» включены, «вставлены» в архитектуру той или иной безусловнорефлекторной программы. Это в значительной мере сохранилось и у высших позвоночных, в том числе и используемых в лабораторных экспериментах с

самостимуляцией. Поэтому исследователи постоянно сталкиваются с фактами «специфичности» зон самостимуляции, т.е. с тем, что самораздражение этих зон, обладая подкрепляющим эффектом, одновременно может индуцировать фрагменты специфического безусловнорефлекторного поведения или этот эффект может зависеть от уровня возбудимости специфических центров голода, жажды, полового поведения и т.д.

Деление эмоций на базальные (первичные), функционально неразрывно слитые со специализированными безусловнорефлекторными реакциями, и вторичные, поливалентные в отношении множественных потребностей организма, являющиеся результатом деятельности особого отражательно-оценочного мозга, в нейрофизиологическом плане, подразумевает их определенную морфофункциональную обособленность. Правильность этого положения, в какой мере может быть подтверждена соответствующими экспериментальными фактами [Вартанян, Петров, 1989].

В экспериментах Н.Г.Михайловой и К.Ю.Саркисовой [1997] использовался метод градуального нарастания интенсивности стимулирующего тока при раздражении различных точек гипоталамуса у крыс. Было установлено, что слабое раздражение вызывает генерализованную поисковую активность без обращения к находящимся в камере целевым объектам – пище, воде, особям другого пола и т.д. Только при усилении интенсивности раздражения эти внешние стимулы становятся специфически эффективными: животные начинают иногда пить, грызть и т.д. При дальнейшем усилении силы тока возникает реакция самостимуляции. Авторы полагают, что слабое электрическое раздражение активирует систему нервных элементов, представляющих субстрат какой-либо потребности. При возрастании силы тока активируются те структуры, которые хранят энграммы внешних объектов, способных удовлетворить потребность, т.е. формируется мотивационное поведение. Дальнейшее возрастание силы тока приводит к активации структур эмоционально положительного подкрепления. По мнению авторов, это свидетельствует о том, что система структур, необходимых и достаточных для активации потребности, более проста, содержит в себе меньше элементов, чем система, обеспечивающая целенаправленное мотивирование животного. Еще более сложной и разветвленной является система положительных эмоций, требующая для своей активации дальнейшего нарастания интенсивности раздражающего тока [Михайлова, Саркисова, 1977, с.1020].

Приведенные эксперименты говорят о том, что в гипоталамусе, несомненно, локализируются «центры» ответственные за субъективные эмоциональные восприятия ряда потребностей организма, участвующих в индукции соответствующих безусловнорефлекторных программ, успешная реализация которых приводит к удовлетворению этих потребностей. Другими словами, ряд базальных эмоций, имеющих отношение к возникновению и утолению голода, жажды, половой потребности, связан с гипоталамическими структурами [Вартанян, Петров, 1989, с.20].

Здесь есть необходимость вернуться к определению эмоций П.В.Симонова как отражению мозгом человека и животных какой-либо актуальной потребности организма и вероятности ее удовлетворения, которую субъект произвольно оценивает на основе генетического и ранее приобретенного индивидуального опыта [Симонов, 1970, 1975, 1981, 1987]. В контексте данного определения первичные или базальные эмоции – это такая форма субъективного отражения, когда вероятность удовлетворения потребности оценивается только на основе генетического опыта организма. Определенная

конфигурация крыльев летящей хищной птицы и неизбежно будет вызывать состояние типа «тревоги», «страх» как у неопытного зайчонка, так и у старого зайца. В данном случае «страх» отражает высокую вероятность гибели зайца при встрече с хищником и гарантом правильности такой оценки выступает вся эволюционная история вида, вследствие чего данная программа эмоционального реагирования закреплена генетически и у отдельного индивидуума воспроизводится как безусловно-рефлекторная реакция. В силу этого первичная эмоциональная реакция «безвероятностна» в том смысле, что для своей реализации она не требует особой оценки организмом внутренних потребностей и текущей афферентации, соотнесенных с сугубо индивидуальным опытом, и соответственно специализированных нервных аппаратов; она всегда возникает у представителя данного вида в ответ на определенный внешний раздражитель с вероятностью, равной единице. Вторичные эмоции – это такая форма отражения, когда вероятность удовлетворения потребности производится на основе преимущественно приобретенного, индивидуального опыта. В данном случае эмоциональное реагирование носит индивидуальный характер и эмоции начинают выступать в виде своеобразной «валюты мозга», «универсальной меры ценности» особи [Симонов, 1981]. В нейрофизиологическом плане такой способ интеграции внутреннего состояния, прошлого опыта и текущей афферентации предполагает существование нервного механизма поливалентного в отношении множественных потребностей организма, т.е. неспецифического по своей природе. Именно благодаря этому механизму и его неспецифичности, поливалентности достигается истинная индивидуальность реагирования, когда определенный внешний раздражитель соотносительно с актуальной потребностью оценивается особью как – «приятный», «хороший», а ее сородич, имеющий отличный индивидуальный опыт, квалифицирует данный раздражитель как «неприятный», «плохой» [Вартанян, Петров, 1989, с.27]. Автор далее отмечает, что есть необходимость остановиться на условнорефлекторной теории: принцип подкрепления и эмоции (Г.А.). В современной литературе термин «подкрепление» используется как обычно в двух смысловых значениях. Под подкреплением понимается, во-первых, способность биологически важных внешних воздействий приводить к удовлетворению потребностей организма и прекращать связанное с ними целенаправленное поведение, во-вторых, свойство этих раздражителей, при их сочетании с индифферентными, придавать последним новое, ранее им несвойственное сигнальное значение. Вторая содержательная сторона термина приобретает особое значение при изучении адаптивных перестроек поведения, его пластичности, в силу чего представление о подкреплении занимает центральное место в павловском учении о высшей нервной деятельности, и в теориях обучения.

Подкрепление – это внешнее раздражение, запускающее безусловный рефлекс, который в своем нейрофизиологическом содержании является внутримозговым механизмом подкрепления [Вартанян, Петров, 1989, с.103]. Автор далее отмечает, что возбуждение дуги безусловного рефлекса и реализация безусловной реакции – суть подкрепления условной связи, высказывалось впоследствии в той или иной форме многими исследователями. Так, Гликман и Шифф [Glinman, Schiff, 1967] выдвинули гипотезу, которую они называли биологической теорией подкрепления. Согласно этой гипотезе, специфическое поведение генерируется посредством воздействия гипоталамических, сенсорных и кортикальных систем на предшествующие эффекторные пути. При этом «двигательное облегчение» во время удовлетворения потребности само по себе является

подкреплением независимо от того, вызвано оно естественными сигналами или раздражением мозга. Таким образом, сам факт реализации «предшествующей» деятельности или, используя павловскую терминологию, возбуждение эффекторной части дуги безусловного рефлекса, выступает как фактор подкрепления. С позиций современных представлений, точнее говорить, очевидно, об обратной афферентации от эффекторов, реализующих безусловный рефлекс. То обстоятельство, что осуществление двигательной реакции само по себе может выступать в качестве подкрепления, подчеркивалось и другими авторами [Хананашвили, 1972].

П.К.Анохин [1968] особое значение в механизмах подкрепления отводил ее афферентной составляющей. Он подчеркивал, что «подкрепляющий фактор» в павловском смысле – «это фактор, который вносит в непрерывную последовательность индифферентных событий событие, жизненно важное для организма. Исследования самого последнего времени показали, что этот «подкрепляющий фактор» даже в химическом отношении вносит нечто новое, радикальное в жизнь нервной клетки. Он в каком деле химическим подкрепляет все то, что разыгрывалось на других синапсах» [1968, с.7-8]. По П.К.Анохину, следует различать подкрепление истинное и афферентное. Подистинным – понимается «использование принятого вещества в тканевом обмене, ибо здесь производится окончательная апробация приемлемости или неприемлемости данного вещества для жизненного процесса» [1968, с.46].

Афферентное подкрепление – это максимально достоверный сигнал о будущем участии вещества в тканевом обмене, это внешнее воздействие на рецепторные аппараты, которое неминуемо (безусловно) повлечет за собой цепь взаимосвязанных событий на организм на биохимическом уровне, которые в конечном итоге приведут к истинному подкреплению, удовлетворению определенной потребности организма. Достоверность связи раздражения, попавшего на рецепторы, с будущими изменениями метаболических процессов гарантируется эволюцией живых организмов.

Известно, что в процессе эволюционного развития животного мира отчетливо прослеживается тенденция усложнения, усовершенствования механизмов условного рефлекса и всевозрастающая роль условно-рефлекторной деятельности в репертуаре поведенческих адаптаций [Серебровский, 1930, Орбели, 1949; Мантейфель, и др., 1980]. Характеризуя развитие условно-рефлекторной деятельности в филогенезе, Л.Г.Воронин [1977, с.111], выделял три последовательных этапа. На первом, сравнительно примитивном, формируются нестойкие временные связи. На втором – стабильные, воспроизводящие условные рефлексы. Наконец, третий этап – «третий уровень анализа и синтеза – основа формирования сложных систем временных связей. Это уровень высшей интеграции начальных и следовых временных связей, т.е. связей, хранящихся в памяти, их регулирования и саморегулирования».

Рассматривая вопрос о том, как формировалась в эволюции высшая нервная деятельность, и совершенствовались ее механизмы, различные авторы акцентируют внимание на отдельных его аспектах. Так, в сравнительно-физиологическом аспекте исследуются формирование анализаторных систем и аналитико-синтетической функции мозга в способности морфофункциональной организации замыкательной функции, роль механизмов внешнего и внутреннего торможения, характеристики возбудительных и тормозных процессов в филогенетическом ряду и ряд других механизмов высшей нервной деятельности. Вместе с тем из сферы анализа обычно упускается важнейший аспект

эволюции высшей нервной деятельности – особенности организации механизмов подкрепления условной реакции и их развитие на разных этапах филогенеза [Вартанян, Петров, 1983, с.119].

Автор далее отмечает, что если рассматривать вопрос об эволюционном становлении функции подкрепления в ее неотторжимой связи с условным рефлексом то, очевидно, анализ следует начинать с тех ступеней эволюционного развития, когда у живых организмов условный рефлекс впервые обнаруживался. Как уже указывалось, он выявляется вполне отчетливо у беспозвоночных животных, хотя развитие и усложнение поведения представителей этого типа шло в основном за счет совершенствования врожденного компонента поведения [Воронин, 1977]. Это означает, что в ЦНС формировались все новые специализированные «чувствительные» и «двигательные» центры, жестко связанные с соответствующими центрами акцепторами потребностей (и их удовлетворения), а через их посредство – между собой. Этот процесс шел через количественное возрастание числа нервных элементов и их связей. Однако, нарастание форм безусловного реагирования и лежащих в их основе врожденных нервных программ не могло развиваться беспредельно и обеспечивает адекватное приспособление к сложным и разнообразным внешним средам.

Изменяющаяся и все усложняющаяся внешняя среда создала условия, когда выживаемость популяции возрастала, тогда некоторые сигналы извне, приходившие в центральное представительство, какой-либо, безусловно рефлекторной программы, могли быть переадресованы на эффекторные центры другой программы. Иными словами, на определенном этапе эволюции появился новый критерий выживаемости: наиболее адаптивной оказалась особь, центральные генетические программы которой имели определенные степени свободы, дающие возможность возникновения в некоторых ситуациях временных функциональных связей «чувствительных» центров безусловного рефлекса «А» с «эффекторными» центрами рефлекса «Б». Подобная связь приобретала биологический смысл, когда приводила к активации центров, сигнализирующих об удовлетворении специфической потребности, обычно обслуживаемой эффекторами рефлекса «Б». Такая ситуация возникала только тогда, когда одновременно (или почти одновременно) с активацией рецепторов рефлекса «А» возбуждались рецепторы рефлекса «Б». Таким образом, в данном случае новая (условная) функциональная связь к центрам-акцепторам потребностей [Воронин, 1977, с.128].

В дальнейшем развитие ЦНС в ходе естественного отбора привело к появлению качественно нового механизма интеграции и сопоставления информации о внешней и внутренней среде, способного непрерывно оценивать полезность или вредность сложившейся ситуации для организма. Этот нервный механизм приобрел принципиально новое «внутреннее» свойство – способность переживать, субъективизировать свои состояния, что создало реальное активное отношение организма к внешней среде. Можно думать, что именно так у животных возникли эмоции – субъективно переживаемый нервный процесс, который сделал их одновременно универсальным внутримозговым механизмом подкрепления, объективно функционирующим в сложных процессах условнорефлекторной деятельности [Вартанян, Петров, 1983]. Далее авторы отмечают, что возникновение эмоционального механизма подкрепления имело огромное значение для последующей прогрессивной эволюции животного мира, так как он обеспечивал доселе невиданную адаптивность располагающих им видов. Действительно, если в

«доэмоциональный» период ценность возникающего изменения в нервной системе определялась выживаемостью особи, то с появлением механизма эмоциональной оценки собственного поведения каждая особь получила возможность адаптироваться в течение индивидуальной жизни и лучше выживали те особи, популяции и виды, диапазон адаптации которых был шире и которые благодаря этому были более независимы от окружающей среды. Это означает, что популяционные линии, обладающие наибольшей адаптивностью, стали развиваться исключительно быстро, так как теперь естественный отбор совершался относительно именно этого признака, что привело к интенсивному прогрессивному развитию тех филогенетических линий, которые располагали этим механизмом подкрепления эмоциональной природы, появился в ходе эволюции впервые.

Механизмы оценки внутреннего состояния и выбора программы поведения, отвечающих этому состоянию и окружающей обстановке, представляют собой особую проблему, анализ которой ведет к постановке вопроса о формах психических процессов. В литературе нередко термин «психическое» понимается очень широко, когда к категории «элементарное психическое» относят простейшие процессы сенсорного восприятия объектов внешней среды, имеющие место у животных с весьма примитивной нервной системой [Леонтьев, 1972; Фабри, 1976]. Чтобы сохранить и подчеркнуть качественные особенности категории «психическое», представляется целесообразным употреблять термин «психическое» по отношению к тем живым организмам, у которых в процессе эволюции центральной нервной системы из простой раздражимости возникло новое свойство – «переживаемость». Тогда можно сказать, что эмоциональные процессы – это то физиологическое и одновременно психическое в структуре условного рефлекса, на основе чего рождается субъективное и обеспечивается зарождение важнейших черт идеального в виде частичного содержания материального мира в индивидуально-субъективной форме. Другой важной стороной проблемы «условный рефлекс и сознание» является выяснение того, как сравнительно простая временная связь, возникшая уже на ранних этапах эволюции нервной системы, становится нейродинамической основой, обеспечивающей интроспективную репрезентированность образов и явлений реального мира в виде текущего настоящего, пережитого прошлого и прогнозируемого будущего [Вартанян, Петров, 1989, с.125].

Далее автор отмечает, что среди современных исследователей довольно широко распространено мнение, что первоначальной основой психонервной памяти человека является функциональная (временная) связь, возникшая между нервными клетками и ассоциирующая их в центральное звено условно-рефлекторной реакции. Как правило, в естественной обстановке условным сигналом является не одномодальный простой раздражитель, а комплекс сложных внешних воздействий. В результате их аналитической обработки в верхних этажах ЦНС формируется сложный нервный процесс, представляющий собой нейродинамический эквивалент чувственного образа. Если появление чувственного образа сопровождается событиями, значимыми для организма по оценке аппарата эмоций, то нейродинамическая архитектура этого процесса (носителя образца) фиксируется в ЦНС с помощью специальных нейрохимических механизмов. Возникновение нового «кружева» возбуждения (нейродинамическая архитектура нового образа) не предполагает возникновение новых морфофункциональных связей между нервными клетками; она может реализоваться на базе предсуществующих, но ранее не актуализировавшихся синаптических контактах. Подкрепляющие воздействия из

эмотивной сферы способствуют переводу этого нейродинамического процесса в неактивную латентную форму, химически кодируя его в соответствующих нейронных цепях. При этом может фиксироваться не только нейродинамический эквивалент образа, но и его значимость для организма, т.е. связь с субъективным эмоциональным состоянием, возникающая при встрече с объектом («эмоциональная память»).

В такой химической латентной форме образ может сохраняться достаточно долго и «оживать» в тот момент, когда соответствующий условный раздражитель начинает переводить его в нейродинамическую деятельную форму. Извлечение энграммы, по-видимому, возможно также и при воздействии специфических стимулов из внутренней среды (возникновение потребности), благодаря чему делается возможным целенаправленное поисковое поведение («опредмеченная потребность»), по П.В.Симонову [1981]. Однако в том и другом случаях извлечение энграмм обслуживает, так сказать, сиюминутные потребности и происходит в связи с особенностями данной конкретной ситуации. Другими словами, нейродинамический эквивалент реального предмета или явления актуализируется как текущее настоящее. Важнейшей же чертой сознания является возможность оперировать образами реального мира, не включенными в настоящий момент в сферу непосредственных чувственных восприятий организма и не связанными с удовлетворением текущих потребностей. Автор отмечает, что возрастающая роль памяти в организации адаптивного поведения и ее постоянное совершенствование вступает в противоречие с одним из ее собственных основных свойств – забыванием. Изначальный биологический смысл индивидуальной нервной памяти, проявляющейся в виде относительно простой условно-рефлекторной связи, состоял в том, чтобы фиксировать события, имеющие переходящее значение. Эти события могли повторяться лишь в течение ограниченного периода в жизни особи, и не было необходимости в том, чтобы такие связи оставались функциональными в течение всей жизни индивида. Стирание памятных следов обеспечивалось универсальным свойством угасания условно-рефлекторных реакций при неподкреплении, которое фактически тоже представляет собой подкрепление с обратным биологическим значением.

Однако, чем более важную роль в процессах адаптогенеза начинает выполнять индивидуальный опыт, тем более существенной оказывается потребность, как можно дольше сохранить следы предшествующих воздействий, упорядоченных в образы биологически значимых объектов, явлений и действий. Продолжительность жизни высших животных составляет многие годы и даже десятки лет, и сигнальные признаки биологически важных объектов и явлений, упорядоченные в образы и зафиксированные в энграммах долгосрочной памяти, целесообразно сохранить как можно дольше. Сохранение их облегчает репродукции энграммы из латентной в активную нейродинамическую форму. При отсутствии объекта – материального оригинала данного образа – репродукция может осуществляться на основе использования свойства аппарата эмоций извлекать следы памяти.

Автор считает, что первоначально репродукция следов происходила, по-видимому, только на стадии афферентного синтеза [Анохин, 1968]: та или иная потребность, опосредованная через аппарат эмоций, извлекала из памяти следы (чувственные образы) всех предметов, ранее имевших отношение к ее удовлетворению. Это являлось необходимым для «принятия решения» и формирования акцептора действия – афферентной

модели ожидаемого результата. Образно говоря, животное, испытывающее голод, вспоминало различные плоды, ранее им съеденные, деревья, на которых они росли и т.п.

Видимо, физиологический механизм, лежащий в основе репродукции энграмм образно-эмоциональной памяти, постепенно приобретает определенную автономность, с одной стороны, от нервных субстратов – акцепторов потребности, с другой – от механизмов оценки текущей афферентации. Целесообразность такой автономизации диктуется необходимостью самообновлять и тем самым сохранять следы важных событий, которые длительное время не актуализируются потребностями организма и внешними воздействиями. Возможность воспроизведения у животных субъективных образно-эмоциональных переживаний, не приуроченных к сиюминутным потребностям и внешней ситуации, получила косвенное экспериментальное подтверждение. Показано, что собаки в состоянии акрихинового «психоза» нападают и защищаются от несуществующего врага, «осматривают» несуществующие предметы, сопротивляются «в пустоте» [Гольденберг, 1961; Волков, Короленко, 1966].

Г.А.Вартанян, Е.С.Петров [1989] считают, что способность воспроизводить образно-эмоциональное переживание, не связанное с возникновением потребности и текущей афферентацией, знаменует собой важную веху в эволюции мозга. Она позволяет относительно свободно оперировать образами, рекомбинировать их и даже конструировать новые. Сравнительно свободное извлечение образов из памяти создает условия для установления причинно-следственной связи в реальной природе через субъективное переживание. Первоначально в основе возникновения такой связи, по-видимому, лежит возможность ассоциации нескольких последовательно возникающих образов на фоне эмоционального переживания определенного знака. По мере эволюции высших ассоциативных отделов мозга – лобных долей – создаются физиологические предпосылки для реализации нового принципа отражательной деятельности – разложения ряда образов на составные части и синтеза новых образов [Лурия, 1969]. Возможно, именно таким путем возникают превходящие в восприятие «воспоминания и представления познавательной фантазии» [Майер, 1981]. При этом возникает возможность моделирования не только тех образов и их причинно-следственных связей, которые уже имели место в прошлом, но и тех, которые могли бы быть в будущем. Такой способ образного «проигрывания» бывших и будущих ситуаций позволяет сосуществовать в мозгу в своего рода единстве и в противоположность двум категориям (или формам) моделирования воспринимаемого мира: модели прошедше-настоящего, или ставшего, и модели предстоящего. «Вторая непрерывным потоком протекает и преобразуется в первую» [Бернштейн, 1966, с.288]. При этом память начинает выступать не просто как след прошлого, а как аппарат связи времен в жизни мозга и организма, как «овеществление» детерминирующей, организующей роли фактора времени [Кругликов, 1987].

Таким образом, в условном рефлексе как «элементарном психическом и чисто физиологическом» явлении по мере эволюционного развития его основных механизмов вызывают зачатки будущих имманентных свойств сознания – субъективного и идеального. При этом собственно физиологическая временная связь выступает как предтеча идеального, а эмоциональный механизм подкрепления создает предпосылки для «личностной обращенности» [Дубровский, 1971] мозговых нейродинамических процессов, являющихся физиологической основой идеального.

Если подвести итог сказанному, то следует заключить, что такой принцип организации адаптивного поведения, когда «индифферентное» воздействие начинает вызывать ранее несвойственную ему реакцию, прослеживается у всех представителей животного мира, имеющих первую сигнальную систему. Этот принцип реагирования обеспечивается двумя кардинальными свойствами мозга: способностью пластически перестраивать связи в ЦНС и способностью отбирать и закреплять именно те связи, которые приводят к адаптивным перестройкам поведения. В этих механизмах важную роль играют химический состав пищи и степень его полноценности, дефицит белка и витаминов поэтому вызывают различные механизмы адаптивного поведения. Следует отметить, что переключение рефлекторных механизмов у животных можно считать элементами сознания, но этот механизм тесно связан с уровнем подкрепляемости метаболитами. Очевидно, базисные молекулярные процессы, обеспечивающие эти свойства у всех представителей животного мира, имеют одинаковую природу. Однако механизмы, обеспечивающие надмолекулярный и надклеточный уровни организации этих свойств у животных различных филогенетических уровней, скорее всего, различны. Развиваясь и совершенствуясь в рамках условнорефлекторного способа реагирования, эти механизмы становятся физиологическим фундаментом новых функций мозга, функций психического отражения, приводящих в конечном итоге к возникновению человеческого сознания.

Однако понимание условного рефлекса как универсального принципа адаптивного поведения не только не исключает, но и включает в себя представление о нем как простейшем элементе, «кирпичике», из которого строится архитектура психики животных, являющемся фундаментом сверхсложной архитектуры сознания человека. Это представление, вытекающее из развития физиологии высшей нервной деятельности, определяет высокую и непреходящую гносеологическую ценность учения И.П.Павлова об условном рефлексе [Вартанян, Петров, 1989].

Есть необходимость остановиться на теории эмоции Анохина о вероятностном прогнозировании целенаправленных биологических реакций организма. Эмоции – это субъективные реакции животных и человека на внутренние и внешние раздражения, проявляющиеся в виде условия и неудовольствия, страха, гнева, тоски, радости, грусти и т.п. [Батуев, 2005]. Биологи, особенно сторонники эволюционного подхода, постоянно интересовались этими проявлениями жизнедеятельности. Еще Ламарк Ж. [1937] упоминал о значении эмоций для высших животных. Ч.Дарвин [1872] существенно углубил представления о коммуникативном значении эмоций для разных биологических видов. В дальнейшем внимание исследователей сосредоточилось на нейрофизиологическом обеспечении эмоциональной деятельности. Интерес к анализу соответствующих информационных механизмов возродился в середине XX века, в частности, под влиянием работ И.П.Павлова и З.Фрейда, а также благодаря успехам кибернетики [Батуев, 1981; Хекхаузен, 2003]. В определенной степени этому способствовали и труды П.К.Анохина.

Биологическая теория эмоции разрабатывалась П.К.Анохиным одновременно с теорией функциональных систем (ТФС), постепенно трансформируясь в один из ее разделов [Анохин, 1949, с.3; 1978; 1980; Судаков, 1984; 1987, с.3; 2004]. Эмоциональные состояния рассматривались как закономерный итог естественного отбора адаптивных признаков, формирующихся в процессе эволюции. С этих позиций «вопрос сводится лишь к тому, в чем состоит биологическая и физиологическая полезность эмоций и эмоциональных ощущений в осуществлении жизненно важных функций организма»

[Анохин, 1978, с.332]. Подчеркивалось, что эмоции важны для мотивации поведенческих актов, «предвосхищения» их будущих последствий и оценки реально достигнутых результатов: их внешние проявления имеют коммуникативное значение. Кроме того, эмоции модулируют реализацию поведенческих актов, влияя на деятельность сердечно-сосудистой, эндокринной и других систем организма. Акцент на защитно-приспособительном эффекте облегчил анализ эмоции с позиций ТФС, традиционно рассматривавший полезный результат как системообразующий фактор [Анохин, 1975, 1978, 1980]. Фактически эмоциональные состояния трактовались как проявление деятельности определенной функциональной системы, формирующейся на относительно поздних этапах эволюции и облегчающей реализацию поведенческой активности.

А.Б.Салтыков [2005] отмечает, что К.В.Судаков подчеркнул взаимосвязь эмоций, потребностей и мотивации, сформировав одно из классических определений мотивации как эмоционально окрашенной потребности [Судаков, 1984]. По его мнению, мотивация создается ведущей потребностью и приобретает доминирующее значение в построении всех стадий системной организации поведенческого акта [Судаков, 1984, 2004]. Подобная трактовка способствовала развитию ТФС, повлияв на последующее выделение нескольких разновидностей системообразующего фактора (полезный результат, цель деятельности, мутации и др.) [Батуев, 1981, 1983, 2005; Крыжановский, 1997, 2002; Ломов, Сурков, 1980; Хитров, Салтыков, 2003]. Вместе с тем, до сих пор биологическая теория эмоции, будучи важным разделом ТФС, содержит ряд дискуссионных положений. Наиболее значение имеет неоднозначность трактовки роли вероятностного прогнозирования в формировании эмоций и поведения в целом, что затрагивает такие ключевые понятия, как мотивация, цель деятельности акцептора, результата и др. Автор отмечает, что в настоящей работе предпринята попытка интегрировать биологическую теорию эмоции П.К.Анохина и положение о вероятном прогнозировании [Салтыков, 2005].

Анализ биологического значения эмоций был осуществлен П.К.Анохиным на основе модели поведенческого акта [Анохин, 1949, 1975, 1978]. Эта классическая модель до сих пор широко используется [Судаков, 1999]. В ее рамках «системная центральная архитектура внутримозговой организации поведенческой деятельности» [Судаков, 1999] включает следующие компоненты (этапы): афферентный синтез; принятие решения (формирование цели); предвидение с помощью аппарата акцептора свойства будущего результата, удовлетворяющего доминирующую потребность; эфферентный синтез; наконец, постоянную оценку достигнутых результатов за счет сравнения обратной афферентации от параметров результатов с механизмами акцептора результата действия.Системообразующим фактором, упорядочивающим межкомпонентные взаимодействия, считается достижение приспособительного результата [Анохин, 1978, 1980].

По мнению П.К.Анохина [Анохин, 1949, 1978, 1980], положительные эмоции возникают в случае совпадения параметров достигнутого результата с прогнозом аппарата акцептора. При этом наблюдается закрепление динамического стереотипа, способствовавшего достижению необходимого результата (формирование соответствующей функциональной системы), в чем, по-видимому, и заключается основное биологическое значение положительных эмоций. Иными словами, положительные эмоции облегчают системообразующий эффект приспособительного результата. «Наоборот, несовпадение обратных афферентных посылок от неполноценных результатов с

акцептором действия ведет немедленно к беспокойству животных и человека и к поискам той новой комбинации эффекторных возбуждений, которые привели бы к формированию полноценного периферического акта и, следовательно, к полноценной эмоции удовлетворения» [Анохин, 1978, с.334]. Следовательно, решающая роль в формировании положительных и отрицательных эмоций отводится информационным аспектам поведенческой деятельности, направленной на удовлетворение соответствующей потребности [Салтыков, 2005, с.532].

Еще И.П.Павлов [2001] отмечал, что в процессе выработки даже простых рефлексов на животное воздействует множество случайных раздражителей (разнообразные звуки, перемещения экспериментатора, цвет его одежды и выражение лица, конвекционные движения воздуха, освещенность комнаты и др.): в модели поведенческого акта эти раздражители должны составлять часть «обстановочной афферентации». Откуда животное сразу после первого подкрепления способно узнать, что предшествовавший условный сигнал не был таким же случайным, как многие другие внешние и внутренние стимулы? В этом можно убедиться только на основе наблюдения хотя бы за несколькими сочетаниями условного и безусловного раздражителей и вероятностного по своей сути анализа [Салтыков, Голокнов, Хитров, 1996]. Напротив, незамедлительное формирование рефлекса на каждый даже случайный раздражитель, предшествовавший подкреплению, биологически нецелесообразно. Именно поэтому первые признаки обучения обычно появляются не ранее, чем через 4-5 сочетаний условного и безусловного раздражителей. Примерно с такой же скоростью рефлексы угасают [Салтыков, 2005, с.533]. При использовании биологически адекватных раздражителей указанная закономерность практически не зависит от уровня филогенетического развития: опыты проводили на дождевых червях, виноградных улитках, рыбах, пчелах, крысах, кошках, собаках и других животных, также человеку [Батуев, 2005].

А.С.Салтыков [2005] отмечает, что условно-рефлекторное обучение предполагает абстрагирование от возможных случайных раздражителей и использование вероятностного по своей сути анализа; его простейшая реализация у «низших» животных, по-видимому, обеспечивается постепенными изменениями дендритных потенциалов диффузной сети нейронов [Никколс, Мартин, Валлас, Фукс, 2003]. Поэтому процесс формирования даже простых условных рефлексов является более или менее «инерционным». Это позволяет индивидууму анализировать сразу несколько сочетаний условного и безусловного раздражителей, что необходимо для исключения случайных сигналов. Вместе с тем, как уже указывалось, игнорирование вероятностных оценок предполагает глубину анализа всего в один шаг (поведенческий акт) и, следовательно, незамедлительный характер формирования (угасания) любого рефлекса. Это затрудняет использование классической модели поведенческого акта для объяснения даже простых вариантов условно-рефлекторной деятельности, а также сопутствующих эмоциональных состояний [Салтыков, 2005].

Вероятностное безразличие демонстрируют даже высшие животные и человек с так называемым лобным синдромом, т.е. после экстирпации или повреждения лобных долей коры головного мозга [Лурия, 1969]. Однако, адаптивное поведение резко облегчается, если индивидуум способен отказаться от жесткой однозначности своих прогнозов и использует вероятностные оценки. В отличие от рыб, некоторые птицы, особенно, вороновые, способны к предпочтительному выбору, альтернативе с большими вероятными характеристиками [Лоренц, 1994], что является эволюционно выигрышным. Еще более

развитый уровень реагирования наблюдается у высших млекопитающих и, особенно, человека, характеризуясь устойчивым выбором наиболее подкрепляемого (стратегия максимизации выигрыша).

Таким образом, биологическая теория эмоций основывается на анализе преимущественно информационных механизмов поведенческой деятельности. Для этого используется модель поведенческого акта, разработанная Анохиным [Анохин, 1975, 1978, 1980]. Однако эта классическая ТФС модель ограничивает изучение эмоций рамками врожденных и приобретенных в течение жизни устойчивых (автоматически реализуемых) форм деятельности, а также процессом выработки некоторых простых условных рефлексов. Указанные варианты обычно воспроизводятся даже у «низкоорганизованных» животных (червей, моллюсков, рыб и др.), и, по-видимому, не предполагают существенного значения эмоций. Напротив, анализ более сложных и «эмоциогенных» видов деятельности, свойственных преимущественно высшим животным и человеку, оказывается затруднительным [Салтыков, 2005].

Еще И.П.Павлов и З.Фрейд отмечали наличие выраженных эмоций при конфликтных влечениях [Павлова, 2001; Фрейд А., Фрейд З., 1997], т.е. по существу, в ситуациях неопределенности, когда объективная потребность в вероятностных оценках максимальна. Дальнейшие исследования подтвердили, что эмоция формируется на основе не только физиологического возбуждения, но и когнитивной (в том числе и вероятностной) оценки ситуации, вызвавшей это возбуждение [Симонов, 1975, 1987]. Если какой-либо стимул или ситуация воздействуют на индивидуума, то у него возникает необходимость оценить биологическую значимость соответствующего сенсорного возбуждения, т.е. вызвавшей его ситуации. При этом тип и качество испытываемой эмоции зависят не столько от ощущения, возникающего при физиологическом возбуждении, сколько от того, как индивидуум оценивает ситуацию. Поэтому одно и то же возбуждение часто вызывает совершенно разные эмоции в зависимости от трактовки ситуации [Изард, 1989].

В настоящее время связь эмоций, вероятностного прогнозирования и поведенческой деятельности наиболее глубоко представлена в потребностно-информационной теории П.В.Симонова [1975, 1987]. Согласно этой теории, эмоция является отражением мозгом интенсивности актуальной потребности и вероятности (возможности) ее удовлетворения, которую индивидуум обычно неосознанно оценивает на основе врожденного и приобретенного опыта. Возможность удовлетворения потребности определяется аппаратом вероятного прогнозирования, интегрально учитывающим специфику взаимодействия со средой в процессе целенаправленной деятельности. Положительные эмоции обычно возникают при увеличении вероятности достижения цели, а отрицательные – в случаях ее уменьшения или изначально низких значений (дефицит прагматической информации). При этом доминирующий фактор поведения всегда направлен на увеличение вероятности удовлетворения потребности.

А.Б.Салтыков [2005] проанализировав основные положения биологической теории эмоций, разработанной П.К.Анохиным, отмечает, что поведение человека и животных обычно реализуется в условиях дефицита или противоречивого характера используемой информации, что способствует формированию субъективной неопределенности. Это состояние может наблюдаться на любых этапах поведенческой деятельности. Субъективная неопределенность индуцирует эмоциональное напряжение и вероятностное прогнозирование, что представляется биологически целесообразным, облегчая в

большинстве случаев адаптивное поведение. При этом эмоциональные реакции и вероятностные оценки дополняют друг друга: с одной стороны, прогнозируется только то, что представляется эмоционально значимым для индивидуума (соотносится с его потребностями); с другой – «эмоция есть отражение мозгом человека и высших животных какой-либо актуальной потребности (ее качества и величины) и вероятности (возможности) ее удовлетворения, которую субъект произвольно оценивает на основе врожденного или ранее приобретенного опыта» [Симонов, 1987, с.63]. Автор далее отмечает, что, по-видимому, в процессе эволюции эмоциональные реакции сформировались, прежде всего, для поддержания (по принципу доминанты Ухтомского) целенаправленного поведения в условиях субъективной неопределенности. Эмоции активируют большинство мозговых структур, что облегчает интегральную оценку самых разнообразных раздражителей в контексте удовлетворения текущей потребности. Подробный процесс обеспечивает выход за рамки врожденных или приобретенных «автоматизированных» форм поведенческой деятельности, предполагая также использование вероятностных оценок. Иными словами, состояние субъективной неопределенности как бы «умывает» эмоциональную деятельность и вероятностное прогнозирование в единое функциональное целое в процессе реализации адаптивного поведения. Поэтому закономерно, что некоторые нейрофизиологические структуры (лобные доли коры головного мозга, гиппокамп) играют важную роль в реализации как вероятностного прогнозирования, так и эмоциональных реакций.

Сложные формы целенаправленной деятельности предполагают постоянный выбор из разных альтернатив. При этом выбирается то, что представляется наиболее эмоционально значимым. Очевидно, в основе любого выбора лежит вероятностное по своей сути сопоставление выраженности и качества эмоций, соответствующих сравнимым альтернативам. Трудность выбора определяется количеством сопоставляемых эмоций и, главное, соотношением их интенсивностей. Наиболее часто субъективная неопределенность возрастает в процессе выявления доминирующей потребности, а также последующего выбора цели и оптимальной программы действий из числа конкурирующих альтернатив. Закономерно, что именно в эти периоды наибольшей субъективной неопределенности эмоциональное напряжение обычно достигает своего максимума. В той или иной форме это отмечалось многими авторами, подчеркивавшими роль конфликтных влечений и формирований эмоциональных стрессов и неврозов.

Дальнейшее развитие биологической теории эмоций предполагает ее интеграцию с положением о вероятностном прогнозировании, которое, в свою очередь, тесно связано с представлением о субъективной неопределенности.

Модель поведения в условиях субъективной неопределенности, допускающая вероятное прогнозирование на любых этапах поведенческой деятельности, следует рассматривать как попытку подобной интеграции. Можно предполагать, что это облегчит анализ эмоциональных реакций, особенно в случае сложных форм поведенческой деятельности [Салтыков, 2005, с.541].

Таким образом, поведение в условиях субъективной неопределенности допускает использование вероятностных оценок на каждом этапе поведенческой деятельности. Подобный подход облегчает анализ информационных механизмов эмоциональных реакций, характерных для сложных форм поведенческой деятельности.

А.С.Базиян, Г.А.Григорян [2006] отмечают, что фактически любой внешний стимул (слуховой, зрительный и т.д.), в том числе и безусловный раздражитель, кодируется и транслируется в иерархических нервных сетях головного мозга млекопитающих только с помощью глутаматергической передачи. ГАМК-ергическая передача участвует в обработке сенсорной информации в нервных сетях.

Есть необходимость остановиться на молекулярно-химических основах эмоциональных состояний организма, которые тесно связаны с нейромодуляторной системой мозга. Также известно, что все другие передающие информацию системы мозга являются нейромодуляторами. Нейромодуляторные системы мозга млекопитающих являются неспецифическими диффузными системами [Никольс, Мартин, Валлас, Фукс, 2003; Раевский, Сотникова, Гайнетдинов, 1996; Bunin, Wightman, 1999].

Для ясного представления молекулярно-химической основы эмоциональных состояний есть необходимость вкратце остановиться на общей характеристике нейромодуляторных систем мозга. Под термином «диффузные нейромодуляторные системы» отражается диффузное распределение терминалей внутри конкретных структур мозга [Базиян, 2001] и распределение рецепторов на клетках мишенях. Эти системы называют паракринными системами [Bunin, Wightman 1999]. Нейроны диффузных нейромодуляторных систем, например, моноаминов, компактно расположены в конкретных структурах – источниках среднего мозга, а их немиелизированные терминали в виде восходящих влияний иннервируют большое число структур промежуточного переднего мозга вместе с корой больших полушарий. Так, например, дофаминергические нейроны локализованы в черной субстанции и вентральной тегментальной зоне, серотонинергические нейроны – в ядрах шва, норадренергические нейроны – в голубом пятне и т.д. К диффузным нейромодуляторам относятся также нейропептиды и нейрогормоны. Нейроны опиоидные системы и субстанции Р локализованы в задних рогах спинного мозга, а их немиелизированные терминали точно так же, как и у моноаминов, в виде входящих влияний иннервируют большое число структур промежуточного и переднего мозга включая кору больших полушарий.

Рецепторы нейромодуляторов, локализованных на клетках мишенях, называют метаботропными рецепторами [Sci., 1997]. Исключение составляет серотонинергическая 5-НТ₃-рецептор, который является ионотропным Ca²⁺-каналом. Одним из основных отличий между ионотропным (вызывающим ВПСП и ТПСР) и метаботропными рецепторами является то, что внутри ионотропного рецептора имеется ионный канал, а в метаботропном рецепторе его нет. Хотя 5-НТ₃-рецептор является ионотропным Ca²⁺-рецептором, он в итоге также вызывает метаболическую реакцию, поскольку Ca²⁺ – это внутриклеточный вторичный посредник. Метаботропные рецепторы не вызывают ВПСП и ТПСР: их активация или ингибирование вызывает модификацию ассоциированных с ними G-белков и последующую модификацию внутриклеточных метаболических реакций. Способность блокаторов метаботропных рецепторов вызывать антогонистическую реакцию – это еще одно принципиальное различие, которое существует между ионотропными и метаботропными рецепторами. Блокаторы ионотропных рецепторов блокируют их реакцию, тогда как блокада метаботропных рецепторов вызывает противоположную агонистам реакцию [Базиян, 1991,159с.; Vazyan, 1992, p.225-250]. Можно предположить, что блокада метаботропных рецепторов снимает их контроль с G-белков, и процессы,

определяемые G-белками, начинают идти в обратном направлении, как, например, ингибирование фермента приводит к накоплению субстрата.

Внутриклеточные метаболические реакции в конечном счете сводятся к процессам фосфорилирования и дефосфорилирования. Эти процессы модифицируют активность и/или эффективность большого класса функционально активных белков нейрона, ионных каналов, рецепторов, ферментов синтеза и разрушения медиаторов, модуляторов, транспортеров, насосов и т.д. [Greengard et.al., 1999; Mayford et.al., 1995]. Процессы фосфорилирования и дефосфорилирования модулируют потенциалзависимые каналы, генерируют медленные потенциалы и модифицируют порог возбудимости нейронов [Семенов, 2004; Mednikova et.al., 1998]. Процессы фосфорилирования и дефосфорилирования модифицируют экспрессию генов и консолидируют в долговременной памяти модификацию функционально активных белков нейронов, вызванных метаболитными рецепторами. Таким образом, метаболитные рецепторы формируют трансдукционный сигнал, который на первом этапе включает в себя модификацию функционально активных белков (кратковременная память), а затем на втором этапе, осуществляет их консолидацию с помощью модификации экспрессии генов клеток (долговременную память). При экспрессии ранних генов синтезируются промоторы для экспрессии поздних генов. Процесс консолидации контролируется поздними генами. Кальциевые инотропные рецепторы, NMDA- и 5-HT₃-рецепторы также индуцируют трансдукционный сигнал через Ca²⁺-зависимые процессы фосфорилирования. Метаболитные рецепторы со всеми присущими им свойствами имеются и в глутаматергической системе; известно восемь их типов: mGluR1-mGluR8. NMDA-рецептор имеет несколько регулирующих сайтов, в том числе фенциклидиновый сайт, с которым связываются NMDA-агонисты, МК-801 и кетамин. Авторы далее отмечают, что ГАМК_B-рецептор является метаболитным рецептором, ассоциированным с G_{i/o}-белком. Он вызывает медленную гиперполяризацию, закрывая Ca²⁺-каналы или открывая K⁺-каналы [Sci., 1997.]. ГАМК_A-рецептор хотя и является инотропным рецептором, содержит также метаболический компонент. Остановимся чуть подробнее на этом компоненте – нейростероидном сайте ГАМК_A-рецептора. Нейростероиды – это аналоги стероидных гормонов с рецепторами поверхностной мембраны клетки. Стероидные гормоны, растворимые в липидах вещества, проходят через липидную мембрану внутрь клетки, соединяются с внутриклеточными стероидными рецепторами: прогестероновыми, глюкокортикоидными, минералокортикоидными и эстрогенными рецепторами – модифицируют экспрессию генов. В отличие от этого взаимодействия нейропептидов с ГАМК_A-рецептором запускается процесс оксигенации, который превращает некоторые внутриклеточные метаболиты и лиганды внутриклеточных стероидных рецепторов [Rupprecht, Holsboer, 1999]. Взаимодействие лигандов с внутриклеточными рецепторами индуцируют модификацию экспрессии генов. Следовательно, взаимодействие ГАМК с рецептором может запускать трансдукционный сигнал, что подчеркивает роль ГАМК_A-рецептора во внутриклеточных метаболических процессах. Имеются работы [Johnston et.al., 1998], в которых показано, что взаимодействие бензодиазепинов с бензодиазепиновым сайтом активирует протеинкиназу C. Активация протеинкиназы C индуцирует экспрессию c-Fos-гена. Но протеинкиназа C не вовлекается в процессы, индуцируемые нейростероидами, поэтому можно предположить, что ГАМК_A-рецептор имеет как минимум

2 сайта для реализации метаболических механизмов подкрепления (Базиян, Григорян, 2006).

Диффузные нейромодуляторы управляют синаптической пластичностью, нейронными сетями и поведением [Greengard et.al, 1999]. Они формируют эмоциональные состояния, которые связаны с процессами подкрепления. Дофамин считается главным нейрoхимическим модулятором, организующим и контролирующим процесс подкрепления, а основными структурами, на уровне которых он оказывает свое действие, являются структуры мезолимбикокортикальные системы мозга. Известно пять подтипов дофаминергических рецепторов [Sci., 1997.], ряд из которых находится в функциональном антагонизме друг с другом. Например, дофаминовые D₁- и D₅-рецепторы ассоциируются с G₅-белками и увеличивают содержание цАМФ в клетках; дофаминовые D₂, D₃ и D₄-рецепторы ассоциируются с C_{i/o}-белками и уменьшают содержание цАМФ в клетках.

С момента, как дофамину стали приписать главную роль в процессах подкрепления (Wise, 1978), его функциональное значение в них неоднократно перестраивалось. Например, Вайс выдвинул гипотезу, согласно которой дофамин отражает состояние удовольствия (гедоническая гипотеза), вызванного действием естественных подкрепляющих раздражителей (пища, половой партнер и т.д.). В его ранних опытах блокаторы дофаминергических рецепторов (нейролептики) тормозили реакцию самораздражения, пищевые и питьевые инструментальные условные рефлексy в режиме, при котором каждое нажатие на педаль приводило к получению подкрепления [Wise, 1978].

В литературе имеются данные о том, что увеличение высвобождения дофамина в прилежащем ядре совпадало со временем предъявления/потребления пищи [Hernandez, Noebel, 1995], но часто увеличение происходило еще до начала еды, причем в большей степени, чем во время самой еды. Аналогично было показано [Kiyatkin, Gratton, 1994], что по мере формирования инструментального условного рефлекса увеличение выброса дофамина переносится с периода действия безусловного раздражителя на период, совпадающий с действием условного раздражителя, т.е. этот выброс был больше связан с механизмами ожидания подкрепления, чем с самим фактом его получения [Базиян, Григорян, 2006]. Следует отметить, что в обзоре представлены данные относительно о подкрепляющих эффектах дофамина в различных функциональных состояниях организма (в реализации внутримозговых механизмов побудителей мотивации, положительных эмоциональных реакций, Блюма дофамина представляет, как «молекулу удовольствия», приобретения условным раздражителем сигнальных свойств и т.д.).

Таким образом, похоже, что дофамин участвует в процессах подкрепления, формируя эмоционально положительные состояния. Но наряду с эмоциональным проявлением подкрепление имеет и двигательно-результативную составляющую в виде исполнительных реакций. Такое комплексное определение подкрепления имеет соответствующее молекулярно-химическое обоснование. Так, исполнительные медиаторные системы имеют также подкрепляющий метаболический компонент. Это NMDA-рецептор ГАМК-ергической системы, т.е. рецептор, индуцирующий трансдукционный сигнал, NMDA-рецептор обладает финциклидиновым сайтом, с которым связываются NMDA-антагонисты, МК-801 и кетамин. Финциклидин, являясь наркотиком, вызывает эйфорию и эмоционально положительное состояние. Нейроактивные стероиды, как и бензодиазепины, агонисты сайтов ГАМК_A-рецептора обладают седативным, гипнотическим, анестетическим, антисудорожным, анксиолитическим, антидепрессивным,

антипсихотическим эффектом, регулируют сон и улучшают память; реверсируют аксиогенный эффект бензодиазепиновых антагонистов и «обратных» агонистов [Reddy, Kulkarni, 1997].

В настоящее время большинство исследователей считают, что серотонин – основной нейрохимический передатчик, влияющий на формирование эмоционально отрицательных состояний организма [Куфлер, Никольс, 1978; Орлова, Фоломкина, Каштоянц, Базиян, 2005; Kennet et.al., 1994] и ряд других отрицательных реакций организма. Далее авторы [Базиян, Григорян, 2006] отмечают, что психофизиологические процессы формирования отрицательных состояний и участие в них серотонина остаются невыясненными. Авторы считают, что вероятные механизмы [Базиян, Григорян, 2006] серотонина связаны с вовлечением в эти процессы двояко: во-первых, непосредственно при наступлении собственно отрицательных событий, и во-вторых, опосредованно – через его активирующее влияние на мотивационные механизмы мозга. Неспособность решить какую-нибудь задачу (например, добывать пищу или избавиться от действия вредного раздражителя и т.д.) приводит к возникновению отрицательного эмоционального состояния и росту активности серотонинергической системы мозга. Последняя модулирует характер синаптической передачи и изменяет активность потенциалзависимых каналов, реорганизуя таким путем пространственно-временную топологию нейронной сети и в итоге направляя поведение на совершение новых действий с целью устранения возникшей проблемы и эмоционально отрицательного состояния. Если проблема не разрешается при использовании новых попыток и/или накапливается очень много проблем, то выделение серотонина при каждой неудаче постепенно уменьшается, и, в конце концов, его количество серьезно истощается. Содержание адреналина и норадреналина при этом остается высоким. В результате снижения уровня серотонина в мозге влияние его на мотивационные механизмы мозга ослабевает, активность последних падает, наступают потеря интереса к текущим и накопленным проблемам, апатия, адинамия, угнетенное состояние и, в конце концов, депрессивное состояние. Параллельно с «истощением» серотонина из-за хронической неспособности субъекта решать возникающие проблемы «истощается» также содержание в мозге дофамина и ослабляется за счет этого формирование и экспрессия эмоционально положительного состояния. В результате возникает комбинированно влияние на эмоциональную сферу недостатков дофамина и серотонина, выражающееся в сдвиге положительно-отрицательного эмоционального баланса в сторону превалирования отрицательных состояний и возникновения депрессии как патологического состояния [Базиян, Григорян, 2006, с.75].

Для ясного представления особенного взаимодействия нейромодуляторов есть необходимость остановиться на взаимоотношении дофамина и серотонина в различных функциональных состояниях организма. Известно, что на дофаминергических терминалях расположены серотонинергические гетерорецепторы, а на серотонинергических терминалях – дофаминергические гетерорецепторы, регулирующие выделение дофамина и серотонина. Увеличение концентрации дофамина в межклеточной среде в состоянии уменьшить выделение серотонина в ту же межклеточную среду через дофаминергический гетерорецептор серотонинергических терминалей и наоборот [Базиян, 1997б].

Поскольку вся научная деятельность нашей лаборатории построена на модели пищевой мотивации, есть необходимость остановиться на роли доминирующей мотивации в механизмах условного рефлекса. Следует отметить один важный момент – особую роль

И.П.Павлова в истории развития русской физиологической школы. Так как в 1999г. Было широко отмечено 150-летие со дня рождения Ивана Петровича Павлова, по этому поводу в журнале «Высшей нервной деятельности» были опубликованы обзорные статьи. Одним из оригинальных обзоров являлась статья академика К.А.Судакова «Доминирующая мотивация в механизмах условного рефлекса», где был дан обстоятельный анализ о роли доминирующей мотивации в формировании механизмов условного рефлекса. Поэтому считаем нужным подробно остановиться на основных моментах данного обзора.

Как отмечает К.В.Судаков [1999], И.П.Павлов вошел в мировую науку своими пионерскими исследованиями в области физиологии кровообращения и пищеварения. За исследования в области пищеварения И.П.Павлов, как известно, в 1904г. Был удостоен Нобелевской премии. Однако мировую известность принесли И.П.Павлову его выдающиеся исследования условных рефлексов.

«Учение об условных рефлексах представляет собой неоспоримую заслугу русского ума в общем историческом движении научной мысли», – писал П.К.Анохин [1949а].

Далее автор отмечает, что к этим исследованиям И.П.Павлов шел закономерным, начиная с юношеского знакомства с «Рефлексами головного мозга» И.М.Сеченов и мучительного обдумывания феномена «ума» пищеварительных желез – количественного и качественного различия их секрети при действии разных видов пищи. Это и привело И.П.Павлова к серьезному размышлению о природе «психической» секрети слюнных желез, что послужило в дальнейшем основой объективного анализа процессов высшей нервной деятельности у животных. В изучении процессов высшей нервной деятельности И.П.Павлов твердо стоял на позициях рефлекторной теории. «Учение об условных рефлексах, – писал И.П.Павлов, бесспорно, утвердило в физиологии факт временной связи всевозможных (а не определенных только) как внешних, так и внутренних раздражений с определенными единицами деятельности организма, т.е. наряду с производением нервных процессов в высшей центральной станции точно констатировало только замыкание и размыкание их. Через эту прибавку, конечно, никакого существенного изменения в понятии рефлекса не произошло» [Павлов, 1951].

И.П.Павлов, как известно, рассматривал механизм образования условного рефлекса как взаимодействие двух дуг возбуждений – условного и безусловного рефлексов. Основной областью мозга, в которой осуществляется процессы замыкания условных рефлексов, И.П.Павлов считал кору больших полушарий.

Однако при всей приверженности И.П.Павлова к объяснению процессов высшей нервной деятельности с позиций рефлекторной теории и ее ведущей схемы «стимул-реакция», ряд вопросов вызывал мучительные раздумья автора теории условных рефлексов. С позиций рефлекторной теории И.П.Павлов не мог удовлетворительно объяснить сформулированный им в 1916г. «рефлекс цели», при котором в отличие от реакций на предъявляемые стимулы субъекты проявляют активную деятельность, направленную на поиск и овладение определенными предметами внешнего мира. Вероятно, поэтому И.П.Павлов на протяжении своей дальнейшей жизни не возвратился к данному вопросу и сосредоточился на изучении условных рефлексов [Судаков, 1999].

Автор далее отмечает, что для И.П.Павлова также оставалось неясным, почему пищевые условные рефлексы хорошо образуются, отчетливо проявляются только у голодных животных. У накормленных собак на те же условные раздражители и, казалось бы, при сохранности всех компонентов рефлекторной дуги условные пищевые рефлексы не

проявляются и практически заново не вырабатываются. И.П.Павлов для объяснения этого феномена ввел общее понятие «пищевая возбудимость».

Трудно было также объяснить, почему оборонительные условные рефлексы вырабатываются очень быстро: через 3-5 сочетаний условных раздражителей с электрокожным подкреплением, в то время как для выработки пищевых условных рефлексов необходимо 20-30 сочетаний условных раздражителей с пищевым подкреплением. Неясно было также, почему у отдельных животных условные рефлексы вообще не вырабатываются, а также почему условные рефлексы 2-3-го порядка очень быстро угасают. Игровая деятельность животных и процессы исправления ими ошибок поведения также не находили удовлетворительного объяснения.

Эти и другие факты указывали на то, что классическая рефлекторная теория не является универсальной [Судаков, 1999]. Подтверждением этого являются слова И.П.Павлова, сказанные им «в среду» 13 ноября 1935г.: «Когда обезьяна строит свою вышку, чтобы достать плод – это «условным рефлексом» назвать нельзя. Это есть случай образования, уловления нормальной связи вещей! Это – другой случай. Тут нужно сказать, что это есть начало образования знания, улавливания постоянной связи между вещами – то, что лежит в основе всей научной деятельности, законов причинности и т.д.» [Павловские среды, 1949]. Автор отмечает, что в настоящее время становится все более ясным, что в основе формирования условных рефлексов лежат не учитываемые в свое время И.П.Павловым механизмы доминирующих биологических мотиваций животных. Попытка связать мотивацию с механизмами условного рефлекса осуществлена Э.А.Асратяном в сформулировании им представления о «каузальном условном рефлексе» [Асратян, 1971].

П.В.Симонов на основе представлений Э.А.Асратяна о механизмах двусторонних связей между очагами коркового представительства условного и безусловного рефлексов рассматривает взаимодействие условного раздражителя и доминанты, под которой он, по всей видимости, понимает доминирующее мотивационное состояние. Согласно представлениям П.В.Симонова, доминанта способна активировать корковые пункты условных раздражителей и механизмы обратных связей. В свою очередь подкрепление, по мнению П.В.Симонова, благодаря двусторонним связям корковыми пунктами представительства условного и безусловного рефлексов активирует мотивационное состояние и реакцию животных на условные стимулы [Симонов, 1984].

Теория функциональных систем, предложенная П.К.Анохиным, позволила с новых позиций представить роль доминирующей мотивации в механизмах условного рефлекса [Анохин, 1968]. Доминирующая мотивация, согласно П.К.Анохину, является ведущим компонентом стадии афферентного синтеза центральной системной архитектоники поведенческого акта. Она в значительной степени определяет «предпусковую интеграцию» возбуждений, складывающихся на стадии афферентного синтеза под влиянием сигнализаций из внутренней и внешней среды. Условный стимул, по П.К.Анохину, только вскрывает эту «предпусковую интеграцию». Однако влияние мотивационного возбуждения не ограничивается стадией афферентного синтеза, оно распространяется и на другие стадии системной организации поведенческих актов: на стадию принятия решения, акцептора результата действия и эфферентный синтез, определяя тем самым направляющий компонент поведения, его целенаправленность.

Доминирующие мотивации в отличие от рефлекторных реакций определяют такую форму деятельности, когда мотивированный исходной потребностью субъект активно

взаимодействует с факторами внешнего мира в поисках специальных объектов, удовлетворяющих его исходную потребность.

Далее автор отмечает, что в развитии теории функциональных систем, предложенной П.К.Анохиным, нами сформулированы представления о «системоквантах» поведения – дискретных единицах динамической деятельности функциональных систем, организующих различные поведенческие акты [Судаков, 1997]. Каждый «системоквант» строится по принципу саморегуляции от потребности к ее удовлетворению с постоянной оценкой достигнутых результатов с помощью обратной афферентации. В каждом поведенческом «системокванте» формирующаяся на основе исходной потребности доминирующая мотивация выступает в роли системоорганизующего фактора, мобилизующего различные органы клетки и молекулярные процессы организма в системные организации, направленные на удовлетворение исходной потребности.

Проведенные исследования в лаборатории автора показали, что доминирующая мотивация существенно изменяет свойства мозга. При этом изменяются конвергентные и химические свойства отдельных нейронов разных структур мозга, особенно по отношению к нейромедиаторам и нейропептидам. Изменяются дискриминационные свойства нейронов. Особенно значимо изменяется чувствительность нейронов мозга к действию соответствующих подкрепляющих раздражителей [Судаков, 1992, 1997]. При этом в различных структурах мозга возрастает экспрессия ранних генов, в частности, *c-fos* [Анохин, Судаков, 1993].

Наряду с изменением свойств нейронов мозга доминирующие мотивации направленно повышают чувствительность специальных периферических рецепторов, воспринимающих действие соответствующих подкрепляющих факторов [Есаков, 1987; Синякин, 1971; Mac-Donnel, Flynn, 1996].

В результате все действующие на животных внешние раздражители, включая условные, в первую очередь приходят во взаимодействие с исходной мозговой интеграцией, обусловленной предсуществующей доминирующей мотивацией, и как бы «прописываются» на ее специфической корково-подкорковой архитектонике.

Доминирующее мотивационное возбуждение, формирующееся на основе той или иной потребности, как организованный специфический корково-подкорковый комплекс, представляет собой функциональную «канву» избирательно возбужденных синаптических и нейронных образований различных структур мозга. Это способствует «отпечатыванию» действительности на структурах мозга, и, следовательно, образованию и фиксации энграмм памяти. На «канве» мотивационного возбуждения подкрепляющие этапные и завершающие «системокванты» возбуждения и определенной временной последовательности пишут своеобразный «узор» или энграмму. Этот «узор» отшлифовывается в форме специфической корково-подкорковой архитектуры, в которой синаптические и нейронные элементы объединены в пространственно-временных соотношениях.

Доминирующие мотивационные возбуждения, генерализованно распространяясь по структурам мозга, извлекают ранее сформированные подкрепления в акцепторе результатов действия энграммы памяти. Специально проведенные эксперименты [Правдивцев, 1992; Синичкин, 1973; Судаков, 1987] при антидромном раздражении пирамидного тракта показали, что архитектоника акцептора результата действия широко представлена как в коре, так и подкорковых образованиях мозга. Они зависят от параметра подкрепления и обратной афферентации, поступающей к структурам мозга при действии

этих параметров на соответствующие рецепторы организма, и объединяют зрительные, тактильные, слуховые, обонятельные, температурные, висцеральные и другие афферентные структуры мозга. Автор далее отмечает, что при каждом очередном возникновении соответствующей потребности доминирующее мотивационное возбуждение на основе восходящих влияний последовательно возбуждает элементы сформированной подкреплением энграммы, возбуждая ее до конечного пункта, связанного с получением необходимой информации об удовлетворении соответствующей потребности. Этот комплекс избирательно возбужденных корково-подкорковых аппаратов, представляющий нейрофизиологическую архитектуру акцептора результатов действия, и направляет поведение животных через постоянное сравнение с поступающей к нему с периферии обратной афферентацией, вызванное действием раздражителей среды к достижению цели, т.е. к удовлетворению доминирующей на каждый данный момент времени потребности (Судаков, 1999),

Как показали проведенные исследования К.В.Судакова [1995] под влиянием доминирующей мотивации и последующих подкреплений на нейронных структурах акцептора результата действия в процессе обучения животных формируются молекулярные энграммы подкрепления. Эти молекулярные энграммы подкрепления строятся процессами синтеза белковых молекул на рибосомах и включают активность белков хроматин [Судаков, 1992, 1987, 1995]. Энграммы подкрепления при последующих возникновениях соответствующих потребностей опережающе активируются доминирующей мотивацией. Эти процессы в свою очередь ведут к синтезу специальных эффекторных молекул, организующих поведенческие акты животных, направленные на удовлетворение исходной потребности. Блокаторы синтеза белка нарушают сформированные предшествующими подкреплениями молекулярные энграммы, вследствие чего доминирующие мотивации при раздражении мотивационных структур мозга не приводят к синтезу эффекторных молекул и результативному поведению животных [Sudakov, 1995].

Автор далее отмечает, что приведенные данные делают совершенно понятными наблюдения И.П.Павлова о том, что пищевые условные рефлекс хорошо образуются и отчетливо проявляются только у голодных животных. У накормленных животных при отсутствии механизмов исходной пищевой мотивации те же условные пищевые рефлекс не проявляются, а новые не образуются. С этих позиций удовлетворительно объясняется обнаруженное в лаборатории И.П.Павлова «психическое» слюноотделение или, как он его впоследствии обозначил, – «пищевой аппетит» при поддразнивании голодных животных пищей или действием специальных, связанных с кормлением раздражителей. При этом усиливается пищевая мотивация животных.

Возникает естественный вопрос, где, как и на каких структурах мозга осуществляется взаимодействие возбуждений, вызванных действием условных раздражителей и доминирующей мотивацией?

Автор отмечает, что уже наблюдения И.П.Павлова указывали на опережающие действительные события характер условно-рефлекторных воздействий. Характерно в этом плане описать поведение новорожденного щенка в неизвестной для него ранее новой обстановке. Выпущенный в незнакомую комнату щенок активно исследует все окружающего предметы, используя врожденные механизмы ориентировочно-исследовательской деятельности. Затем в определенном месте он обнаруживает пищу и с жадностью ее поедает, удовлетворяя тем самым свою исходную пищевую потребность.

Теперь при повторном посещении той же комнаты поведение голодного щенка радикально изменяется: щенок сразу же устремляется к месту, где в прошлый раз обнаружил пищу. Комната, предметы ее и пища запечатлились в мозге животного. Однако он направленно опережающее реагирует только на ведущие, условные раздражители (в данном случае вид комнаты), которые сразу направляют его к подкреплению, т.е. удовлетворению доминирующей потребности. Известно, что такая форма деятельности была подробно изучена И.С.Бериташвили [1966]. Эксперименты автора работы, В.В.Синичкина [1973] дают основание думать, что взаимодействие мотивационных условно-рефлекторных и подкрепляющих возбуждений осуществляется на вставочных нейронах мозга, составляющих архитектуру акцептора результата действия. Именно на структурах акцептора результата действия, как показали наши исследования, происходит взаимодействие доминирующей мотивации и подкрепляющих возбуждений, в результате чего формируются молекулярные энграммы памяти [Sudakov, 1998].

К.В.Судаков [1999] отмечает, что специальные опыты ряда наших сотрудников показывают, что взаимодействие условно-рефлекторных и мотивационных возбуждений отчетливо проявляется на структурах акцептора действия. Правдицев В.А. [1992] исследовал реакции вставочных нейронов сенсомоторной и зрительной коры у кошек при антидромной стимуляции центрального конца – перерезанного на уровне продолговатого мозга пирамидного тракта. В сенсомоторной и зрительной коре обнаружены вставочные интернейроны, реагирующие как на антидромное раздражение пирамидного тракта, так и на раздражение мотивационных центров гипоталамуса, а также на различные сенсорные стимулы, предъявляемые животным.

Исследования Б.В.Журавлева [1990] позволили в динамике объективизировать реакции отдельных нейронов различных структур мозга, исходно вовлеченных в доминирующее мотивационное состояние, в процессе выработки пищевых и оборонительных условных рефлексов. При первых сочетаниях условных сигналов с подкреплением в ответ на действие условных раздражителей усиливается пачкообразная активность нейронов, характерная для исходного мотивационного состояния и ожидания животными удовлетворения исходной потребности. По мере выработки пищевого условного рефлекса в ответ на действие условного раздражителя опережающее проявляется упорядоченная активность нейрона, характерная для пищевого подкрепления.

При оборонительном условном рефлексе в ответ на первое электрокожное раздражение появляется пачкообразная активность нейронов. При последующих предъявлениях условного раздражителя электрокожное раздражение уже сразу приводит к переходу активности нейрона в упорядоченную форму. На следующих стадиях выработки условного раздражителя упорядоченная активность опережающее перемещается к началу действия условного раздражителя и всей обстановки эксперимента. При последующих сочетаниях условного раздражителя с подкреплением наблюдаются разные реакции нейронов. При отмене подкрепления динамика описанных выше изменений происходит в обратном направлении.

Автор считает, что приведенные опыты указывают на то, что условный раздражитель, как в случае формирования условной пищевой, так и оборонительной реакции в деятельности отдельных нейронов мозга сначала вскрывает и усиливает исходное мотивационное состояние и только потом, под влиянием подкрепления, проявляет опережающие реакции.

На основании приведенных опытов можно видеть, что наряду с исходной мотивацией условно-рефлекторные ответы нейронов определяются подкреплениями [Судаков, 1999].

Далее автор отмечает, что в специально проведенных нами опытах при подкреплении пачкообразная активность нейронов мозга, вовлеченных в доминирующую мотивацию, сменяется упорядоченной активностью [Судаков, Журавлев, 1979]. При этом снижается экспрессия ранних генов, в частности, гена *c-fos* [Anoxin, Rjabinin, Sudakov, 1999].

Все сказанное выше указывает на то, что подкрепление существенно изменяет активированное исходной мотивацией состояние структур мозга. В подтверждение этого А.Н.Кравцовым с соавторами показано, что при подкреплении меняется реакция нейронов мозга и на раздражение мотивационных центров гипоталамуса [Кравцов, Тимолина, 1994].

К.В.Судаков в 1978г. выдвинул гипотезу импринтингового механизма акцептора результата действия [Судаков, 1984]. Согласно этим представлениям, импринтинговый механизм действует не только в первые часы после рождения животного, особенно связанные с удовлетворением ведущих потребностей животного и человека, как это было показано ранее [Тинберг, 1969], но и сохраняется в процессах обучения, особенно связанных с удовлетворением ведущих потребностей животных и человека.

Далее автор отмечает, что, как указывалось выше, мотивационное возбуждение производит избирательную настройку нейронов различного уровня мозга к подкрепляющим воздействиям. Возбуждения, поступающие в мозг от различных параметров подкрепления, адресуются к различным группам этих нейронов, находящихся на разных уровнях мозга, и при каждом воздействии оставляют след вих деятельности. Сформированная на основе импринтингового механизма архитектура подкрепляющего воздействия воспроизводится всякий раз мотивационным возбуждением, обстановкой или механизмом памяти по опережающему принципу, что составляет информационный механизм акцептора результата действия – постановка цели к действию в широком смысле слова.

При разрушении мотивационных центров гипоталамуса и снижении их восходящих активирующих влияний на структуры мозга условнорефлекторные навыки исчезают и только через некоторое время восстанавливаются в определенной последовательности. Есть необходимость остановиться на опытах А.В.Котова и С.М.Толпыго [1978]. Кроликов обучали в Т-образном лабиринте в ответ на условные раздражители выбирать соответствующую сторону лабиринта, где им удалось пищевое подкрепление. Животных помещали в «стартовый отсек» лабиринта, в котором им предъявляли два условных раздражителя: звук и свет. Сначала вырабатывали условный рефлекс на звуковой раздражитель. В этом случае животные в ответ на предъявление звука должны были пройти коридор и получить пищу, подаваемую в кормушку в правой руке лабиринта. После приема пищи животные по условиям эксперимента должны были вернуться в «стартовый отсек», только после этого, вслед за очередным предъявлением звукового раздражителя, кролики могли снова получить пищу в правой стороне лабиринта. После упрочнения условных реакций на звуковые раздражители, когда животные совершали их почти в 100% случаев, начинали выработку условного рефлекса на световой

раздражитель. В этом случае животные в ответ на предъявление светового сигнала получали пищу в левой части Т-образного колена лабиринта.

На 3-6-е сутки обучения всех кроликов после 1 и 2 суточного голодания в ответ на 30 случайно чередующихся предъявлений звукового и светового раздражителей практически не обнаружили ошибок выбора стороны подкрепления.

Обученных получать пищу в Т-образном лабиринте кроликов исследовали в различные сроки после двухстороннего электролитического разрушения у них «центров голода» - мотивационных латеральных отделов гипоталамической области.

Опыты авторов показали следующее. В 1-е сутки после коагуляции латеральных отделов гипоталамуса животные в Т-образном лабиринте практически никак не реагировали на условные пусковые раздражители и даже самостоятельно не поедали предлагаемую пищу. Обычно животные сидели в дремотном состоянии в «стартовом отсеке». На 3-е сутки у животных восстанавливалась условная реакция на звук и свет, которая проявлялась в подчеркнутом исследовании места, откуда издавались условные раздражители. На 5-е сутки животные в ответ на условные раздражители начинали перемещаться в коридор, побегали к кормушкам, но часто пищу не ели. Процент ошибок движения в соответствующую сторону Т-образного лабиринта достигал 40-50. Особенно высокий процент ошибок (80-100) наблюдался на световые раздражители. В отдельных пробах животные возвращались в «стартовый отсек», не съев очередную порцию пищи. Такая картина сохранялась до 8-го дня наблюдений, после чего у отдельных животных условные пищевые реакции выбора стороны пищевого подкрепления восстанавливались.

На основании анализа полученных данных К.В.Судаков [1999] приходит к такому заключению о ведущей роли доминирующей пищевой мотивации в извлечении энграмм приобретенных поведенческих навыков. Кроме того, они демонстрируют, что при выработанных ранее условно-рефлекторных реакциях у животных в определенные сроки после разрушения инициативных гипоталамических мотивационных центров определенное значение в организации поведения приобретают пусковые условные раздражители. Однако они мобилизуют в основном приобретенные поведенческие навыки, обеспечивающие этапные результаты целостной приспособительной деятельности животных, как правило, без завершающего подкрепляющего результата. Для того чтобы извлечение опыта из памяти произошло до конечного результата, необходимы тонические активирующие влияния мотивационных центров гипоталамуса. Мотивационное возбуждение выступает, таким образом, о роли ведущего фактора, способствующего предвидению и удержанию в памяти животных свойств конечного удовлетворяющего их исходную потребность результата и быстрого извлечения его энграммы [Судаков, 1998]. Автор гипотетически предполагает, что условнорефлекторное воздействие на вставочных нейронах, составляющих аппарат акцептора действия, усиливает эффекты мотивационных возбуждений, и тем самым способствует более интенсивному извлечению опережающих энграмм поведения, сформированных предшествующими подкреплениями.

Характерно, что только при наличии энергетических восходящих активирующих влияний «пейсмекерных» мотивационных центров гипоталамуса пусковые и обстановочные раздражители способны «оживить» энграмму акцептора результата действия до подкрепляющего возбуждения включительно и привести животных к удовлетворению исходной потребности. На этом фоне условные раздражители способствуют извлечению энграмм памяти и определяют оптимальное направление

поведенческой реакции животных [Судаков, 1993]. При отсутствии мотивации, как и в случае разрушения мотивационных центров гипоталамуса, условно-рефлекторные стимулы теряют свое приспособительное значение.

Молекулярные энграммы поведения, формирующиеся в мозге на основе предшествующего обучения и подкреплений, позволяет животным предвидеть полезные для них приспособительные результаты и строить соответствующие их опыту способы достижения этих результатов.

В заключение автор отмечает, что приведенные данные полностью подтверждают выдвинутую П.К.Анохиным конвергентную гипотезу замыкания временной связи на отдельных нейронах мозга с вовлечением их генетического аппарата [Анохин, 1968]. Механизмы акцептора результата действия можно рассматривать как структурную основу сознания, когда накопленные предшествующими подкреплениями навык (знания) опережающе извлекаются доминирующей мотивацией и условными стимулами [Судаков, 1990].

После анализа литературных данных относительно взаимоотношений доминанты, мотивации и эмоций в процессах формирования механизмов адаптивного поведения, есть необходимость остановиться на роли условного рефлекса в системной организации поведенческих актов.

П.К.Анохин [1968] функциональную систему рассматривает как динамические, саморегулирующиеся организации, все составные компоненты которых на основе нервных и гуморальных регуляций взаимодействуют достижению организмом адаптивных результатов. Процессы саморегуляции в функциональных системах проявляются в том, что отклонение результата от уровня, обеспечивающего нормальную жизнедеятельность организма, само является причиной уровня измененных физиологических функций. В качестве адаптивных результатов, организующих функциональные системы, выступают различные показатели внутренней среды, а также результаты деятельности организма во внешней среде, удовлетворяющие его различные метаболические и другие потребности. Функциональные системы своей саморегуляторной деятельностью определяют, таким образом, гомеостаз и активную адаптацию в среде обитания [Судаков, 1990]. К.В.Судаков [1993] отмечает, что поведение в процессе эволюции включалось в деятельность именно тех функциональных систем, которые определяют взаимодействие живых организмов с внешней средой. Благодаря поведенческой деятельности живые организмы приобрели способность за счет взаимодействия с определенными факторами внешней среды активно управлять свои внутренние потребности.

В деятельности функциональных систем, определяющих взаимодействие животных и человека с внешней средой, существенная роль принадлежит мотивациям, которые формируются метаболическими и другими потребностями как интегрированное состояние мозга. Именно мотивация придает поведению активный, преобразующий окружающую среду характер, определяя не только его реагирования на внешние стимулы, но и взаимодействие с определенными факторами внешней среды во имя удовлетворения исходных потребностей. Далее автор отмечает, что И.П.Павлов, подчинившийся при изучении процессов высшей нервной деятельности традициям классической рефлекторной теории, сосредоточил все внимание на действии внешних стимулов. Он писал: «Досих пор в моем изложении ни разу не встречалось фактов, которые отвечали бы в субъективном мире тому, что мы называем желаниями... В наших опытах то, что в субъективном мире

представляется желанием, выражалось лишь в движении животного, на деятельности же слюнных желез не давало себя знать совершенно в положительном смысле. Таким образом, фраза, что страстное желание возбуждает работу слюнных или желудочных желез, совершенно не отвечает действительности» [Павлов, 1951]. Автор отмечает, что это высказывание И.П.Павлова весьма характерно отражает его позицию. Он исследовал только реакции животных и, в частности, в большинстве своем реакции слюнных желез на внешние, в том числе и условные, раздражители, и не касался роли других компонентов системной организации поведения, в частности, мотивации и памяти, хотя в отношении выработки и выявления пищевых условных рефлексов И.П.Павлов первый обратил внимание на роль «пищевой возбудимости».

Как видно из приведенной цитаты, И.П.Павлов специально отмежевался от внутренних факторов, обуславливающих поведения, и сосредоточил все свое внимание на объективном изучении реакций животных на внешние условные и безусловные раздражители. Такой подход к исследованию поведения И.П.Павлов сохранил во всех последующих работах [Судаков, 1993].

Для ясного представления есть необходимость остановиться на роли условного рефлекса и функциональной системы в организации поведения. Теория условных рефлексов объясняет поведение живых существ как выработанные реакции на действие условных раздражителей, предварительно сочетавшихся с безусловно-рефлекторной деятельностью. Теория функциональных систем объясняет поведение как отражение деятельности системной организации, складывающейся под влиянием потребности и предшествующих достижений адаптивных результатов – удовлетворения ведущих потребностей организма, и включающей в свою центральные архитектуру ряд последовательно сменяющихся друг друга стадий: афферентный синтез, принятие решения, акцептор результата действия, эфферентный синтез. Системная организация поведения все время разворачивается по принципу опережения и саморегуляции путем сравнения обратной афферентации о параметрах достигнутого результата со свойствами акцептора результата действия. П.К.Анохин [1973] рассматривал дугу рефлекса как компонент сложной архитектуры системной организации поведенческого акта.

К.В.Судаков [1993] отмечает, что при наложении дуги условного рефлекса на структуру системной архитектуры поведенческого акта можно видеть, насколько многообразнее системная архитектура поведенческого акта. В ней имеются отсутствующие в архитектуре дуги условного рефлекса стадии афферентного синтеза, принятия решения и акцептора и результата действия.

Условный рефлекс любой сложности заканчивается отраженным действием и только действием, в то время как системная организация поведения направлена на достижение полезных для организма результатов, удовлетворяющих его ведущие потребности. В отличие от рефлекса, в архитектуре которого обратная афферентация поступает к центральным структурам [Беренштейн, 1990], в функциональных системах обратная афферентация поступает к акцептору результата действия от разнообразных параметров результатов поведения. Параметры результата оказывают действие на разнообразные рецепторные образования, испытывающие потребности животных: зрительные, обонятельные, слуховые, тактильные, температурные и т.п. Все это ведет к тому, что и обратная афферентация в функциональных системах поведенческих актов, с помощью которой осуществляется оценка достигнутых результатов, всегда многопараметренна и

поступает в центральную нервную систему по различным сенсорным каналам, включая афферентацию от проприорецепторов, участвующих в поведении мышц. Акцептор результата действия, который строится под влияние этой многоканальной обратной афферентации от достигаемых результатов, тоже является многоуровневым и широко представлен на различных уровнях центральной нервной системы [Судаков, 1984]. При этом у отдельных видов животных могут преобладать свои специфические каналы оценки результатов действия (зрение – у птиц, обоняние – у собак и т.д.).

Образование условных рефлексов на основе системной организации поведенческих актов представлено в работе К.В.Судакова [1993], далее автор отмечает, что животные, испытывающие определенную потребность с помощью ориентировочно-исследовательской деятельности, взаимодействуют с разнообразными факторами окружающей его среды и оценивают их с помощью обратной афферентации с точки зрения их значения для удовлетворения его доминирующей потребности. Эти факторы и становятся условными раздражителями.

Путем запечатления на структурах мозга, активированных доминирующей мотивацией, пусковые и подкрепляющие раздражители приходят в тесное взаимодействие в аппарате акцептора результата действия. В результате формируется динамическая программа поведения.

Механизм взаимодействия, мотивационного и подкрепляющего возбуждений с действием условного стимула на отдельных нейронах мозга можно представить на основе развиваемых автором представления о центральной архитектонике системного кванта поведения [Судаков, 1986]. Пусковая афферентация, вызванная условным стимулом, поступает к пирамидным нейронам коры, активированным восходящими влияниями доминирующей мотивации. Условный стимул дополнительно активизирует исполнительные механизмы поведения и акцептор результата действия ранее сформированного доминирующей мотивацией.

Изложенная точка зрения нашла подтверждение в экспериментах Журавлева [Журавлев, 1986]. На отдельных нейронах сенсомоторной коры у кроликов показано, что в начальной стадии выработки пищевого условного рефлекса условный раздражитель усиливает пачкообразную активность, характерную для доминирующей мотивации голода. После 15-20 сочетаний условного раздражителя с пищей в ответ на условный раздражитель нейроны опережающе демонстрируют упорядоченную активность, характерную для пищевого подкрепления. После 20-40 сочетаний упорядоченная активность появляется на фоне как отражение действия обстановочных факторов. На следующих этапах выработки условного пищевого рефлекса в ответ на действие условного раздражителя проявляется фазовая активность нейронов.

Автор отмечает, что полученные материалы свидетельствуют о том, что условно-рефлекторный принцип, открытый И.П.Павловым, проявляется в системной организации поведенческих актов. Системный принцип организации поведения в свою очередь, раскрывает более богатый мир фундаментальных физиологических процессов, лежащих в основе высшей нервной деятельности человека и животных. Теория функциональных систем указывает на то, что живые организмы не только уравновешены с окружающей и внешней средой, но и постоянно активно воздействуют на окружающую их среду, стремясь удовлетворить свои насущные потребности [Судаков, 1993].

Р.И.Кругликов [1993] считает, что основным элементом целостной высшей нервной деятельности (поведения) является условный рефлекс. Как указывал в свое время И.П.Павлов, «фактом условного рефлекса отдается в руки физиолога огромная часть высшей нервной деятельности, а может быть, и вся [Павлов, 1947]. Далее автор отмечает, что И.П.Павлов не рассматривал поведение как механическую сумму различных условных рефлексов. Э.А.Асратян подчеркивал, что в понимании И.П.Павлова «большой мозг в соответствии с текущими потребностями организма и конкретной обстановкой в окружающей его среде производит синтез таких первичных условных рефлексов, превращает их в цепи или сложные комплексы рефлекторных реакций, в упорядоченные во времени и пространстве системы условных рефлексов в сложные навыки и целостные поведенческие акты, и в конечном итоге, и в поведение как целое» [Асратян, 1974]. Р.И.Кругликов [1993] отмечает, что изучение физиологии головного мозга – естественный и адекватный путь к пониманию физиологических механизмов условного рефлекса. Однако условный рефлекс может быть не только объектом исследования. Изучение физиологии даже самых простых и элементарных условных рефлексов есть путь к раскрытию роли и механизмов участия головного мозга в построении систем рефлексов – целостного поведения. Это означает, что условный рефлекс может служить высокоэффективным инструментом исследования роли мозга в целостном поведении. Далее автор, переходя к оценке условного рефлекса как инструмента исследования, следует, прежде всего, рассматривать роль этого инструмента в исследовании детерминации поведения. Известно, что эта острейшая проблема в течение долгого времени решалась на альтернативной основе в виде абсолютного противопоставления внешних и внутренних детерминантов. В деятельности мозга последние квалифицировались либо только как ответы на внешние воздействия, либо только как самодовлеющая внутренняя активность, т.е. проблема, формулировалась в виде альтернативы «активность или реактивность». Однако углубленное исследование условного рефлекса, как и достижения общенаучной и философской метадологической мысли, убедительно показало несостоятельность и неправомерность альтернативного подхода к проблеме «активность-реактивность». В деятельности мозга активность и реактивность неразрывны, образуя диалектическое единство. При самом общем подходе реактивность, т.е. ответы на внешние воздействия, есть нечто иное, как модификации ни на миг не прекращающейся внутренней активности. При таком понимании ответ мозга на внешние воздействия непременно выступает как единство внешнего и внутреннего. Детерминирующая роль внешних воздействий, превращение их в стимулы-сигналы, обусловлена не физико-химическими свойствами определенного внешнего воздействия, а определенным выработанным отношением организма к данному воздействию. Внешний стимул становится причиной ответных реакций мозга только потому, что этот стимул соответствующим образом модифицирует внутреннюю активность мозга и в конечном итоге эти модификации закрепляют за внешним стимулом детерминирующую роль. Организм с помощью мозга творит свою среду, превращая ее из чисто физической в физиологическую. Таким образом, с помощью условного рефлекса удастся с достаточной полнотой выявлять роль внутренней активности в детерминации поведения. Исходя из известного принципа «анатомия человека – ключ к пониманию анатомии обезьяны» можно утверждать, что раскрывающееся в условном рефлексе взаимодействие внешнего и внутреннего составляет сущность любых реакций мозга. Ответ мозга на любой так называемый индифферентный раздражитель всегда есть

модификация внутренней активности, вызываемая этим раздражителем. Именно поэтому особенности ответа мозга не могут быть выведены только из свойств раздражителей. Любые составляющие ответа мозга (поведенческие, нейрофизиологические, нейрохимические, отражающие функционирование микро- и макроуровней его структурно-функциональной организации), не могут быть ничем иным, как результат модификации внутренней активности индифферентным или сигнальным раздражителем [Кругликов, 1993].

Автор отмечает, что условный рефлекс – продукт истории взаимоотношений организма и среды. Хранителем этой истории являются энграммы, следы памяти. Реализация условного рефлекса – это воспроизведение энграммы. В текущую деятельность неизбежно «вторгается» прошлое. Эта историчность условного рефлекса является не частным, а общим принципом функционирования мозга, наиболее ярко проявляющимся в условном рефлексе. Через историчность условного рефлекса раскрывается роль фактора времени, в частности, говоря словами А.А.Ухтомского, роль «Истории системы» в организации поведения. И действительно, опознание мозгом внешнего стимула – относительно простая операция по сравнению с условным рефлексом – включает сопоставление воспринимаемого сигнала с хранящимися в аппарате памяти энграммами. Условный рефлекс как механизм приобретения индивидуального опыта есть в то же время основа прогнозирования будущих ситуаций. Прочность условного рефлекса есть по сути дела мера «заглядывания в будущее»: события, достаточно часто имевшие место в прошлом, предопределяют высокую прочность условного рефлекса, которая есть величина вероятности встречи с аналогичными событиями в будущем. Прочность условного рефлекса может предопределяться и значимостью переживаемой ситуации: жизненно важные события оставляют в центральной нервной системе прочный след потому, что организм должен быть максимально вооружен при повторной встрече с такими ситуациями. Механизм условного рефлекса придает целостному поведению целенаправленность, опережающий характер. Суть поведения – не ответы на те или иные внешние стимулы, а поиск стимулов-детерминантов. Уместно в связи с этим подчеркнуть, что даже сложные врожденные реакции требуют для своей реализации наличия определенных внешних воздействий – факторов-релизоров.

Далее автор отмечает, что сколь важна роль фактора времени в организации целостного поведения. По сути дела, время играет организующую роль в любых формах адаптивного поведения. Есть много оснований рассматривать время как один из факторов образования и функционирования функциональных систем, лежащих, согласно П.К.Анохину, в основе поведенческих актов. С помощью метода условных рефлексов получено множество данных, способствующих раскрытию и конкретизации роли времени в деятельности мозга при осуществлении поведенческих актов. Использование метода условных рефлексов позволило выявить один из важных факторов реализации роли времени в поведении – избыточность энграмм, представляющая собой воплощение принципа избыточности любых биологических программ. Как показал М.Я.Рабинович, «в основе каждого условно-рефлекторного акта лежит особая функциональная организация популяции нейронов ряда корковых, подкорковых и даже спинальных образований, приобретших способность по мере становления условной связи воспроизводить сложную структуру следов предварительных сочетаний в ответ на один сигнальный стимул. Такие условно-рефлекторные акты, наиболее известные и хорошо изученные, можно обозначить

как сигнально-детерминированные. Наряду с сигнально-детерминированными реакциями существует не менее важный класс условно-рефлекторных актов, также возникающих по механизму воспроизведения следов ранее выработанных навыков, но без участия внешних сигналов, как внутри мозгового процесса. В отличие от первых, эти реакции можно обозначить как «центрально-детерминированные» (Рябинович, 1975). Центрально-детерминированные реакции по своей структуре намного богаче сигнально-детерминированных. Это означает, что условный раздражитель извлекает из нейронов лишь часть запасенной информации, которая, однако, необходима и достаточна для воспроизведения соответствующего условного рефлекса. Но из этого, в свою очередь, вытекает, что сформировавшаяся энграмма оказывается избыточной по отношению к породившей ее ситуации. Такая избыточность энграммы обеспечивает возможность ее реализации в будущем по близкому, но иному поводу и иным, чем в исходной ситуации, способом. Весьма вероятно, что явления афферентной и эфферентной генерализации связаны с этой избыточностью энграмм [Кругликов, 1993, с.50]. Далее автор отмечает, что избыточность энграммы представляет собой условие вероятностно-статистического прогнозирования и построение соответствующего поведения.

Исследование условных рефлексов на нейрональном уровне позволило приблизиться к пониманию гибкости поведения, механизмов его упреждающего характера. Метод условных рефлексов позволил вскрыть истинную природу мотивационного поведения. Как известно, внешние беспричинные поведения, направленные «изнутри» теми или иными потребностями и соответствующими мотивациями, многими исследователями трактовались как вне- или надрефлекторные формы поведения, принципиально отличные от вызываемых внешними или внутренними стимулами условных рефлексов. Одна из научных заслуг Э.А.Асратяна состоит в том, что он выявил физиологические механизмы мотивационного поведения, показав роль обратных условных связей в его построении. Этот строго доказанный научный факт имеет серьезное философское и методологическое значение, поскольку вскрывает природу «спонтанных» реакций и тем самым способствует пониманию их детерминации.

Использование метода условных рефлексов для изучения механизмов памяти – важнейший механизм поведения. Практически все существующие сейчас основные представления о природе и временной организации памяти получены с помощью метода условных рефлексов. Уже первые эксперименты с использованием электросудорожного шока, наносимого через разные интервалы после выработки оборонительного условного рефлекса, позволили выявить зависимость уязвимости временной связи (энграммы) от ее «возраста». На основании этих и других подобного рода данных, полученных с использованием других амнезирующих агентов, в том числе различных фармакологических препаратов и ингибиторов синтеза РНК и белка, были обоснованы представления об этапах жизни энграммы и ее нейрохимических механизмах.

Так, в течение десятилетий использовавшийся для изучения поведения условный рефлекс оказался незаменимым, чрезвычайно эффективным инструментом исследования одной из наиболее острых и современных проблем нейробиологии – проблемы памяти. Познавательные ситуации, возникающие при использовании условных рефлексов, как уже отмечалось, позволяют выявить и исследовать такие стороны и механизмы деятельности мозга, которые оказываются недоступными для исследования в любых других познавательных ситуациях. Наглядной иллюстрацией сказанного может служить

интервально-селективная гипотеза замыкания временных связей, выдвинутая Г.А.Вартаняном [1990]. Суть этой гипотезы состоит в том, что межимпульсные интервалы «рассматриваются в качестве главного информационного элемента в импульсных потоках, генерируемых нервными клетками. Это положение основывается на том, что интервал между импульсами, как это твердо установлено в экспериментах, лежит в основе межнейронной функциональной связи. В результате нейрон в сложных нервных сетях реагирует импульсами только тогда, когда в приходящей к нему из разных источников импульсации имеется тот интервал, в который он селективно настроен [Вартанян, 1990, с.159]. Основу обучения составляет перестройка интервалоселективных свойств нейронов и формирование новых межнейрональных связей.

Использование метода условных рефлексов позволило существенно дополнить и уточнить представления о пластичности мозга как одном из свойств, проявляющихся при построении поведения. Речь идет о фактах изменений врожденных (безусловных) рефлексов под влиянием условных. Так, Э.А.Асратян с соавт., показал возможность условно-рефлекторной перестройки врожденных реакций конечностей, в результате которой безусловный раздражитель вызывает вместо флексии конечности экстензию, и наоборот. Этот факт не только свидетельствует о могуществе условного рефлекса, но и значительно углубляет и дополняет представления об участии центров безусловных рефлексов в организации поведения. Долгое время считалось, что врожденные реакции стабильны и неизменны и на основе этих свойств, служат фундаментом для выработки условных рефлексов. Факты изменчивости безусловных рефлексов при их включении в систему условного рефлекса не только опровергли такую точку зрения, но и выявили два принципиальных обстоятельства. Первое из них состоит в том, что построение целостного поведения включает не только перестройку взаимоотношений организма и среды, что является важным условием совершенства и адекватности адаптивной деятельности. Следует отметить, что в такого рода перестройках находит свое выражение активность условного рефлекса. Другое принципиальное обстоятельство состоит в том, что безусловные реакции изменяются при включении в систему условного рефлекса. Это означает, что при включении в систему безусловный рефлекс может изменять свои свойства под влиянием системных воздействий. Но известно, что система не может «навязать» входящим в нее элементам чуждых им свойств, а лишь обеспечивает возможность проявления свойств, не проявляющихся в иных условиях. В условно-рефлекторной ситуации изменчивость безусловных рефлексов выявляется в полной мере и в такой степени, в какой она не может быть обнаружена ни в какой иной ситуации. Иными словами, условный рефлекс создает такую познавательную ситуацию, в которой с наибольшей полнотой «высвечивается» безусловный рефлекс.

Резюмируя изложенное, можно заключить, что использование даже простейших условных рефлексов позволяет выяснять природу более сложных форм мозговой деятельности, участвующих в построении целостного поведения [Кругликов, 1993, с.51].

Как известно, основные принципы рефлекторной теории сформулированы И.П.Павловым в знаменитом «Ответе физиолога психологам» в 1932г. Согласно И.П.Павлову, «теория рефлекторной деятельности опирается на три основных принципа точного научного исследования: во-первых, принцип детерминазма, т.е. толчка, повода, причины для всякого данного действия, эффекта; во-вторых, принцип анализа и синтеза, т.е. первичного разложения целого на части и затем снова постепенного сложения целого

из единиц, элементов: и наконец, в-третьих, принцип структурности, т.е. расположения действий силы в пространстве, приурочение динамики к структуре [Павлов, 1951, с.164]. Характеризуя далее рефлекторную теорию, И.П.Павлов указывал: «Теория рефлекса постоянно... непрерывно увеличивает число явлений в организме, связанных с определяющими их условиями, т.е., все более и более детерминирует целостностную деятельность организма... Организм состоит из массы крупных отдельных частей и их миллиардов клеточных элементов, производящих соответственно массу отдельных явлений, однако между собой тесно связанных и образующих объединенную работу организма. Теория рефлекса дробит эту общую деятельность организма на частные деятельности, связывая их как с внутренними, так и с внешними влияниями, и затем снова соединяет их друг с другом, через что делается все более и более понятными как целостная деятельность организма, так и взаимодействие организма с окружающей средой». При этом «функция связи как внутренних, так и внешних соотношений в организме осуществляется в нервной системе, представляющей видимый аппарат. На этом, конечно, аппарате разыгрываются динамические явления, которые и должны быть приурочены к тончайшим деталям конструкции аппарата» [Павлов, 1951, с.165].

Р.И.Кругликов [1988] отмечает, что И.П.Павлов специально подчеркивал, что «физиолог, стоя на рефлекторной схеме, никогда не вообразил себе исследование центральной станции сколько-нибудь детально разработанным даже в простейших конструкциях этих станций... В высших центральных станциях он, помимо возможного приурочивания функций к деталям конструкций, сосредоточивает, пока по необходимости, свое внимание, свою работу главным образом на динамике, на общих функциональных свойствах мозговой массы [Павлов, 1951, с.166]. Эти хорошо известные положения И.П.Павлова при ближайшем рассмотрении оказываются внутренне глубоко взаимосвязанными.

Первый и главный принцип рефлекторной теории – принцип детерминизма – находит свою дополнительную характеристику и конкретизацию в принципах анализа и синтеза, и структурности, а также в идее системности. Подтверждается также зависимость физиологических эффекторов от динамики и общих функциональных свойств мозговой ткани.

Важнейшим итогом аналитико-синтетической деятельности мозга в афферентной сфере является воссоздание причины определенного поведения. Биологический смысл анализа и одновременно протекающего синтеза, воспринимаемых экстрацеребральных воздействий как раз и состоит в раскрытии их сигнального значения. Как известно, одно из дежурных (и ставших уже традиционными) обвинений рефлекторной теории состоит в том, что в рамках этой теории организм оказывается пассивным, идущим всецело по поводу у внешних воздействий. Автор далее отмечает, что на самом деле детерминизм рефлекторной теории в понимании И.П.Павлова отнюдь не механистический детерминизм, исчерпывающийся внешней причинностью. «Сверхзадача» аналитико-синтетической деятельности мозга состоит в оценке тех или иных воздействий как возможных сигналов. В ходе этой аналитико-синтетической деятельности реализуется активное отношение организма к воспринимаемым воздействиям, осуществляется вклад внутренних компонентов детерминизма в общие, и таким образом, выступает как механизм детерминации создания и опознания причин предстоящей активности. Это положение имеет принципиальный характер, поскольку открывает путь к пониманию сущности

внутренних детерминалей («самодетерминация»), т.е. к пониманию природы активности организма, соотношений активности и реактивности в его поведении.

Что касается принципа структурности, приуроченности динамики к структуре, то, не говоря уже об указании И.П.Павлова на то, что «динамические явления... должны быть приурочены к тончайшим деталям конструкции» нервного аппарата, сам принцип структурности есть раскрытие еще одного аспекта детерминации рефлекторной (отражательной) деятельности мозга. Ни душа, ни бестелесные факторы, ни третий мир (по Попперу и Экклзу), а материальные процессы, приуроченные к материальному субстрату («тончайшим детерминалям конструкции»), выступают как механизм детерминации. В этом принципе, как и в других принципах рефлекторной теории, воплощен материализм, сочетающийся с диалектическим пониманием детерминации прежде всего в виде интеграции внешних и внутренних причин, выступающих не изолированно, как единая система (системная причинность!). «Приуроченность динамики к структуре», по сути дела, представляет собой единство отражения и причинности, и причинность в такой же степени несет в себе внутренние компоненты («самодетерминация» в буквальном смысле), как и активное отражение. Значение внутренних компонентов детерминации подчеркивается И.П.Павловым указанием на необходимость учета динамики и общих свойств (т.е. функционального состояния) мозговых структур.

Таким образом, сформулированные И.П.Павловым принципы рефлекторной теории, действительно, внутренне глубоко связаны друг с другом и в общей форме вполне достаточны для понимания сущности процессов высшей нервной деятельности, процессов обучения и памяти [Кругликов, 1988, с.100]. Далее автор отмечает, что И.П.Павлов использовал категорию «цель» для объяснения поведения. И.П.Павлову принадлежит известная работа о рефлексе цели; категория «цель» использована им при описании поведения антропоидов, а условный рефлекс – это и есть механизм адаптивного, т.е. целенаправленного и целесообразного поведения. Что же касается приводимой Д.Н.Меницким цитаты из работы И.П.Павлова, то выражение «в тот или другой рецепторный прибор ударяет тот или иной агент внешнего мира или внутреннего мира организма» вовсе не означает, что этот удар – чистая случайность. Хорошо известно, что животное ждет этого удара, ищет его, т.е. организм деятельно, активно отыскивает стимул-сигнал с целью удовлетворения определенной потребности. Следовательно, утверждение о том, что рефлекторная теория оставляет вне поля зрения целесообразность, целенаправленность поведения, основано на слишком одностороннем понимании рефлекторной теории. Следует попутно отметить, что глубокий и весьма доказательный анализ целенаправленности условного рефлекса проведен Г.Х.Шингаровым [1974].

Р.И.Кругликов [1988] отмечает, что, возвращаясь к более обобщенному пониманию рефлекторной природы поведения – концепции биодетерминизма, следует подчеркнуть, что три источника биодетерминизма определяют и три его главных смысловых ядра.

«Борьба за гомеостаз» в качестве важнейшего общего фактора жизнедеятельности, – пишет М.Г.Ярошевский, – вводила в научное мышление принцип биодетерминизма. С иных, чем Бернар, позиций, с точки зрения развития животного мира в целом этот принцип утверждала эволюционная теория Дарвина с ее законами естественного отбора и неумолимой борьбы за существование. Бернар вел учением о гомеостазе принцип саморегуляции, Дарвин – учением о естественном отборе – принцип развития. Оба учения имели своей предпосылкой несколько фундаментальных идей: о специфике живой

системы... о ее целесообразной активности. Вместе с тем в этих учениях особенности функционирования живой системы исчерпывались общебиологическим планом. Они не водили психику в качестве неперемennого, особого причинного фактора в систему выдвинутых ими принципов (гомеостаз, естественный отбор)» [Ярошевский, 1981]. Раскрытие значения психики как одного из детерминирующих поведение факторов связано с именем И.М.Сеченова, что значительно расширило и углубило концепцию биодетерминизма.

Применительно к отражательной деятельности мозга биодетерминизм сеченовско-павловского понимания объясняет способность организма противостоять внешним влияниям, т.е. его способность модифицировать ответы на внешние воздействия.

Характеризуя сущность биодетерминизма в сеченовско-павловском понимании, М.Г.Ярошевский подчеркивает особую роль в категориальном аппарате этого биодетерминизма такого ключевого понятия, как «чуждый механодетерминизму раздражитель-сигнал, неотделимый от другой детерминанта – потребности. Обусловленной присущим только живым системам обменом веществ» [Ярошевский, 1984].

Категория «потребность» отражает общее свойство любых живых систем, которые, противостоя факторам своей среды, поддерживают устойчивое неравновесное состояние, «жизненный потенциал», направленный на восполнение за счет среды «своего» недостающего. Потребность выступает как основной механизм организма со средой, его «обращенности» к среде, как тот. «базисный» общебиологический детерминант, из которого вырастают более частные и более специфические детерминанты. Один из глубинных аспектов положения о диалектическом единстве организма и среды состоит в том, что именно потребность предопределяет тот круг внешних факторов, который способен удовлетворить данную потребность и поэтому входит в состав физиологической (а не физической) среды организма. Организм и его среда образуют целостную систему. Цементирующим фактором которой выступает потребность. Именно потребность выступает как главный биологический механизм активности живых систем, их «обращенности» к внешнему миру – источнику удовлетворения потребностей. А это предопределяет всю систему внешних и внутренних детерминантов, обуславливающих в совокупности характер активности живых систем.

На определенном этапе эволюции в систему этих детерминантов включается фактор сигнальности и психика. При этом прототипы сигнальности могут быть обнаружены уже у самых примитивных организмов и даже на субклеточно-молекулярном уровне живой материи [Кругликов, 1988, с.115].

К.В.Судаков [2009] отмечает, что любой условный рефлекс всегда вырабатывается на основе какой-либо жизненно важной потребности животного (в пище или в избегании опасности и т.д.) и доминирующей мотивации. При этом подкрепляющие факторы выступают в качестве полезных для организма результатов.

Доминирующая мотивация организует ранее хаотические функциональные элементы головного мозга в специальную констелляцию, определяющую поведение животных. Подкрепление – полезный приспособительный результат в процессе условно-рефлекторного обучения животного организует структуры головного мозга в специальную функциональную систему, в акцептор результата действия которой включаются параметры условного сигнала и подкрепления.

Однако система организованной мотивации нервных элементов еще не является истинно функциональной системой. Поведение, вызванное этой системой, может долгое время оставаться неадекватным, т.е. не удовлетворяющим исходную потребность организма. Только после достижения потребного результата его параметры «отпечатываются» на структурах головного мозга, ранее охваченных мотивационным возбуждением. Таким образом, адаптивный результат выступает в системообразующей роли. Формируется аппарат предвидения параметров потребного результата – акцептор результатов действия. В результате этого, система становится функциональной. Она при последующих возникновении аналогичных потребностей приобретает способность оценивать акцептором результатов действия в динамике поведения субъекта параметры потребных результатов в окружающей среде [Судаков, 2002, 2008].

Как писал П.К.Анохин, результат функциональной системы всегда имеет только полезное (адаптивное) значение для организма [Анохин, 1978; Судаков, 1984, 1997]. Полезный приспособительный результат всегда определяет оптимальную жизнедеятельность [Судаков, 2009]. Далее автор отмечает, что полезные приспособительные результаты универсальны только для функциональных систем, определяющих оптимальный уровень жизнедеятельности.

В нормальных условиях жизнедеятельности, как правило, большинство функциональных систем гомеостатического уровня работают в автоматическом режиме при значительном сужении обратной афферентации от результата их действия. В условиях патологии, когда возникают затруднения в достижении полезного приспособительного результата, расширяется объем эффекторных механизмов деятельности функциональных систем, интенсифицируется их деятельность. Следует четко различать патологические функциональные изменения, вызванные возмущающими повреждающими факторами, от адаптивных функционально-структурных отклонений, развивающихся в функциональных системах, благодаря деятельности их компенсаторных защитных механизмов.

В системных позициях компенсация нарушенных функций всегда идет в направлении сохранения функциональными системами способности обеспечивать их полезные приспособительные результаты и оптимальные приспособительные результаты и их оптимальные для жизнедеятельности взаимодействия. Процессы компенсации во всех случаях направляются полезными для жизнедеятельности организма результатами. Основным условием компенсации нарушенных функций в любой функциональной систем является сохранение хотя бы минимальной информации о конечном результате ее деятельности. По мере компенсации складывается новая системная интеграция, которая в каждом конкретном случае имеет полезное для организма приспособительное значение [Судаков, 2009, с.6]. Вместе с тем при действии на организм повреждающих факторов бактериальной или другой природы формируются «патологические системы». Свойства и особенности формирования «патологических систем» подробно изучены Г.Н.Крыжановским [1980, 2002]. «Патологические» системы в центральной нервной системе строятся на основе открытого им принципа детерминанты.

Патологический очаг может объединить в патологический процесс местные метаболические реакции и ряд органов, так же, как и регуляторные процессы. Тем не менее, и по отношению к «патологическим» системам происходит перестройка деятельности нативных физиологических функциональных систем, причем их активность может быть направлена на ликвидацию патологического очага или установление нового

компенсаторного уровня меж- и внутрисистемных отношений. Наличие в организме «патологической» системы, функционирующей по законам патологии, естественно, изменяет сложную деятельность дефинитивных физиологических функциональных систем организма («антиподов», по Г.Н.Крыжановскому). В этом случае деятельность одних из них оказывается нарушенной, а другие компенсируют нарушенные функции, обеспечивая в меру возможности оптимальный уровень процессов жизнедеятельности. При этом в целом организме складывается противодействие двух тенденций: с одной стороны, патологическая, создающая нарушения нормальных физиологических функций, с другой – компенсаторная деятельность физиологических функциональных систем, направленная на ликвидацию патологического процесса. В заключение данной главы следует отметить о том, что в соответствии с рефлекторной теорией функциональная система П.К.Анохина [1968] складывается из ряда узловых механизмов, обнаруживающих в своем взаимодействии все специфические черты истинной активности мозга живого организма: целесообразность, приспособление, потребность и мотивацию, выбор стимула и характер реагирования, предвидение (опережающее отражение). Принцип функциональной системы на современном нейрокибернетическом уровне объясняет аналитико-синтетическую и системную деятельность головного мозга. Можно полагать, что системный принцип, органически включающий в себя процессы ассоциирования, является ведущим в функциональной организации нервных связей на всех уровнях сложности поведения. В результате действие эндогенных и экзогенных раздражителей с активным участием различных рецепторов, воспринятые различные кодированные сигналы обобщаются на уровне нейрональных элементов рефлекторной дуги, формируют временную связь с активным участием нейрохимических механизмов мозга – это несомненно есть проявление системной работы больших полушарий.

Известно, что такая активная роль в жизнедеятельности организма животных придается временным связям, ассоциациям, условным рефлексам в учении о высшей нервной деятельности. Н.А.Бернштейн, имея в виду взгляды И.П.Павлова, пишет: «В противовес этим представлениям о статичной пассивности организма современная физиология активности выдвигает существенно иной тезис: жизнедеятельность и поведение организма обуславливается не уравниванием со средой, а преодолением среды в своем движении по пути жизни [Бернштейн, 1961].»

Согласно представлению Н.А.Бернштейна [1961, с.280], произвольными действиями могут быть те действия, для которых не только программа, но и инициатива начала целиком определяются внутри индивида, для которых пусковой или спусковой сигнал вообще не играют решающей роли и могут вовсе отсутствовать [Шустин, 1980, с.92]. Далее автор отмечает, что мозг из органа психической деятельности и поведения, из аппарата переработки информации превращается в их источник. Характерная черта концепции «физиологии активности» - недооценка роли внешней среды в жизнедеятельности организма и переоценка внутренних факторов.

В концепции «физиологии активности» есть тезис о том, что «рефлекс – не элемент действия, а элементарное действие». Очевидно, в случаях развития сложных нервных процессов рефлексы на проприорецептивное раздражение могут быть охарактеризованы только как элементы целостного действия, а не как самостоятельные элементы действия. В свете рефлекторной теории рефлекс может выступать как поведенческий акт, как элемент действия и сложного поведения. Все это связано с целостной интегративной деятельностью

мозга, одним из основных механизмов которой является условный рефлекс. Поэтому никак нельзя сводить рефлекс лишь к элементарному действию. Процесс отражения живой системой явлений внешней и внутренней для организма среды представляет собой важнейшую особенность физиологической активности. Сигнальная роль условного рефлекса, его предупредительный характер – убедительное свидетельство его подлинной физиологической активности.

Как известно, основное положение ассоциативной психологии состояло в том, что ассоциации появляются в связи с одновременным возникновением, по крайней мере, двух очагов возбуждения в центральной нервной системе. Это положение было выдвинуто И.П.Павловым [Павлов, 1951, 438с.]. Своим принципом временных связей он доказал правильность положения ассоциативной психологии. В павловском понимании ассоциация детерминирована влиянием внешней и внутренней среды, и как физиологическое явление обнаруживается в поведенческом акте, в двигательных и вегетативных реакциях, т.е. формирование ассоциаций и их содержание обусловлены динамическим взаимодействием индивида с окружающей средой. Актуальное значение в этом взаимодействии имеют, по крайней мере, три исключительно важных факторов: сигнальность, временность и подкрепление, которые позволяют объяснить физиологический механизм образования новых связей – ассоциаций.

Известно, что И.П.Павлов [Павловские среды, 1949, 515с.] рассматривал понятия ассоциации, временной связи, условного рефлекса как тождественные. Он говорил: «Основной факт деятельности большой коры – это ассоциация, т.е. временное соединение клеток, которые были ранее разъединены и друг с другом не связаны... ассоциация = это бесспорный и очевидный факт (Павлов, 1949, с.196). И.П.Павлов утверждал, что образование временных связей, т.е. ассоциаций, это и есть понимание, приобретение знаний определенных отношений внешнего мира: «Все обучение заключается в образовании временных связей, а это и есть мысль, мышление, знание» [Павловские среды, 1951, с.576]. «Мышление непременно начинается с ассоциаций, с синтеза, затем идет соединение работы с анализом, который уточняет соотношения между предметами и явлениями окружающей среды» [Павловские среды, 1949, с.585]. Следует отметить, что реакция животных на отношении раздражителей и их обобщение, по-видимому, возникла в процессе эволюции как результат адаптационной деятельности организма, вступившего в разносторонние отношения с окружающей средой. Такая реакция стала возможной благодаря достаточно высокому уровню аналитико-синтетической деятельности мозга млекопитающих – собак, обезьян и, наконец, человека. Вполне естественно, что у обезьян, стоящих на более высокой ступени эволюции, рефлекс на отношении раздражителей и их обобщение представлены значительно лучше, чем у собак, а у человека широко развито селективное, избирательное обобщение, лежащее в основе возникновения разнообразных временных связей, лежащих в основе первичного звена нейрофизиологических механизмов интегративной деятельности мозга.

К.В.Судаков в предисловии монографии П.К.Анохина «Очерки по физиологии функциональных систем» отмечает, что одним из наиболее важных обобщений, вытекающих из физиологической архитектоники функциональной системы, является представление об интегративной деятельности нейрона, изложенное в последней работе П.К.Анохина. Новый принцип интегративной деятельности нейрона основан на совершенно иных по сравнению с классическими для нейрофизиологии представлениях.

Новый принцип интегративной деятельности нейрона включает структурные, нейрофизиологические и нейрохимические доказательства внутренней зональной обработки и интегрирования синаптических возбуждений, приходящих к одному и тому же нейрону по различным путям. Это представление исключает возможность объяснить нейрон, исходя из принципа электрической суммации постсинаптических потенциалов на его мембране [Анохин, 1975, с.14].

Исследование специфических химических процессов на синапсах корковых клеток дало возможность П.К.Анохину выдвинуть конвергентную теорию образования временных связей на одиночных нейронах мозга. В соответствии с этой теорией связь между условным раздражителем и подкреплением может формироваться в протоплазме одних и тех же нейронов коры головного мозга, к которым адресуются возбуждения от условного и безусловного раздражителей.

Возникнув на основе теории условных рефлексов И.П.Павлова, теория функциональных систем явилась ее творческим развитием. Вместе с тем в процессе развития самой теории функциональных систем она вышла из рамки классических рефлекторных теорий и оформилась в самостоятельный принцип организации физиологических функций. Функциональные системы имеют отличную от рефлекторной дуги циклическую динамическую организацию, вся деятельность составляющих компонентов которой направлена на обеспечение различных, полезных для организма и их взаимодействия с окружающей средой и себе подобных результатов.

С общей теоретической точки зрения функциональную систему представляют, как саморегулирующуюся организацию, динамически и избирательно объединяющую ЦНС и периферические органы и ткани на основе нервных и гуморальных регуляций для достижения полезных для системы и организма в целом приспособительных результатов. Полезными для организма, адаптивными результатами являются в первую очередь обеспечивающие различные стороны метаболических процессов гомеостатические показатели, а также вынесенные за пределы организма результаты поведенческой деятельности, удовлетворяющие различные биологические (метаболические) потребности организма, потребности зоосоциальных сообществ, социальные и духовные потребности человека.

Функциональные системы строятся, таким образом, прежде всего текущими потребностями живых систем. Они постоянно формируются метаболическими процессами. Кроме того, функциональные системы организма могут складываться под влиянием специальных факторов окружающей организма среды. У человека это в первую очередь факторы социальной среды. Механизмы памяти также могут быть причиной формирования функциональных систем, особенно поведенческого и психического уровней.

Совокупная деятельность каждой функциональной системы в их взаимодействии определяет сложные процессы адаптации внутри организма и в его взаимодействии со средой обитания.

Таким образом, функциональные системы представляют единицы сложной интегративной деятельности организма, в своей совокупности, определяющие жизнедеятельность целого организма в его взаимодействии с окружающей средой.

Таким образом, в данной главе освещены вопросы, связанные о роле гомеостаза как системобразующий фактор в развитии живых организмов направленное для выявления специфики живых систем с целью формирования структурных и функциональных элементов

рефлекторной дуги с активным участием доминантных состояний, эмоционально-мотивационных реакций на уровне нейрональных элементов мозга.

Список использованной литературы III главы

1. Акмаев И.Г., Гринкевич В.В. *От нейроэндокринологии к нейроиммунологии* // Бюлл.экспер.биол., 2001, №1, с.22-332.
2. Анохин П.К. *Биология и нейрофизиология условного рефлекса*. М., 1968, 547 с.
3. Анохин П.К. *И.П.Павлов. Жизнь, деятельность и научная школа*. М.-Л.: изд-во АН СССР, 1949а, 202с.
4. Анохин П.К. *Избранные труды. Кибернетика функциональных систем*. М.: Медицина, 1968, 400с.
5. Анохин П.К. *Опережающее отражение действительности* // Вопросы философии, 1962, №7, с.97.
6. Анохин П.К. *Очерки по физиологии функциональных систем*. М.: Медицина, 1975, с.14.
7. Анохин П.К. *Проблемы высшей нервной деятельности* // Под ред. П.К.Анохина. М.: изд-во АМН СССР, 1949, с.3.
8. Анохин П.К. *Системные механизмы условного рефлекса* // Журн.высш. нервн. деят., 1973, т.23, вып.2, с.229-247.
9. Анохин П.К. *Узловые механизмы теории функциональной системы*. М.: Наука, 1980, 197с.
10. Анохин П.К. *Философские аспекты теории функциональной системы. Избранные труды*. М.: Наука, 1978, 400с.
11. Анохин П.К. *Эмоции* // Большая Медицинская Энциклопедия. М., 1964, т.35, с.339.
12. Анохин П.К., Судаков К.В. *Системная организация поведения: новизна как ведущий фактор экспрессии ранних генов в мозге при обучении* // Успехи физиол.наук, 1993, т.24, №3, с.53-77.
13. Асратян Э.А. *Иван Петрович Павлов*. М., 1974, 217с.
14. Асратян Э.А. *Избранные труды. Рефлекторная теория высшей нервной деятельности*. М.: Наука, 1983, 926с.
15. Асратян Э.А. *Очерки по физиологии условного рефлекса*. М.: Наука, 1971, 358с.
16. Асратян Э.А. *Условный рефлекс, его универсальность и могущество* // Журнал высшей нервной деятельности, 1980, т.30, №3, с.631.
17. Базиян А.С. *Взаимодействие медиаторных и модуляторных систем головного мозга и их возможная роль в формировании психофизиологических и психоанатомических состояний* // Успехи физиол.наук, 2001, т.32, №3, с.3-22.
18. Базиян А.С. *Модуляторная интеграция как нейрохимическая основа интегративных процессов мозга I. Пресинаптические механизмы* // Нейрохимия, 1997, т.14, №3, с.240-247.
19. Базиян А.С. *Модуляторная интеграция как нейрохимическая основа интегративных процессов мозга II. Сомато-дендритные механизмы* // Нейрохимия, 1997, т.14, №4, с.323-343.
20. Базиян А.С. *Физиологическая роль аутоадренорецепторов*. М.: Наука, 1991, 159с.
21. Базиян А.С., Григорян А.Г. *Молекулярно-химические основы эмоциональных состояний и подкрепления* // Успехи Физиол.наук., 2006, т.37, №1, с.68-83.
22. Батуев А.С. *Высшие интегративные системы мозга*. Л.: Наука, 1981, 271с.
23. Батуев А.С. *Принцип доминанты в организации целенаправленного поведения* // Теоретические вопросы строения в деятельности мозга, М.: Медицина, 1983, №12, с.69-75.
24. Батуев А.С. *Физиология высшей нервной деятельности и сенсорных систем*. Спб: Питер, 2005, 317с.

25. Батуев А.С., Соколова Л.В. Мадридская речь И.П.Павлова и психофизиология поведения // Физиологический журнал им. И.М.Сеченова, 1993, т.79, №5, с.3-13.
26. Бауэр Э.С. Теоретическая биология. М.-Л.: изд-во Всесоюзного Института Экспериментальной медицины, 1936, с.17.
27. Беленков Н.Ю. Нейронные корреляты пищевого поведения / Интегративная деятельность нейронов. М.: медицина, 1979, с.81-90.
28. Беленков Н.Ю. Энкамма как эквивалент пусковой афферентации // Успехи физиологической науки, 1973, т.4, №1, с.53.
29. Беренштейн К.А. Физиология движения и активность / ред. О.Г.Газенко, М., 1990, 495с.
30. Бериташвили И.С. Избранные труды. Нейрофизиология и нейропсихология. М.: Наука, 1975, 668с.
31. Бериташвили И.С. Об образной психонервной деятельности животных. 3-е Сеченовское чтение. М.: МЗ СССР, 1966, 40с.
32. Бернштейн Н.А. На путях физиологии активности // Вопросы философии, 1961, №6, с.72, с.280.
33. Бернштейн Н.А. Очерки по физиологии движений и физиологии активности. М.: медицина, 1966, 349с.
34. Бернштейн Н.А. Пути и задачи физиологии активности // Вопросы философии, 1961, №6, с.77.
35. Вальдман А.В. Принципиальные проблемы изучения эмоционального поведения в экспериментах на животных // Структурная, функциональная и нейрохимическая организация эмоций. Л.: Наука, 1971, с.9-26.
36. Вартанян Г.А. Классический условный рефлекс и нейрохимические основы памяти // Нейробиология обучения и памяти. М., 1990, с.154-174.
37. Вартанян Г.А., Петров Е.С. Роль подкрепления в эволюции высшей нервной деятельности // Журн.эволюц. биохимии и физиологии, 1983, т.19, с.113-120.
38. Вартанян Г.А., Петров Е.С., Эмоции и поведение. Л.: Наука, ЛО, 1989, с.20.
39. Вильсон А. Молекулярные основы эволюции // В мире науки, 1985, №12, с.122-132.
40. Волков П.П., Короленко Ц.П. О соотношении психического и физиологического в отражательной деятельности мозга животных // Природа сознания и закономерности его развития. Новосибирск, 1966, с.10-21.
41. Воронин Л.Г. Эволюция высшей нервной деятельности. М.: Наука, 1980, 1977, 128с.
42. Выготский Л.С. Психологическая наука в СССР / Общест.науки в СССР, М.: Госиздат, 1928, с.
43. Гиляров М.С. Обратные связи и направление эволюционного процесса // вестник АН СССР, 1976, №8, с.68-76.
44. Гольденберг М.А. Воспроизведение синдромов акрихинового «психоза» у животных. Новосибирск, 1961, 223с.
45. Григорян Г.А. Проблема подкрепления. От целостного поведения к нейрохимическим основам и развитию психопатологий // Журн.высш.нервн.деят., 2006, т.55, №5, с.685-698.
46. Дубровский Д.И. Психические явления и мозг. М.: Наука, 1971, 383с.
47. Есаков А.И. Системные механизмы деятельности рецепторов // Функциональные системы организма. М.: Медицина, 1987, с.201-223.
48. Журавлев Б.В. Нейронные корреляты опережающих возбуждений // Системные механизмы поведения. М.: Медицина, 1990, с.171-179.
49. Журавлев Б.В. Системный анализ активности нейронов мозга при пищедобывательном поведении животных // Нейроны и поведение: системные аспекты. М., 1986, с.170-178.
50. Изард К.Э. Психология эмоций. Спб.: Питер, 1989, 464с.

51. Иоффе М.Е., Самойлов М.И. Обратные связи в сложных оборонительных рефлексах // Журн.высш.нервн.деят., 1972, т.22, вып.3, с.466.
52. Конорский Ю. Интегративная деятельность мозга. М.: Мир, 1970, 412с.
53. Котов А.В., Толыго С.М. О роли пищевой мотивации в механизмах активации памяти у животных // разгрузочно-диетическая терапия психических и соматических заболеваний с нервно-психическими нарушениями и ее физиологические механизмы. М.: НИИ Психиатрии МЗ РСФСР, 1978, т.57, с.125-127.
54. Кравцов А.Н., Томилина И.В. Молекулярные механизмы, лежащие в основе взаимодействия мотивационного и подкрепляющего возбуждений на нейронах мозга // Вестн. РАМН, 1994, №10, с.12-17.
55. Кругликов Р.И. А.А.Ухтомский и рефлекторная теория поведения // Журнал высшей нервной деятельности, 1985, т.35, вып.3, с.403-412.
56. Кругликов Р.И. Детерминизм и память // Вопросы философии, 1980, №6, с.145-156.
57. Кругликов Р.И. Отражения и время // Вопросы философии, 1983, №9, с.20.
58. Кругликов Р.И. Принцип детерминизма и деятельность мозга. Автореф.дисс.д-ра мед.наук. М., 1987, 48с.
59. Кругликов Р.И. Принцип детерминизма и деятельность мозга. М.: Наука, 1988, с.100, с.115.
60. Кругликов Р.И. Принципы детерминизма и деятельности мозга // Вопросы философии, 1982, №3, с.63.
61. Кругликов Р.И. Условный рефлекс как инструмент исследования роли и механизмов участия головного мозга в построении поведения // Физ.журн. им. И.М.Сеченова, т.79, №5, 1993, с.47-52.
62. Крыжановский Г.И. Дизрегуляторная патология. М.: Ритэкспресс, 2002, 96с.
63. Крыжановский Г.И. Общая патофизиология нервной системы. Руководство. М.: медицина, 1997, 350с.
64. Крыжановский Г.Н. // Журн.невропат. и психиатрии, 1980, т.99, №8, с.3.
65. Крыжановский Г.Н. Дизрегуляторная патология М.: Медицина, 2002, с.18.
66. Купалов П.С. Учение о рефлексе и рефлекторной деятельности и перспективы его развития. Философские вопросы физиологии высшей нервной деятельности и психологии. М.: Медгиз, 1963, 193с.
67. Куфлер С.В., Никольс Дж. От нейрона к мозгу. М.: Мир, 1978, 138с.
68. Ламарк Ж. Философия Зоологии. М.-Л.: Биомедгиз, 1937, т.2, 483с.
69. Леонтьев А.Н. Проблемы развития психики. М.: изд-во МГУ, 1972, 575с.
70. Ломов Б.Ф., Сурков Б.Н. Антиципация в структуре деятельности. М.: Наука, 1980, 277с.
71. Лоренц К. Агрессия (так называемое зло). М.: Прогресс, 1994, 272с.
72. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга. М.: изд-во МГУ, 1969, 504с.
73. Майер Г. Психология эмоционального мышления // Хрестоматия по общей психологии. Психология мышления. М.: изд-во МГУ, 1981, с.123-129.
74. Мантейфель Б.П. Экология поведения животных. М.: Наука, 1980, 219с.
75. Михайлова Н.Г., Саркисова К.Ю. Эффект суммации возбуждений при взаимодействии зон самораздражения // Журн.высш.нервн.деятельности, 1977, т.27, с.1020.
76. Морел Ф. Действие поверхностной анодной поляризации на двигательную реакцию и на характер разрядов отдельных корковых клеток // Физиол.журн., 1962, т.48, №3, с.251-263.
77. Николс Дж.Г., Мартин А.А., Валлас Б.Дж., Фукс П.А. От нейрона к мозгу. М.: УРСС, 2003, 671с.

78. Нюттен Ж. Мотивация. В. кн.: Экспериментальная психология. М.: Прогресс, 1975, вып.5, с.15.
79. Орбели Л.М. Вопросы высшей нервной деятельности. Изд-во АН СССР, 1949, 576с.
80. Орлова Н.В., Фоломкина А.А., Каишоянц О.Х., Базиян А.С. Влияние отмены хронически вводимого мелитирамина на двигательную активность и оборонительные условные рефлексы пассивного и активного избегания у крыс // Журн.высш. нерв. деят-ти, 2005, т.55, №1, с.65-70.
81. Павлов И.П. Рефлекс свободы. СПб: Питер, 2001, 432с.
82. Павлов И.П. 1949, с.196-197.
83. Павлов И.П. Двадцатилетний опыт объективного изучения высшей нервной деятельности (поведения) животных. М.: Медгиз, 1951, 353с.
84. Павлов И.П. Полное собрание сочинений. Л., изд.2-е, т.3, кн.2, 1951, 438с.
85. Павлов И.П. Полное собрание сочинений. М.-Л., 1947, т.4, с.37.
86. Павлов И.П. Полное собрание сочинений. М.-Л.: изд-во АН СССР, 1951, т.3, кн.2, с.164, с.165, с.166.
87. Павлов И.П. Полное собрание трудов, т.3, М.-Л., 1951, с.90.
88. Павлов И.П. Собрание сочинений в 6 т., т.3, кн.1, М.-Л., 1951, с.155-157.
89. Павлов И.П. Собрание сочинений в 6 т., т.3, кн.1, М.-Л., 1951, с.35.
90. Павлов И.П. Собрание сочинений в 6 т., т.4, М.-Л., 1951, с.124.
91. Павлов И.П. Экспериментальная психология и психопатология на животных. Двадцатилетний опыт объективного изучения высшей нервной деятельности (поведение животных). М., 1951, с.13-23.
92. Павловские среды. 1949, М.-Л., т.3, 515с.
93. Павловские среды. 1949, с.585.
94. Павловские среды. 1951, М.Л., т.2, с.576.
95. Павловские среды. Среда 13 ноября 1935 г., т.3. М.-Л.: изд-во АН СССР, 1949, с.262.
96. Павлыгина Р.А. Доминанта и ее значение в поведении животного // Успехи физиологической науки, 1982, т.13, №2, с.31-47.
97. Павлыгина Р.А. Доминанта и условный рефлекс на стадии генерализации // Журнал высшей нервной деятельности, 1973, т.23, №4, с.687-696.
98. Павлыгина Р.А. Доминанта как один из факторов, определяющих поведение / Механизмы деятельности мозга. Всесоюз.симпоз. посвящ. 150-летию со дня рождения И.М.Сеченова. М.: Наука, 1979, с.77-79.
99. Павлыгина Р.А. Создание доминантного очага в гипоталамической области и исследование его свойства // Тр. Инс-та Высш.нервн. деятельности, сер.физиол., 1956, т.2, с.124-128.
100. Павлыгина Р.А. Роль доминанты в замыкании условного рефлекса. //Доминанта и условный рефлекс. "Наука"1987, с. 48-49.
101. Павлыгина Р.А. Стадия специализации доминанты и целенаправленное поведение//Журнал высшей нервной деятельности, 1985, т.35, №4, с.611-624.
102. Павлыгина Р.А. Электрофизиологические корреляты мотивационной реакции при доминанте / Мат. VIII Всесоюз.конф. по электрофизиологии ЦНС, Ереван: изд-во АН Арм.ССР, 1980, с.300-391.
103. Павлыгина Р.А. Электрофизиологическое исследование замыкания простых форм временной связи: Автореф.дис. д-ра биол. наук. М., 1972, 37с.
104. Павлыгина Р.А., Маликова Л.К. Двусторонний характер временной связи при доминанте // XIV съезд Всесоюз. Физиол.общ-ва им. И.П.Павлова, Баку, Л.: Наука, 1983, т.1, с.152-153.
105. Павлыгина Р.А., Маликова Л.К. исследование оборонительной доминанты в условиях выявления ее безусловным двигательным рефлексом//Журнал высшей нервной деятельности, 1987, т.28, №5, с.998-1103.

106. Пакович Б.И. Классический оборонительный условный рефлекс. М.: Наука, 1985, с.
107. Правдицев В.А. Эфферентно-афферентная конвергенция в системной организации двигательных актов: Автореф.дис. докт. мед. наук. М.: Ин-т Норм. Физиол. им.П.К.Анохина, 1992, 45с.
108. Раевский К.С., Сотникова Т.Д., Гайнетдинов Р.Р. Дофаминергическая систем мозга: рецепторная гетерогенность, функциональная роль, фармакологическая регуляция // Успехи физиол. наук. 1996, т.27, №4, с.3-29.
109. Русинов В.С. Доминанта и временная связь / В кн.: Доминанта и условный рефлекс. М.: Наука, 1987, с.5-47.
110. Русинов В.С. Доминанта. Электрофизиологические исследования, 1969, с.197.
111. Рабинович М.Я. Замыкательная функция мозга. М., 1975, с.180-181.
112. Рабинович М.Я. Нейронные механизмы условного рефлекса / в кН.: Физиология высшей нервной деятельности. М.: Наука, 1971, ч.2, с.3.
113. Рубинштейн С.Л. Бытие и сознание. 1957, № 3, с. 35.
114. Салтыков А.Б. Биологическая теория эмоций П.К.Анохина и вероятностное прогнозирование // Успехи современной биологии, 2005, т. 125, №6, с.531-543.
115. Салтыков А.Б., Толокнов А.В., Хитров Н.К. Поведение и неопределенность среды (Механизмы и клиническое значение). М.: Медицина, 1996, 144с.
116. Самойлов А.Ф. Общая характеристика исследовательского облика И.П.Павлова. Избранные статьи и речи. М.-Л.: изд-во АН СССР, 1946, с.
117. Семенов А.В. Диффузная внесинаптическая нейротрансmissão посредством глутамата и ГАМК // Журн.высш. нервн. деят-ти, 2004, т.54, №1, с.68-84.
118. Серебровский П.В. История органического мира. М., 1930, 178с.
119. Симонов П.В. Взаимодействие доминанты и условного рефлекса функциональная единица организации поведения // Успехи физиологической науки, 1983, т.114, №3, с.14-23.
120. Симонов П.В. Высшая нервная деятельность человека. Мотивационно-эмоциональные аспекты. М.: Наука, 1975, 175с.
121. Симонов П.В. Мотивированный мозг. М.: Наука, 1987, с.169.
122. Симонов П.В. Рефлекторная теория поведения. 3-е Сеченовское чтение. М.: МЗ СССР, 1984, 31с.
123. Симонов П.В. Роль доминанты и условного рефлекса в организации поведения / Доминанта и условный рефлекс. М.: Наука, 1987, с.152-170.
124. Симонов П.В. Сложнейшие безусловные рефлексы как потребностно-эмоциональная основа поведения животных // Механизмы поведения, М.: Наука, 1983, с.53-55.
125. Симонов П.В. Теория отражения и психофизиология эмоций. М.: Наука, 1970, 141с.
126. Симонов П.В. Эмоциональный мозг. Физиология. Нейроанатомия. Психология эмоций. М.: Наука, 1981, 215с.
127. Синичкин В.В. Анализ коллатералей пирамидных влияний на нейрональные элементы различных отделов коры. Автореф. Дис.канд.мед.наук. М.: Ин-тНорм. Физиол. им.П.К.Анохина, 1973, 20с.
128. Синякин П.Г. Функциональная мобильность рецепторов // Успехи физиол.наук, 1971, т.2, №3, с.32.
129. Соколова Л.В., Батуев А.С. К 125-летию со дня рождения академика А.А.Ухтомского // Журнал высшей нервной деятельности, 2000, т.50, вып.4, с.581-586.
130. Судаков К.В. Условный рефлекс в системной организации поведенческих актов // Физ. Журн. Им. И.М.Сеченова, 1993, т. 79, №5, с.23-25.

131. Судаков К.В. (ред.) Системокванты физиологических процессов. М.: Международный Гуманитарный фонд арменоведения им. Ак. Ц.П.Агаяна, 1997, 152с.
132. Судаков К.В. Адаптивный результат в функциональных системах организма // Успехи совр. биологии, 2009, т.129, №1, с.3-9, с.6.
133. Судаков К.В. Динамические стереотипы или информационные отпечатки действительности. М.: ПЕРСЭ, 2002, 127с.
134. Судаков К.В. Доминирующая мотивация в системных механизмах извлечения энграмм памяти // Труды Научного Совета по эксперим. и прикладной физиологии. Системные механизмы обучения и памяти, 1998, т.7, с.10-34.
135. Судаков К.В. Доминирующая мотивация. М.: изд-во РАМН, 2004, 236с.
136. Судаков К.В. Избранные лекции по нормальной физиологии. М.: ММА им. И.М.Сеченова. Изд-во эрус, 1992, 242с.
137. Судаков К.В. Информационный феномен жизнедеятельности. Нов. ГУ, 1999, 380с.
138. Судаков К.В. Молекулярные механизмы памяти в системной организации поведенческих актов // Функциональные системы организма. М.: Медицина, 1987, с.166-178.
139. Судаков К.В. Молекулярные механизмы пирамидных нейронов сенсомоторной коры мозга в организацию пищевого поведения кроликов // Нейрофизиология, 1987, т.19, №5, с.601-606.
140. Судаков К.В. Мотивация и подкрепления в системных механизмах поведения: динамические энграммы подкрепления // Журн.высш. нервн. деят. 1995, т.45, №6, с.627-637.
141. Судаков К.В. Нейрональные механизмы организации системного «кванта» поведения // Нейроны и поведение: системные аспекты. М., 1986, с. 58-73.
142. Судаков К.В. Общая теория функциональных систем. М.: медицина, 1984, 223с.
143. Судаков К.В. Общие принципы построения поведенческих актов на основе теории функциональных систем // Системные механизмы поведения. М., 1990, с.9-38.
144. Судаков К.В. Рефлекс и функциональная система. Новгород: изд-во Нов.ГУ, 1997, 399с.
145. Судаков К.В. Системное построение динамических стереотипов головного мозга // Успехи совр. биологии, 2008, т.128, №3, с.227-244.
146. Судаков К.В. Системные функции мозга в условиях действия блокатора синтеза белка и олигопептидов // Вестн. РАМН, 1992, №7, с.40-47.
147. Судаков К.В. Физиология функциональных систем / Под ред. К.В.Судакова. Иркутск: изд-во Иркутск. Ин-та, 1987, с.3.
148. Судаков К.В., Журавлев Б.В. Пачкообразная ритмика как отражение процессов ожидания голодными животными пищевого подкрепления // Журн.высш. нервн. деят-ти, 1979, т.29, №3, с.643.
149. Тинберг И. Поведение животных. М.: Мир, 1969, 192с.
150. Ухтомский А.А. Доминанты. Л., Наука, 1966, с.262.
151. Ухтомский А.А. Собрание сочинений в 6 т., т.1, Л., 1950, с.301-302.
152. Ухтомский А.А. Собрание сочинений в 6 т., т.2, Л., 1951, с.138.
153. Ухтомский А.А. Собрание сочинений в 6 т., т.2, Л., 1951, с.75.
154. Ухтомский А.А. Собрание сочинений. Л.: изд-во ЛГУ, 1950, т.1, с.168, с.170.
155. Ухтомский А.А. Собрание сочинений. Л.: изд-во ЛГУ, 1950, т.1, с.164, с.169, с.186, с.190, с.192.
156. Ухтомский А.А. Собрание сочинений. Л.: изд-во ЛГУ, 1950, т.1, с.192, с.202.
157. Ухтомский А.А. Собрание сочинений. Л.: изд-во ЛГУ, 1950, т.1, с.287.
158. Ухтомский А.А. Собрание сочинений. Л.: изд-во ЛГУ, 1950, т.1, с.302.
159. Ухтомский А.А. Собрание сочинений. Л.: изд-во ЛГУ, 1950, т.5, с.191.

160. Ухтомский А.А. Собрание сочинений. Л.: изд-во ЛГУ, 1950, т.5, с.201.
161. Ухтомский А.А. Собрание сочинений. Л.: изд-во ЛГУ, 1950, т.5, с.72.
162. Ухтомский А.А. Собрание сочинений. Л.: изд-во ЛГУ, 1950-1962, т.2, с. 73,87, т.5, с.223, 229.
163. Ухтомский А.А. Собрание сочинений. Л.: изд-во ЛГУ, 1950-1962, т.5, с.228-231, 2.221-227.
164. Ухтомский А.А. Собрание сочинений. Л.: изд-во ЛГУ, 1954, т.5, с.228.
165. Ухтомский А.А. Собрание сочинений. Л.: изд-во ЛГУ, 1962, т.6, с.153, с.176.
166. Ухтомский А.А. Собрание сочинений. Л.: изд-во ЛГУ, 1962, т.6, с.179.
167. Фабри К.Э. Основы зоопсихологии. М.: изд-во МГУ, 1976, 287с.
168. Фирсов Л.А. Поведение антропоидов в природных условиях. Л.: Наука, 1977, 162с.
169. Фрейд А., Фрейд З. Детская сексуальность и психоанализ детских неврозов. СПб.: Ин-т Психоанализа, 1997, 388с.
170. Хазен С.Б. О соотношении размеров безусловного и условного слюноотделительных рефлексов. Дис.д-ра мед. наук, СПб, 1908. с.
171. Хайнд Р. Поведение животных. М.: Мир. 1975. с.
172. Хананашивили М.М. Механизмы нормальной и патологической условнорефлекторной деятельности. Л.: Медицина, 1972, 244с.
173. Хекхаузен Х. Мотивация и деятельность. СПб.: Питер, М.: Смысл, 2003, 860с.
174. Хитров Н.К., Салтыков А.Б. Теория функциональных систем и общая патология человека // Бюлл.экспер.биол., 2003, 7: 4-10.
175. Шингаров Г.Х. Теория отражения и условный рефлекс. М.: Наука, 1974.
176. Шустин Н.А. Системная деятельность мозга. Л.: Наука (ЛЮ), 1980, с.92.
177. Ярошевский М.Г. Генезис исследовательской программы И.П.Павлова // Журн. ВНД, 1984, т.34, вып.1, с.7.
178. Ярошевский М.Г. Сеченов и мировая психологическая мысль. М.: Наука, 1981.
179. Anoxin K.V., Rjabinin E., Sudakov K.V. The role of motivational and reinformant factor in c-fos expression in the mouse brain during footstock avoidance learning // Neuro Report, 1999.
180. Barret L.E. Emotions as natural kinds. *Perspect. Psychol. Sci.*, 2006, v.1, p.28-58.
181. Barret L.E., Lindquist K.A., Bliss-Moreau E. et al. Of mice and men: natural kinds of emotions in the mammalian brain? A response to Panksepp and Izard // *Perspect. Psychol. Sci.*, 2007, v.2, №3, p.297-311.
182. Bazyan A.S. Principles of functioning and physiologiocal role of autoadrenoreceptors of mammalian nervous system // *Biogenetic Amines*, 1992, v.9, №3, p.225-250.
183. Bunin M.A., Wightman R.M. Paracrine neurotransmission in the CNS: involvement of 5-HT // *Trend. Neurosci.* 1999, v.22, №9, p.377-382.
184. Clore G.L., Huntsinger J.R. How emotions inform judgment and regulate thought // *Trends. Cogn. Sci.*, 2007, v.11, №9, p.393-399.
185. Curlson A.J. *The control of hunger in health and disease.* Chicago: Univ. Chicago press, 1916.
186. Davidson R.J. Well-being and affective style: neural substrates and biobehavioral correlates // *Phil. Trans. R. Soc. Lond., B.*, 2004, v.359, p.1395-1411.
187. Delgado J. Free behavior and brain stimulation // *Intern. Rev. Neurobiol.* New York, Acad. Press, 1964, v.6, p.349-449.
188. Frank M.G., Baratta M.V., Sprunger D.B. et al. Microglia serve as a neuroimmuno substrate for stress-induced potentiation of CNS pro- inflammatory cytokine responses // *Brain Behav. Immune*, 2007, v.21, p.47-59.
189. Glickman S.E. Schiff B.B. A biological theory of reinforcement // *Psychol. Rev.*, 1967, v.74, p.81-109.

190. Greengard P., Allen P.B., Nairn A.C. *Beyond the dopamine receptor, the DARPP-32/protein phosphatase-1 cascade* // *Neuron*, 1999, v.23, p.435-447.
191. Hernandez L., Hoebel B.G. *Food reward and cocaine increase extracellular dopamine concentration as determined by in vivo microdialysis* // *J. Pharm. E. Thet.*, 1995, v.273, №3, p.591-598.
192. Izard C. *Basic emotions, natural kinds, emotions schemas, and a new paradigm* // *Perspect. Psychol. Sci.*, 2007, v.2, p.260.
193. Johnston J.D., Price S.A., Bristow D.R. *Flunit-razepam rapidly reduces GABA(A) receptor subunit protein expression via a protein kinase C-dependent mechanism* // *Br. J. Pharmacol.*, 1998, v.124, №7, p.1338-1340.
194. Karl T., Lin Sh., Schwarzer Ch. et al. *VI receptors regulate aggressive behavior by modulating serotonin pathways* // *Proc. Nath. Acad. Sci., USA*, 2004, v.101, №34, p.12742-12747.
195. Kennett G.A., Pittaway K., Blackburn T.P. *Evidence that 5-HT2c receptor antagonist are anxiolytic in the rat Geller-Seifter model of anxiety* // *Psychopharmacol. Berl.*, 1994, v.114, №1, p.90-96.
196. Kiyatkin E.A., Gratton A. *Electrochemical monitoring of extracellular dopamine in nucleus accumbency of rats level pressing for food* // *Brain Res.*, 1994, v.652, №2, p.225-234.
197. Lindsley D.B. *Emotion / Handbook of experimental psychology / Ed. S.S.Stevens, New York; John Wiley, 1951, p.473-516.*
198. Lindsley D.B. *Psychophysiology and motivation // Nebraska Symposium on Motivation / Ed. M.R.Jones, Lincoln; Univ. Press, 1957, p.44-105.*
199. Lu X., Ross. B., Sanchez-Alavez M. et al. *Phenotypic analysis et GalR2 knockout mice in anxiety-and depression-related behavioral tests* // *Neuropeptides*, 2008, v.42, №4, p.387-397.
200. Mac-Donnel M.F., Flynn J.E. *Control of sensory fields by stimulation of hypothalamus* // *Science*, 1996, v.152, №3727, p.1406.
201. Mayford M., Abel T., Kandel R. *Transgenic approaches to cognition* // *Cur. Opin. Neurobiol.* 1995, v.5, p.141-148.
202. Mc. Clelland D.S., Atkinson G.W. *The projective expression of needs* // *J. Psychol.*, 1948, v.25, p.205-222.
203. Mednikova Y.S., Karnup S.V., Loseva E.V. *Cholinergic excitation of dendrites in neocortical neurons* // *Neurosci.* 1998, v.87, №4, p.783-796.
204. Panksepp J. *Affective consciousness: Core emotional fee-280; lings in animals and humans* // *Consciousness and Cognit.*, 2005, v.14, p.81-88.
205. Plotkin H.C., Odling-See F.J. *A multiple-level model of evolution and its implications for sociobiology* // *Behav. and Brain Sci.*, 1981, v.4, №2, p.225-268.
206. Reddy D.S., Kukarni S.K. *Reversal of benzodiazepine inverse agonist FG 7142-induced anxiety syndrome by neurosteroids in mice* // *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 1997, v.19, №10, p.665-681.
207. Reynolds S.M., Berridge K.S. *Emotional environments retune the valence of appetitive versus fearful functions in nucleus accumbens* // *Nat. Neurosci.*, 2008, v.11, №4, p.423-425.
208. Rupprecht R., Holsboer F. *Neuroactive steroids: mechanisms of action neuropsychopharmacological perspectives* // *Trend Neurosci.*, 1999, v.22, №9, p.410-416
209. Skinner B.F. *Canonical papers / Behav. and Brain Sci.*, 1984, v.7, №4, p.477-722.
210. Sudakov K.V. *Protein synthesis in brain under the effect of integration between motivation and reinforcement during learning* // *Intern. J. Memory*, 1995, №1, p.25-33.
211. Sudakov K.V. *Reinforcement as a system-forming factor of behavior* // *Basic and Clinical Aspects of the Theory of Functional System / Eds. B.Lazetic, K.V.Sudakov, Novi Sad: Yugoslavia, 1998, p.17-25.*

212. *The Social Brain: Evolution and Pathology* / Eds. Brune, Ribbert. W. Schiefenhovel.; J. Willy. Sons. 2003, 472p.
213. Wise R.A. *Catecholamine theories of reward: a critical review* // *Brain Res.*, 1978, v.152, №2, p.215-247.
214. Wise R.A. *Neuroleptic attenuation of intracranial self stimulation: reward of performance deficits* // *Life Sci.*, 1978, v.22, №7, p.535-542.

Глава IV

ЭВОЛЮЦИОННАЯ РОЛЬ ПИЩИ В БИОТИЧЕСКОМ КРУГОВОРОТЕ И ФОРМИРОВАНИЕ ИНТЕГРАТИВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МОЗГА

Мозг обеспечивает все формы деятельности и все стороны жизни человека. Процессы, происходящие в мозге, регулируют и физиологические функции организма и лежат в основе психики и сознания: эти процессы являются и продуктом всей биологической эволюции и усвоения культуры отдельным человеком; они включают и метаболизм тканей и отдельных клеток и взаимодействие всех элементов мозга как целого; они являются и биохимическими, и физиологическими, и энергетическими, и информационными и т.д. [Швырков, 1986, с.3; Анохин, 1974, 1935, 1973; Данилова, Маркова, Жангальдина, Воронина, 1977].

Для ясного представления этого лозунга необходимо вкратце остановиться на фактах, какую роль пища играла в эволюции живых организмов. То, что нервная система насекомых способна воспринимать информацию о внешнем мире, хранить ее, и что эта информация, преобразуясь в акты поведения, может даже передаваться другим особям своего вида, было, в частности, доказано замечательными опытами немецкого исследователя Карла Фриша [1966]. Ученый обнаружил, что пчелы способны передавать друг другу с помощью особого танца сведения о расположении медоносного растения (по отношению к солнцу) и о его расстоянии от улья. Передача информации осуществляется следующим образом:

- 1) с помощью сложных глаз в нервной системе пчелы сборщицы фиксируется направление на цветок по отношению к солнцу;
- 2) расстояние до улья фиксируется в нервной системе по степени моторной активности при полете;
- 3) своеобразная ритмика физиологических процессов («внутренние часы») позволяет все время вносить поправки на передвижение солнца по небосводу;
- 4) изменения нервной системы под влиянием ранее перечисленных раздражителей обуславливают своеобразную форму поведения – танец;
- 5) другие пчелы, повторяя в темноте фигуры танца сборщицы, перекодируют их в своеобразный настрой своей нервной системы, дающий им возможность находить медоносное растение.

Иначе говоря, деятельность пчелы вызывает изменение в нервной системе, диктующее специфические формы поведения, нервная система насекомого выступает как интегратор информации о внешней среде. Эта интеграция информации, по-видимому, начинается с первых дней эмбриональной жизни [Камшилов, 1970].

Организмы разных видов связаны между собой не только внешней связью, которая обычно довольно быстро подмечается, например, пищевая связь. Они связаны, во-первых, единством происхождения и, следовательно, единством жизненного субстрата. Во-вторых, они связаны единством эволюционного процесса как части эволюционирующей макросистемы, постоянно обменивающейся информацией.

Положение каждого вида в системе не случайно, оно определяется его местом в эволюции. Его связи с другими видами также закономерны, как и его внутреннее строение, которое, как показал Дарвин, обусловлено спецификой этих связей. Чем богаче связи организма со средой, тем сложнее его организация и, следовательно, тем совершеннее

должен быть механизм преемственной передачи информации от родителей к потомкам. У одноклеточных организмов все ограничивается клеточной преемственностью, у организмов сложных развиваются разные способы извлечения внешней информации из окружения. Преемственность жизни становится в зависимости от преемственности циклов поглощения внешней информации.

Особое значение приобретает нервная система как орган интеграции внешней информации. Выживаемость начинает зависеть от способности извлекать и интегрировать информацию – способа неосознанного познания окружения.

Таким образом, в итоге эволюции макросистемы, осуществляющейся с помощью изменчивости и отбора особей в видовых популяциях, неизбежно возникают и развиваются такие связи, благодаря которым, выражаясь словами Бергсона, «клетка знает, что может ее касаться в других клетках, животное – что может быть ему полезным в других животных» [Бергсон, 1914, с.150]. Приспособление к среде, следовательно, достигается не только путем соответствия организации и физиологии условиям жизни, но и в результате способности к извлечению информации об особенностях среды, что выступает как своеобразный аналог познания среды.

Передача генотипической информации в форме клеточной преемственности составляет основу микроэволюции, экологический механизм обмена генотипической информацией – область микроэволюции. С его помощью происходит обмен генетической информацией между различными видами, переработка информации, ее накопление. Организмы разных видов связаны друг с другом в пищевую сеть. Она начинается с фотосинтетиков, способных строить органическое вещество из минеральных элементов за счет энергии солнечного света, затем идут гетеротрофы разных уровней, использующие вещество и энергию, накопленные фотосинтетиками в процессе жизнедеятельности. Их отмершие тела и трупы фотосинтетиков разлагаются деструкторами до минеральных элементов, поступающих в окружающую среду. Высокоорганизованные животные, как правило, являются конечными звеньями трофической связи. Они неизбежно становятся своеобразными концентраторами информации, накопленной низшими организмами. Эта информация, однако, накапливается, в весьма своеобразной форме. Как отмечает автор, концентратора (накопителя информации) «интересует» не содержание информации, не способ синтеза того или другого вещества, а адрес источника информации. Обмен наследственной информацией выступает в форме обмена готовыми продуктами, в форме обмена между фенотипами. Поэтому трофическая (пищевая) цепь, начинающаяся с первичных продуцентов, оканчивающаяся хищниками, представляет собой цепь передачи информации от низших звеньев к высшим в форме готовых продуктов. В результате создается огромное усиление информационного содержания высших звеньев. Развивается способность к «нахождению адресатов», т.е. к активному выбору условий существования [Камшилов, 1970, с.93]. Далее автор отмечает, что основа микроэволюции составляет взаимодействие друг с другом фенотипов разных видов. Дарвин писал: «...строение каждого органического существа самым существенным, хотя иногда и скрытым образом связано со всеми другими органическими существами, с которыми оно конкурирует из-за пищи или местообитания, или от которых оно спасается» [Дарвин, 1939, с.325]. В этой фразе три важных момента. Во-первых, существование связей между организмами, во-вторых, зависимость между строением организмов и связью с другими живыми существами, и, в-третьих, наличие связей не со всеми организмами, а лишь с членами

какого-то сообщества (биоценоза). Третий момент весьма существен. Эшби совершенно справедливо замечает, что адаптации в системе «могут накапливаться в том случае, если в системе нет полной взаимосвязи элементов... необходимо, чтобы определенная часть системы не сообщалась с определенными другими частями или не влияла на них» [Эшби, 1962, с.229]. Большая система – жизнь, может существовать и развиваться лишь в том случае, если она состоит из относительно независимых подсистем, которые могут изменяться самостоятельно. Таковыми и являются биоценозы, виды, популяции, особи. Благодаря возникновению новых признаков в относительно независимых популяциях возможна эволюция всей макросистемы. При наличии связей всех со всеми развитие невозможно [Там же, с. 94]. Автор отмечает, что эволюционный процесс, однако, не ограничивается биохимическими и морфологическими аспектами, какими бы важны они не были. Даже если бы формирование морфофизиологической организации живых существ и завершилось, это не означало бы прекращения эволюции. Как уже указывалось, многие высшие организмы вступили на путь эволюции форм поведения. Это качественно новый этап в развитии жизни, на значение которого одним из первых указал в 1922 г. А.Н.Северцев. Роль психического фактора заключается в том, что «при изменении внешних условий животное отвечает на него не изменением своей организации, а быстрым изменением своего поведения и в очень большом числе случаев может приспособиться к новым условиям весьма скоро» [Северцев, 1949, с.305]. Наземное животное, например, может стать лазающим или роющим без изменения своей организации, т.е. в весьма короткий срок. Следовательно, в процессе эволюции у высших организмов создалась такая ситуация, когда «генотип может обеспечить создание механизма (с основным и вспомогательными частями), который при воздействии любой данной среды неизбежно будет адаптироваться именно к этой среде» [Эшби, 1962 б, с.339]. Ясно, что при таком положении уже не морфологический аспект характеризует основное направление эволюции после кембрия. Ее главной точкой приложения сделалась нервная система организмов, т.е. орган внутренней интеграции и основной канал поглощения и переработки внешней информации.

Относительно примитивные способы накопления информации в форме преобразования морфологических признаков стали все более и более уступать место накоплению информации с помощью разнообразных органов чувств, что открывает совершенно безграничные возможности эволюционных преобразований без существенных изменений строения.

Очевидно, эволюция могла бы остановиться лишь в том случае, если бы оказались полностью исчерпанными энергия, вещество и потенциал разнообразия внешней неорганической среды [Там же, с.109].

В соответствии со вторым законом термодинамики в изолированных системах наблюдается тенденция к обеспечению энергии, выражающаяся в росте энтропии. В организациях не происходит явная возрастная энтропия, напротив, скорее она уменьшается. На эту особенность живых существ указывали и физики, и биологи, начиная с конца прошлого века. Многим казалось, что жизнедеятельность организмов явно противоречит возрастанию энтропии. В настоящее время стало очевидным, что в действительности никакого противоречия нет. Организмы не изолированные системы: «...Характерным для организмов является их непрерывное взаимодействие с окружающей внешней средой, в силу чего их нужно рассматривать как поточные или открытые системы. Свойственное им

стационарное (а не статическое) состояние поддерживается постоянным не потому, что они приблизились к «максимальной энтропии» или что их свободная энергия находится в минимуме (как это происходит при термодинамическом равновесии), а вследствие того, что открытые системы непрерывно получают свободную энергию из внешней среды в качестве, компенсирующем ее уменьшение в системе» [Опарин, 1960, с.17]. Э.Шредингер говорит о питании отрицательной энтропией: «Средство, при помощи которого организм поддерживает себя постоянно на достаточно высоком уровне упорядоченности (= достаточно низкому уровню энтропии), в действительности состоит в непрерывном извлечении упорядоченности из окружающей его среды».

Живые организмы, в противоположность неживым телам, обладают способностью к выбору условий, к извлечению упорядоченности их окружающей среды. Эта способность возникла в итоге естественного отбора [Тимирязев, 1908].

В процессе эволюции у организмов возникли многочисленные приспособления против деструктивного влияния внешних воздействий. В общей форме эти приспособления можно охарактеризовать как способность к саморегуляции.

Автор отмечает, что по И.П.Павлову, организм – в высшей степени саморегулирующая система, сама себя поддерживающая, восстанавливающая, направляющая и даже совершенствующая. И.И.Шмальгаузен считает, что организм можно рассматривать как сложную систему, способную к авторегуляции.

Способность к саморегуляции функций особенно отчетливо проявляется у высших организмов. П.К.Анохин в 1935 г., экспериментируя с собаками, соединял нервы, идущие от органов дыхания, с осязательным центром мозга, а осязательные нервы с центром дыхания. Такие животные в ответ на раздражение ноги кашляли, при дыхании у них в такт с грудной клеткой двигалась лапа, через некоторое время, однако, нервные центры «переучивались» и начали выполнять функции, требуемые для нормальной жизни.

У.Р.Эшби (1962) отмечает, что разнообразие форм поведения, а, следовательно, и способность к саморегуляции зависит от богатства внутренних связей, «...чем меньше связей в системе, тем меньше у нас возможных форм поведения» [Эшби, 1962, с.339]. «Самым существенным фактором в организации любой целостной системы, к какой бы категории эта система ни относилась (машины, организм, общества), – пишет П.К.Анохин, – является циркуляция в ней информации. Только благодаря непрерывному обмену информацией между отдельными частями системы может осуществляться их организованное взаимодействие, заканчивающееся полезным эффектом» [Анохин, 1961, с.280].

Способность к саморегуляции обеспечивает адаптивный ответ и на такие внешние воздействия, которые, по-видимому, никогда не встречались в жизни не только особи, но и вида. Диким медведям никогда, конечно, не приходилось кататься на велосипеде. Однако их можно к этому научить. Дыхательный центр мозга не участвовал непосредственно в возбуждении двигательной активности лапы, однако, будучи связанный с нервами, идущими от лапы, он быстро «переучивается» и начинает регулировать движения. Крыса, лишенная всех конечностей, в природе вряд ли могла выжить, но в опытах Э.А.Асратяна она не только выжила, но научилась двигаться, катаясь и переворачиваясь [Там же, с.117].

Как показывают классические опыты И.П.Павлова с собаками, лишенными органов чувств, исследования П.К.Анохина, работы Э.А.Асратяна, Э.Ш.Айрапетянца, саморегуляция осуществляется лишь в тех случаях, когда в организм поступает

информация из внешней среды. По-видимому, самостимуляция, в своей основе приспособительная реакция, невозможна без поступления внешней информации. Так как способность к саморегуляции – свойство, несомненно противодействующее возрастанию энтропии, при поступлении и переработке внешней информации – способ борьбы с ростом энтропии. Таким образом, и на этом пути мы приходим к тому же выводу, к которому в свое время пришел Шредингер: жить – значит извлекать упорядоченность из внешнего мира.

Машина – произведение человеческого ума и рук – во время работы «питается» чистой энергией. Постепенно она изнашивается. Чтобы вернуть машине прежнюю работоспособность, требуется заменить износившиеся части на новые, иначе говоря, дать ей упорядоченность взамен утраченной. Организм в отличие от машины поглощает информацию, усваивая вещество и энергию. Поглощение информации – важное условие жизнедеятельности. С потерей способности поглощать информацию теряется способность к саморегуляции со всеми вытекающими из этого последствия. Можно сделать и обратный вывод: если способность к поглощению информации представляет собой средство повышения саморегуляции, организмы, поглощающие большую информацию, должны обладать определенными преимуществами. Значит, естественный отбор будет способствовать накоплению информации, т.е. усложнению организации, что фактически и имеет место.

Способность к саморегуляции как явно приспособительный признак развивалась путем естественного отбора. Что случится с саморегулирующимися системами, если отбор перестанет действовать. Этот вопрос весьма актуален, так как мы сами принадлежим к организмам, вышедшим из-под контролирующего влияния естественного отбора.

Автор, определив жизнь как биотический круговорот, считает, что мы подошли к этому лишь формально, так как нерасшифрованным осталось понятие «биотический» живой.

Энгельс в «Анти-Дюринге» характеризует живое как постоянное самообновление, непрерывное превращение частей, смена питания и выделения.

Бауэр в 1935 г. видел основное отличие живого от неживого в устойчивом неравновесии живых систем: «...все и только живые системы никогда не бывают в равновесии и исполняют за счет своей свободной энергии постоянно работу против равновесия, требуемого законами физики и химии при существующих внешних условиях... Мы обозначаем этот принцип как «принцип устойчивого неравновесия» живых систем... Мы не знаем ни одной живой системы, у которой неравновесное состояние обладало бы признаками устойчивости» [Бауэр, 1935, с.43-44]. И далее: «Структуры живых систем не являются равновесными..., следовательно, для сохранения их, т. е. постоянно затрачивать работу» [Там же, с.55].

Устойчиво неравновесными, по Э.С.Бауэру, являются отдельные молекулы живой структуры. А.Т.Гуревич в 1944 г. распространил принцип устойчивого неравновесия на системы молекул: «...все возникающие в живых системах существенные молекулярные комбинации часто временны и непрерывно заменяются новыми». Мысль о неравновесном характере живых организмов подчеркивает, и Винер в 1948 г., говоря об их метастабильности: «Бесспорно, энзим и живой организм одинаково метастабильны. Стабильное состояние энзима наступает, когда он перестает действовать, а стабильное состояние живого организма наступает, когда он умирает» [Винер, 1958, с.80].

Принцип устойчивого неравновесия можно распространить и на более высокие

уровни организации живого. Ведь и на уровне организмов жизнь осуществляется в результате постоянной смены особей, гибели одних, рождения других. По-видимому, главное отличие биотического круговорота от любого другого, в частности от круговорота воды, как раз и заключается в том, что он происходит на всех уровнях в итоге устойчивого взаимодействия противоположных процессов: синтеза и деструкции молекул, рождения и гибели особей, появления и отмирания видов. Одним словом, «жизнь может быть только там, где есть вместе и синтез, и органическое разрушение» [Бернар, 1978, с.110].

Таким образом, и в основе большой системы, которую мы называем жизнью, и в основе малых систем, звеньев большой системы организмов, лежит один и тот же принцип – единство противоположных процессов и деструкций. Это единство поддерживается многосторонним взаимодействием различных систем, процессов, путем перекрещивающихся прямых и обратных связей между ними, взаимодействием, всегда выражающимся в форме круговых процессов. Изучение жизнедеятельности на молекулярном и субмолекулярном уровнях позволяет сделать еще один шаг в направлении выяснения сущности жизни. С энергетической субмолекулярной точки зрения биотический круговорот, или как его называет известный венгерский биохимик А.Сент-Дьердьи, энергетический цикл жизни «состоит в том, что электроны сначала поднимаются на более высокий энергетический уровень фотонами, а затем в живых системах падают обратно на свой основной уровень, отдавая при этом порциями свою избыточную энергию, которая приводит в действие всю машину жизни» [Сент-Дьердьи. 1964, с.30]. Жизнь с этой точки зрения представляется как упорядоченный непрерывный круговой поток электронов, вызванный излучением Солнца.

Жизнедеятельность организмов в свою очередь имеет в основе сложную систему окислительных и восстановительных реакций, также сопровождающихся переносом электронов. По Клейверу, наиболее существенный признак живого состояния – это наличие в частях клетки непрерывного и направленного движения электронов.

Говоря о высших уровнях передачи энергии и вещества, следует, однако, помнить, что прямая передача по пищевой цепи осуществляется в форме взаимодействия организмов, объединенных многосторонними прямыми, косвенными и обратными связями [Камшилов, 1970, с.140].

Далее автор отмечает, что живой покров Земли представляет собой сложную иерархию структур от субмолекулярных и молекулярных до морфофизиологических и биоценологических. Каждая структура и уровень обладает характерной способностью накапливать и хранить запас информации, способствующей выживанию. Консервация информации в форме молекулярных, морфофизиологических структур в характерных чертах биотического круговорота является наиболее важной особенностью органической эволюции.

Большая система – биотический круговорот, т.е. жизнь – развивается в итоге взаимодействия малых систем, организмов, видов. Поэтому совершенствование большой системы осуществляется путем развития подчиненных систем и их частей. Наиболее активные группы, связанные многообразными связями с остальными, вступают на путь морфофизиологического прогресса. Их высокая организованность, способность точно и тонко реагировать на иллюзию эмансипации от среды? Однако, в действительности они связаны со своим окружением прямыми и обратными связями. Их кажущаяся независимость выступает как форма весьма совершенной зависимости. В силу этого

морфофизиологическая эволюция становится одним из важных направлений эволюции жизни. Она позволяет в огромной степени расширить возможность накопления информации, что ведет к развитию способности активно выбирать условия жизни, к совершенствованию высшей нервной деятельности.

Как известно, эволюционные идеи, выдвинутые в трудах А.Н.Северцова, И.П.Павлова, И.М.Сеченова, Л.О.Орбели, П.К.Анохина, А.А.Волохова, Е.М.Крепса и др. советских ученых, явились основополагающими в установлении закономерностей функционирования систем высокоразвитого организма животных и человека, особенной нервной системы. Значительный вклад в понимании эволюции сложных форм нервной деятельности вносит онтогенетический подход-наблюдение за количественными и качественными изменениями структуры и функции ЦНС в процессе индивидуального развития организма. Раскрытие основных закономерностей формирования и взаимосвязи различных компонентов (двигательных, вегетативных, электрографических) целостной деятельности невозможно без знания этапов этой деятельности в онтогенезе.

Целостные системы различаются между собой не только спецификой организации (системы простые и сложные), но и в генетическом отношении (системы низшие и высшие). Организация и генез (историческое развитие) характеризуют два взаимосвязанных аспекта биологических систем, которые не могут быть поняты в отрыве друг от друга. Генетическая связь раскрывает закономерности движения от низшего к высшему целому, формирование новых свойств высшего целого, являющихся результатом качественного скачка в прогрессивном его развитии [Никитина, 1983, с.148]. Автор отмечает, что научное начало проблемы целостности берет свое начало от Ч.Дарвина, его положений о целесообразности и высоком уровне организации живой природы, о соотносительной изменчивости частей организма (вида) как следствия воздействия внешней среды. Здесь следует один важный момент о роли пищи в биологическом (биотическом) круговороте между неорганическим миром и жизнью, т. е. взаимосвязь между первым и вторым термодинамическими законами (не живыми и живыми существами). А.Д.Слоним отмечает, что «Существенной связью животного организма с окружающей средой, писал И.П.Павлов, – является связь через известные химические вещества, которые должны поступать в состав данного организма, то есть связь через пищу». Однако пища принципиально отличается от всех других факторов внешней среды: в процессе поглощения она превращается из внешнего во внутренний фактор, и более того, ее элементы трансформируются в энергию физиологических функций и структурные элементы живого тела. Именно поэтому влияние пищи является определяющим в обеспечении оптимального роста и развития живого организма, адаптации к воздействию различных агентов внешней среды [Слоним, 1976, с.210.]. Однако подлинно синтетическое, целостное направление в биологии и физиологии связано с именами И.М.Сеченова и И.П.Павлова, которые открыли рефлекторную деятельность как важную форму сохранения целостности организма.

Интегративную деятельность нервной системы И.П.Павлов [1909] рассматривал в тесной связи с приспособлением. Он подчеркивал, что организм как целостная система существует благодаря непрерывному уравниванию ее с внешней средой, которое осуществляется у высших животных за счет рефлекторной (отражательной) деятельности нервной системы.

Наиболее конкретное выражение принцип целостности получил в исследованиях соотношения соматических и вегетативных функций в условно-рефлекторной

деятельности. Полученные экспериментальные данные показали, что любая рефлекторная реакция взрослого организма животных и человека является комплексной, слагающейся из ряда эффекторных рабочих компонентов – двигательных и вегетативных, проявляющихся во взаимной координации [Анохин, 1968, с.547].

Состав и значимость компонентов реакции в каждый данный момент неравнозначны: они определяются спецификой формирующегося целого-приспособительного акта. Так, в случае выработки условной реакции на вегетативные функции, когда сочетаются действия экстрарецептивных сигналов с безусловным раздражителем, воздействующим непосредственно на дыхательный или сердечно-сосудистый центр, в составе формирующейся целостной реакции основным компонентом, определяющим максимум адаптивного эффекта, является дыхательный и сердечный, а не поведенческий. Вместе с тем в состав этой реакции включаются и другие компоненты – зрачковый, слюнный, эндокринный, а в ряде случаев – даже двигательный. Настройка функций на максимально доступный адаптивный эффект происходит благодаря избирательному распространению возбуждения в те звенья функционального интегративного комплекса, которые обеспечивают наиболее тонкую и точную приспособительную реакцию. При этом в зависимости от стадии развития организма, свойств подействовавшего раздражителя и характера формирующейся реакции состав центрального интегративного комплекса может меняться – это явление исключительно динамическое [Никитина, 1971, с.167].

Здесь (есть необходимость) уместно отметить, что мы под центральным интегративным комплексом подразумеваем комплекс следовых реакций индивидуальной основы, которые составляют структурный след адаптивных процессов, т.е. структурный след адаптации [Аскеров и др., 2010].

Формирование качественно новых форм целостных реакций на определенном этапе онтогенетического развития организма связано с усложнением корково-подкорковых взаимоотношений, в которых созревающие позже уровни интеграции преобразуют более древние структуры. Примером этому может служить более позднее функциональное созревание в онтогенезе ассоциативных образований, в частности таламо-корковых систем, которым принадлежит важная роль в интегративной функции мозга. Как известно, таламо-корковые системы развиваются на более высокой ступени эволюции млекопитающих: от диффузных проекций афферентных путей на кору у грызунов до четко отдифференцированных структур таламуса и коры, которые уже представляют собой аппараты для интегрирования полисенсорной импульсации и функционируют как единая взаимосвязанная система у приматов и человека [Батуев, 1983].

Таким образом, на каждой стадии индивидуального развития рефлекторная деятельность представляет собой отражение внешней среды целостным организмом, но степень и адекватность отражения зависят от уровня структурно-функциональной зрелости присущего ему отражательного субстрата – нервной системы и, прежде всего, головного мозга в целом и его частей (образований, как проекционных и ассоциативных, так и непосредственно связанных с реализацией приспособительной реакции, среды которых, как указалось выше, выделяются по значимости двусторонних таламо- и гипоталамо-корковых связей) [Никитина, 1983, с.150].

Далее автор отмечает, что каждый период постнатального развития млекопитающих характеризуется качественным своеобразием соотношения врожденных и приобретенных

форм рефлекторной деятельности, обусловленным динамикой структурно-функционального и биохимического созревания, как сенсорных систем мозга, воспринимающих информацию из окружающей среды, так и систем, связанных с ее интеграцией и непосредственной реализацией приспособительного акта. Среди последних немаловажную роль играет созревающая в постнатальном онтогенезе лимбическая система (к которой относятся гиппокамп, гипоталамус, лимбическая кора и др.), нейроны которой имеют не только вход для сигналов разных модальностей, в том числе висцеральных, но и выход на образования различных уровней мозга для формирования целостной многокомпонентной рефлекторной реакции [Там же, с.152].

В раннем периоде развития доминируют врожденные формы рефлекторной деятельности, обеспечивающие приспособление новорожденного организма к относительно постоянным факторам среды за счет готовых к моменту рождения морфологических связей между определенными структурами мозга, включенными в систему данного рефлекса (избирательное и ускоренное созревание взаимосвязанных структур согласно концепции системогенеза П.К.Анохина). На последующих этапах начальной и устойчивой условно-рефлекторной адаптации [Образцов, 1967]. Наряду с видоизменением основного фонда безусловных рефлексов организм получает возможность избирательного отношения к среде, приобретает индивидуальный опыт за счет образования и совершенствования условно-рефлекторных форм поведения [Там же, с.153]. Важная роль в этом принадлежит формирующемуся на данном этапе онтогенеза ориентировочно-исследовательскому рефлексу, который представляет собой особую форму целостной деятельности (безусловно-условно-рефлекторной природы), обеспечивающую оценку биологической значимости действующего раздражителя и вероятности его участия в приспособительной реакции. Ориентировочный рефлекс выступает как своеобразный механизм сохранения биологической целесообразности условной реакции: любая перестройка отношений между сигналом и подкреплением осуществляется с его помощью. Иначе говоря, ориентировочный рефлекс присутствует в условном, диалектически снятом виде [Кругликов, 1967].

Таким образом, эффективность извлеченной из среды информации, важным моментом которой являются обратные связи, проявляющие себя в реализации определенной приспособительной реакции, тем больше, чем выше стадия онтогенеза рефлекторной деятельности как целостной формы поведения.

Автор считает, что принцип этапности, отражающий специфику взаимосвязей частей в системе целого на каждом этапе развития, является основополагающим в анализе закономерностей онтогенеза рефлекторной деятельности как результат целостной интегративной деятельности мозга [Никитина, 1983, с.151].

Работы русских исследователей по развитию поведения у млекопитающих и птиц доказывают, что в соответствии с концепцией И.П.Павлова различные виды стереотипного поведения (пищедобывательные и защитные рефлексы, игровые реакции, различные типы внутривидового поведения, гнездостроение и т.д.) формируются в результате теснейшего переплетения врожденных и индивидуально приобретенных рефлекторных реакций, в основе которых лежит различное соотношение условно- и безусловно-рефлекторных компонентов [Волохов, 1983, с.142].

Автор считает, что принцип этапности в развитии деятельности мозга приблизит нас к выяснению ранних этапов антропогенеза, к пониманию генеза и природы психической

деятельности человека. Более глубокое изучение принципа этапного развития функций мозга является перспективным и в другом аспекте.

Анализ специфических особенностей структуры, биохимизма и функций ЦНС, свойственных отдельным этапам развития, важен для оценки взаимодействия различных факторов внешней среды на развивающиеся организмы животных и человека. С другой стороны, соответствующие воздействия средовых факторов питания, физических факторов и т.д., в определенные стадии онтогенеза могут приводить в случаях нарушений функции ЦНС к мобилизации процессов восстановления. При этом подчеркивается, что наблюдаемая компенсация процессов является следствием приобретенного опыта, а не происходит спонтанно в результате созревания мозга [Волохов, 1983, с.146].

М.М.Камшилов [1970] считает, что жизнь представляет собой круговорот, совершаемый взаимодействующими (по принципу прямых и обратных связей) системами сложных асимметричных соединений углерода, находящимися в устойчивом неравновесии (живые организмы). В силу этого питание способно в качестве звенья биотического круговорота в условиях определенной неорганической среды воспроизводить свою организацию, используя энергию электронного возбуждения молекул фотонами света (непосредственно или с помощью других живых систем), вещество и информации, поступающие из окружающей среды [Камшилов, 1970, с.140].

Здесь уместно отметить мнение К.В.Судакова [1986] о том, что нейрональная ячейкой системной организации отдельного «кванта» поведения- эта нейрональная организация прежде всего включающая комплекс сенсорных элементов, на которые конвергируют потоки доминирующего мотивационного возбуждения, порождаемого ведущей метаболической потребностью. На них же конвергируют возбуждения, вызванные действием на организм обстановочных и пусковых раздражителей. На уровне коры больших полушарий роль этих сенсорных элементов, возможно, выполняют корзинчатые клетки. Интегрированное на уровне сенсорных элементов возбуждение адресуется, в конечном счете, на исполнительные вегетативные центры и пирамидные нейроны коры больших полушарий, на мембранах которых и, особенно в их нейроплазме, происходят заключительные процессы афферентного синтеза, связанные с нейрональными механизмами принятия решения к действию и выходом определенной конфигурации возбуждений на аксоны. Распространение копий эфферентных команд на вставочные нейроны, составляющие аппарат акцептора результата действия, определяет опережающее возбуждение в системном «кванте» поведения. Можно думать, что подкрепляющие возбуждения, идущие от результатов поведенческой деятельности, адресуются к интернейронам, составляющим аппарат акцептора результата действия, и от них снова – к мотонейронам и вегетативным центрам.

Именно такая циклическая динамическая организация обеспечивает, на наш взгляд, процессы замыкания условного рефлекса [Судаков, 1986, с.67].

Одной из проблем, которая встает перед нейрофизиологами при регистрации нейронной активности у высших животных, заключается в том, что экспериментатор не знает точного афферентного входа и эфферентной проекции регистрируемого нейрона головного мозга, особенно коры больших полушарий. Только анализ корреляционных отношений между изменением импульсации отдельных корковых нейронов и поведением животных в какой-то степени позволил исследователям оценить функциональное значение биоэлектрической активности нервных клеток [Швырков, 1978].

Ю.А.Фадеев [1986] отмечает, что с позиций теории функциональной системы в интервале времени от момента включения условного стимула до начала побежки к педали в центральной нервной системе осуществляется афферентный синтез и принятие решения. Последующие этапы поведения соответствуют выполнению программы действия вплоть до получения конечного полезного результата, связанного с удовлетворением исходной пищевой мотивации. Для получения конечного результата животному необходимо получить промежуточные результаты (побежка к педали, нажатие на педаль, ожидание появления молока). Их получение непрерывно контролируется и оценивается аппаратом акцептора результата действия, который на этих этапах направляет поведение животного, благодаря постоянному притоку «обратной» афферентации. Автор отмечает, что проведенный нами системный анализ импульсной активности корковых нейронов позволил установить, что при многократном осуществлении животным закрепленного условного инструментального пищевого поведения отдельные нейроны зрительной области коры мозга избирательно и индивидуально перестраивают свою импульсную активность либо на каждой стадии функциональной системы целенаправленного пищевого поведения, либо на отдельных ее узловых стадиях. Показано также, что характер распределения импульсов исследованных нейронов на стадии афферентного синтеза зависит от сенсорной модальности пускового стимула. На последующих стадиях динамики изменения импульсной активности зрительных корковых нейронов определяется не пусковым стимулом, а механизмами реализации программы действия и оценкой в аппарате предвидения параметров этапных и конечных результатов поведения. Таким образом, каждому моменту выполняемого поведения соответствует определенная последовательность разрядов корковых нейронов, которая отражает интеграцию предшествующего функционального состояния клетки в текущей синаптической активации при воздействии стимулов, имеющих определенное информационное значение в конкретной поведенческой ситуации. Другими словами, различная конфигурация возбуждений, регистрируемая на выходе нейрона, может рассматриваться как последовательная смена интегративных состояний [Фадеев, Андрианов, 1971].

Далее автор отмечает, что понятие интегративной деятельности нейрона, обоснованное П.К.Анохиным [Анохин, 1974, с.5-92], заставляет изменить наши представления о нейроне только как о передаточном звене на пути распространения возбуждений в центральной нервной системе с афферентных входов на эфферентные выходы. Оценивая активность нейрона по конфигурации его импульсации, необходимо учитывать, что одиночный импульс, по существу, есть результат процесса переработки информации в нервной клетке.

Как известно, генерация спайковой активности определяется не только синаптическими процессами, но и состоянием нейрона, под которым понимаются его возбудимость, готовность генераторных механизмов, внутринеурональные метаболические процессы, наличие пейсмекеров [Костюк, 1975, Соколов, 1974, с.41-52]. С позиций теории функциональной системы это и есть интегративное состояние нервной клетки, которое складывается в процессе формирования конкретной функциональной системы.

При анализе функциональных связей отдельного нейрона в функциональной системе элементарного оборонительного поведенческого акта В.Б.Швырков ввел понятие функционального синаптического поля (ФСП) как специфической совокупности эфферентных синаптических входов на нейроне, опосредующих влияния от других

элементов системы и фиксирующих форму участия нейрона в целостном поведенческом акте [Швырков, 1978, с.125].

Факты изменения рецептивных полей центральных и периферических нейронов, полученные в аналитических экспериментах и с помощью микроионофоретического подведения биологически активных веществ [Hess, Murata, 1973; Sillito, 1977, p.699-720], дали возможность более детального изучения ФСП. Преимущество микроионофоретической методики заключается в том, что, взаимодействуя на отдельный нейрон, вовлеченный в поведенческий акт, форезируемое вещество не меняет синаптический приток, приходящий на данный нейрон от других элементов интеграции [Швырков, 1979, с.235-265].

Как показали исследования на модели элементарного оборонительного поведенческого акта типа «стимул–реакция», форетически подводимые вещества изменяли частоту импульсной активности нейрона и оказывали значительное воздействие на отдельные фазы активаций, развивающиеся после пускового стимула [Швырков, 1978]. Эти фазы активаций нейрона коррелировали с теми или иными компонентами коркового ВП и, следовательно, отражали участие нейрона в тех или иных системных процессах поведенческого акта (переходных и исполнительных).

Сегодня на основании общепринятого представления о том, что эффективность синаптических входов определяется внутринеурональным метаболизмом [Анохин, 1974; Соколов, 1969; Matthies 1978], был сделан вывод, что вещество изменяет эффективность синапсов через воздействие на этот метаболизм. Причем различная чувствительность к форезируемому веществу разных зарядных фаз нейрона объясняется тем, что нейрон вовлекается в разные системные процессы поведенческого акта посредством ФСП [Швырков, 1978], которые детерминированы соответственно разными внутринеурональными метаболическими процессами.

Б.Н.Безднежный [1986] на фоне ионофоретического введения ацетилхолина и L-глутамата изучал импульсные активности нейронов. Задача настоящей работы заключалась в том, чтобы оценить функциональные синаптические поля и детерминирующие их метаболические процессы у нейронов, вовлеченных в сложное, иерархически организованное пищедобывательное поведение.

Далее автор отмечает, что поскольку действие ионофорезуемого вещества принято оценивать по изменению импульсной активности нейрона, то задача работы свелась к тому, чтобы оценить ФСП и метаболические процессы по изменению организации импульсной активности нейрона, связанной с тем или иным иерархическим уровнем пищедобывательного поведения при микроионофорезе к нейрону ацетилхолина и L-глутамата.

Автор считает, что по чувствительности к микроионофорезируемому веществу в импульсной активности нейрона, вовлеченного в функциональную систему пищедобывательного поведения, можно выделить собственно импульсную активность, которая наиболее подвержена действию вещества, активацию и тормозные паузы, которые также могут меняться под действием вещества, но в меньшей степени, и всю структуру импульсной активности в пределах поведенческого цикла, как наиболее устойчивую к микроионофорезу.

Изменение частоты импульсной активности нейронов под действием подводимых ацетилхолина и L-глутамата связывают с их немедиаторным действием, т.е. с диффузией

веществ через мембрану и влиянием на метаболические процессы, контролирующие физиологическую функцию нейрона – генерацию спайков [Греченько, 1981; Baisson, Chalazonitis, 1976]. С другой стороны, эти вещества могут влиять на генерацию импульсной активности нейрона через чувствительные к нему постсинаптические мембраны, открывая те или иные ионные каналы [Аракелов, 1977; Krnjevic, Pumain, Renaud, 1971].

Автор считает, что сохранение же системной функции нейрона при микроионофоретическом подведении к нему биологически активных веществ, способных изменить внутриклеточный метаболизм, можно сказать, только с устойчивостью метаболических путей, детерминирующих эту функцию к подводимым веществам [Безденежный, 1986].

Согласно концепции П.К.Анохина [1974], а также модели внутриклеточной регуляции межнейронных связей Х.Маттиеса [1978], метаболические процессы в отдельном нейроне, обеспечивающие за счет конформационных изменений мембранных белков (рецепторов) эффективность определенной комбинации постсинаптических мембран (ФСП), представляют собой сложный специфический комплекс биохимических превращений, который формируется в процессе обучения животного с учетом генетически обусловленных связей данного и представляет собой опыт участия нейрона в конкретной функциональной системе. Как считает Е.П.Джон [John, 1967], сложившуюся при обучении систему и, следовательно, межнейрональные отношения, может разрушить только новое обучение, т.е. формирование новых межнейронных отношений. Поскольку на уровне отдельного нейрона межнейронные отношения проявляются в виде межсинаптической интеграции, т.е. ФСП [Швырков, 1974], которая, в свою очередь, отражается во внутриклеточной химической интеграции [Соколов, 1969; John, 1967; Швырков, 1978], то, следовательно, разрушить эту химическую интеграцию может только транссинаптически контролируемое процессом системогенеза формирование новой химической интеграции и соответствующего ей нового ФСП.

Как показывают эксперименты Чаплейна и Баумгартена [Chaplain, Baumgarten, 1975], обуславливание отдельных нейронов изолированного ганглия улитки приводило к изменению метаболизма, работы электрогенного насоса и генерации импульсной активности этих нейронов. В исследованиях других авторов чувствительность спонтанной активности нейронов к форезируемому веществу менялась после вовлечения этих нейронов в оборонительное поведение [Кругликов и др. 1975] и зависела от формы участия нейронов в пищедобывательном поведении [Oomura, Nichino, Aou, 1981]. На основании этих фактов можно сделать два заключения. Во-первых, метаболические процессы, ответственные за генерацию импульсной активности, контролируются другими метаболическими процессами, причем в случае участия нейронов в функциональной системе поведения метаболические процессы, детерминирующие физиологическую функцию нейрона, контролируются метаболизмом, который обеспечивает нейрону участие в системе – системным метаболизмом. Во-вторых, воздействуя форезируемым веществом на метаболические процессы, определяющие физиологическую функцию нейрона, косвенно можно оценить и системный метаболизм. Следовательно, автор считает, что в опытах селективная чувствительность разных активаций в структуре импульсной активности нейрона к микроионофорезируемому веществу объясняется разными системными метаболическими процессами, которые контролируют в эти моменты метаболизм, ответственный за генерацию спайков.

Автор считает, что в структуре импульсной активности большинства нейронов имеют место тормозные паузы. Как показано методом макрофотометрии, в основе вытормаживаний импульсной активности нейрона лежат выраженные метаболические процессы [Коган, 1969]. По-видимому, в основе торможения импульсной активности лежат такие метаболические процессы соответствующего набора эффективных синаптических входов, которые обеспечивают нейрону активное неучастие в определенный момент межнейронных отношений. Исходя из вышеизложенных, автор приходит к заключению о том, что в процессе реализации поведенческого цикла метаболические процессы и соответствующее ФСП, которые обеспечивают участие или активное неучастие нейрона в одном поведенческом акте, заменяются метаболическими процессами и соответствующим ФСП, которые обеспечивают участие или активное неучастие нейрона в другом поведенческом акте. Согласно концепции П.К.Анохина об опережающем отражении действительности в живых системах [Анохин, 1978]. Этот метаболический континуум обеспечивает реальный поведенческий континуум [Анохин, 1976].

Таким образом, автор приходит к заключению, что отдельный системный метаболический процесс, обеспечивающий участие нейрона в поведенческом акте, в каждом цикле формируется заново. Причем, согласно концепции В.Б.Швыркова о функциональных синаптических полях [Швырков, 1978], этот метаболический процесс проходит стадию предпусковой интеграции в виде глобального метаболизма, детерминированного только мотивацией, а соответствующее этому метаболизму потенциальное ФСП способно опосредовать синаптические влияния от всех возможных вариантов межнейронных отношений, которые приводили к достижению положительного результата в отдельном поведенческом акте.

Как известно, синаптические влияния, поступающие к нейрону, вызывают два рода эффектов: «интеграторные», связанные с изменением состояния нейрона, и «детонаторные», вызывающие генерацию спайков. Согласно П.Андерсену и Т.Ломо [1967], интеграторные влияния приходят к дистальным отделам дендритов, в то время как детонаторные – ближе к соме. Это предполагает морфологическую фиксированность интеграторных и детонаторных связей между нейронами. П.Г.Костюк [1974] считает, что тонические и фазические влияния различаются исключительно по функционально-динамическим характеристикам и влияния из различных источников на данный нейрон могут быть как детонаторными, так и интеграторными [Костюк, 1974].

Поскольку влияния, вызывающие разряд нейрона, также изменяют его состояние, как и те влияния, которые разряда не вызывают, мы считаем более оправданным различать не влияния, а их эффекты, полагая, что любое воспринимаемое нейроном влияние окажет интеграционный эффект, в то время как генерации спайков будут зависеть от всей совокупности влияний и других условий [Швырков, 1974].

В норме то или иное состояние нейрона и избирательная эффективность, или «детонаторность» определенных синапсов связаны, по-видимому, с соответствующими интеграторными эффектами всех влияний на отдельный нейрон со стороны других элементов целостной интеграции. В.Б.Швырков (1974) отмечает, что в наших экспериментах избирательная эффективность в качестве детонаторных только некоторых синаптических входов и, следовательно, паттерн ответа нейрона могли определяться постоянными интеграторными влияниями, созданными мотивацией страха и оборонительной активацией, которые всегда проявляются в ситуации нанесения

ноцицептивных стимулов. Поскольку мотивационные влияния избирательны и вызывают только те состояния нейронов, которые в прошлом опыте вели к достижению приспособительного результата всей системы [Анохин, 1968; Судаков, 1971], эффективными оказываются только те синапсы, активация которых привела бы к целенаправленной активации нейрона, содействующей достижению этого приспособительного результата. Хотя при электрокожной стимуляции к нейрону конвергирует множество экзогенных влияний, реальный паттерн возникает как результат избирательной активации нейрона только через определенные эффективные синапсы, что и предопределяет появление «целенаправленного» паттерна реакции в ответ на текущую синаптическую активацию и участие нейрона в тех или иных системных процессах поведенческого акта. Нейрон, таким образом, выступает не как сумматор, а как «организатор» поступающих к нему влияний: из организации приходящих влияний, слабо соответствующей цели, он создает более полно соответствующую цели организацию разрядов во времени.

Автор далее отмечает, что для объяснения взаимодействия различных синаптических влияний на отдельном нейроне в настоящее время могут быть привлечены две точки зрения. Согласно одной из них, единственной формой взаимодействия синаптических влияний является их суммация на мембране нейрона. Согласно другой точке зрения, интегративная деятельность нейрона не ограничивается суммированием мембранных потенциалов: отдельные синаптические процессы вызывают специфические изменения в субсинаптических областях, которые интегрируются в изменения метаболизма всего нейрона и через изменения метаболизма оказывают специфические влияния на эффективность других синаптических входов, использующих различные медиаторы. Эта межсинаптическая интеграция является отражением на уровне отдельного нейрона всей межнейронной интеграции, которая является предметом фиксации в молекулярных механизмах памяти [Анохин, 1974; Маттиес, 1974; Matthies, 1974].

Поскольку известно, что различные синаптические входы могут быть опосредованы различными медиаторами [Орлов, 1974; Сахаров, 1974], разнонаправленное действие одного и того же вещества на эффективность этих входов можно объяснить изменением чувствительности нейрона к разным медиаторам. В соответствии с интегративной гипотезой это избирательное изменение чувствительности необходимо связать с изменением общего внутринейронального метаболизма, вызванным влиянием форетически подводимого вещества.

Так как различные вещества могут по-разному изменять паттерн реакции нейрона, можно заключить, что изменение метаболизма, вызванное форетической аппликацией вещества, достаточно специфично, т.е. специфична связь между активацией определенного функционального синаптического поля, метаболическими изменениями внутри нейрона и новым функциональным синаптическим полем – новой организацией эффективных синапсов.

Это специфическое соответствие, по-видимому, определяется молекулярными процессами в протоплазме нейрона и составляет «субстрат памяти нейрона» [Швырков, 1974, с. 200]. Автор считает, что интегративное состояние нейрона оказывается опосредованным нейрохимическими механизмами. Общая гипотетическая схема соотношения нейрофизиологических процессов на уровне отдельного нейрона и нейрохимических процессов представляется следующим образом: при включении нейрона

в предпусковую интеграцию отдельные интегративные синаптические влияния вызывают специфические химические изменения в субсинаптических областях, которые интегрируются в изменения метаболизма всего нейрона и через изменения метаболизма оказывают специфические влияния на эффективность синапсов, использующих различные медиаторы. Вероятно, нейрон «узнает» определенную интеграцию синаптического притока как организацию медиаторов [Швырков, 1979 с. 235].

В настоящее время существует уже несколько гипотез относительно связи между синаптической активацией, молекулярными процессами в протоплазме нейрона и импульсным выходом нейрона [Анохин, 1974, с.5; Matthies, Losser et.al., 1973, p.29]. Автор отмечает, что конкретные межмолекулярные механизмы интеграции выходят за пределы компетенции нейрофизиолога. Нам важно лишь подчеркнуть, что на всех уровнях этой иерархии отбор отдельных механизмов в функциональную систему целостного поведенческого акта осуществляется по единому эволюционному принципу, а именно по критерию их содействия достижению полезного приспособительного результата, в конечном счете выживания организма. Вся эта иерархия интеграций, которую можно продолжить в обоих направлениях (в сторону «памяти молекулы» и в сторону «памяти организма»), устанавливается при формировании функциональной системы поведенческого акта во время пробных поведенческих актов и фиксируется полезным приспособительным результатом. Иначе говоря, от системного структурного следа на уровне отдельных органов, в сторону формирования структурного следа адаптации на уровне целостного организма.

В соответствии с общей направленностью интегративной деятельности нервной системы на сокращение «степеней свободы», выбор одного поведенческого акта из многих возможных интегративной деятельности нейрона состоит в сокращении «степеней свободы» времени появления разрядов и выборе одного паттерна ответов из многих возможных [Анохин, 1974]. На основании представленных фактов и литературных данных можно предположить, что сокращение «степеней свободы» разрядов нейронов достигается на основе общего «принципа соответствия». Этот принцип проявляется уже на периферии и состоит в том, что ответы нейронов возникают только при соответствии свойств стимула и свойств периферического рецепторного поля. В представленных выше экспериментах этот принцип проявляется в том, что, хотя после действия электрокожного стимула к нейрону конвергирует множество синаптических влияний, реальный паттерн возникает как результат соответствия между «эндогенно» (за счет метаболических механизмов) эффективными и реально активируемыми синапсами. Все это приводит к тому, что в функциональную систему вовлекаются нейроны, совокупность элементарных функций которых соответствует цели и реальной информации, и из памяти извлекаются поведенческие акты, соответствующие мотивации и обстановке.

Поскольку мотивационные влияния, определяющие предпусковую интеграцию, избирательны и вызывают только те состояния нейрона, которые в прошлом опыте вели к достижению того или иного приспособительного результата, постольку эндогенно эффективными оказываются только те синапсы и те ФСП, активации которых привели бы к целенаправленной активности нейрона, соответствующей достижению одного из приспособительных результатов. Дополнительное сокращение степеней свободы нейрона связано с влиянием многочисленных обстановочных афферентаций, которые через изменение всей предпусковой интеграции еще более сужают сферу ФСП нейрона.

Таким образом, роль предпусковой интеграции в генерации целенаправленного паттерна нейрона состоит в сокращении степеней свободы нейрона за счет формирования функциональных синаптических полей из избирательно эффективных синапсов, использование которых в процессе опыта уже приводило к достижению полезного приспособительного результата в данной обстановке [Швырков, 1974].

В норме то или иное состояние нейрона, детерминирующее его ФСП, создается, вероятно, всеми влияниями, поступающими к данному нейрону со стороны связанных с ним и оказывающих интеграторный эффект элементов. Организация этих влияний обуславливается мотивацией и обстановкой. Постоянно изменяясь, эта организация межнейронных взаимодействий ведет к постоянно изменяющейся картине внутренних метаболических процессов, которые, обуславливая ФСП нейрона, в каждый следующий момент, в свою очередь, обуславливают межнейронных взаимодействий.

Далее автор отмечает, что в наших экспериментах организацию интеграторных влияний естественно связать с оборонительной мотивацией, всегда возникающей в ситуации нанесения электрокожного раздражения и, тот факт, что подведение вещества к нейронам, дающим различные паттерны в двух актах, как правило, вызывает и разные перестройки этих паттернов и вообще может влиять только на один из паттернов, показывают, что организация интеграторных влияний оборонительной мотивацией создает у многих нейронов различные ФСП для использования в системе условного и безусловного актов. Можно предположить, что у таких нейронов функциональные синаптические поля в условном акте созданы «метаболической моделью электрокожного раздражения», в то время как в безусловном – моделью «прекращения электрокожного раздражения». В пользу этого говорит и тот факт, что при изменении параметров электрокожного раздражения изменяются и эффекты подводимых нами веществ.

У тех же нейронов, которые дают однотипные паттерны в двух последовательных актах, функциональные синаптические поля в двух системах созданы, вероятно, мотивацией как иерархией всех целей и будущих событий, что и определяет однотипность чувствительности сходных паттернов к ионофорезу веществ. Нейроны, вообще не меняющие активности (т.е. «ареактивные»), а возможно, и тормозные, вероятно, просто не имеют «метаболических моделей», а, следовательно, и синаптических полей, относящихся к данной мотивации. Поэтому любые изменения состояния этих нейронов с помощью фореза не могут создать таких метаболических изменений, которые были бы специфичны по отношению к организации синаптического притока.

Таким образом, детерминация ФСП мотивацией предстает как глобальное изменение метаболизма, приводящее в конечном итоге к удовлетворению этой мотивации. Детерминация же ФСП моделью конкретного события, возможно, в данной ситуации предстает как конкретное метаболическое изменение интеграторного влияния от обстановки. На уровне метаболических механизмов памяти действует, вероятно, тот же «закон соответствия»: метаболические процессы, которые обеспечат синтез определенных биохимических рецепторов для могущих поступить в будущий момент определенных медиаторов, иницируются, вероятно, только при соответствии имеющихся в данный момент рецепторов и реальных медиаторов. Автор отмечает, что конечно, все эти предположения, высказанные на основе изучения только импульсной «выходной» активности нейронов, требуют проверки в специальных экспериментах, которые позволили бы контролировать метаболические процессы внутри нейрона во время поведенческого

акта. Автор считает, что спайк (или разряд в пределах одной фазы ВП) представляет собой реализацию элементарной программы действия соответствующей функциональной системы. Генерация спайков, согласно теории функциональной системы, является продуктом интегративной деятельности нейрона, в которой конвергенция различных синаптических влияний может рассматриваться как элементарный афферентный синтез, а установление «метаболического соответствия» между интегративным состоянием и детонаторной активацией, т.е. функциональным синаптическим полем, как элемент принятия решения. Поскольку нейрон находится под постоянным влиянием других элементов системы и своими разрядами сам влияет на состояние всей системы, появление спайка в коллатералях его аксона должно изменить состояние всей системы. Это изменение можно рассматривать как результат, вызванный спайком: обратное же влияние системы на нейрон, выступает как «обратная афферентация». В основе всякого «опережающего отражения» лежит опережающее изменение метаболизма (Анохин, 1962, с.22): это опережающее изменение метаболизма и вызванная им подготовка субсинаптических мембран к обратной афферентации могут рассматриваться как элементарный «акцептор результатов действия». Таким образом, организация внутринейронной межсинаптической интеграции допускает анализ ее функциональной архитектуры с позиций теории функциональной системы.

При реализации отдельного поведенческого акта также действует «принцип соответствия»; хотя предпусковая интеграция допускает достижения одного и того же результата различными способами, что на уровне отдельного нейрона соответствует потенцированию нескольких ФСП, реальная афферентация после стимула активирует у каждого нейрона только одно функциональное синаптическое поле и определяет реализацию единственного способа достижения цели. Во время отдельных системных процессов интеграторные влияния, организованные каждым системным процессом, последовательно «сужают» функциональные синаптические цели, делая их все более адекватными цели и обстановке.

Полное исключение «излишних степеней свободы» и детерминация паттерна активности нейрона в исполнительных механизмах поведенческого акта единственной целью этого акта и конкретной средой осуществляется за счет совокупности интеграторных влияний, созданных в стадии афферентного синтеза и принятия решения именно этого элементарного поведенческого акта. По-видимому, эти интеграторные влияния, созданные разрядами нейронов во время негативности ВП, определяют целенаправленную избирательную чувствительность нейронов к синаптическим притокам, возникающим при осуществлении действия вплоть до достижения результата данного поведенческого акта [Швырков, 1978, с.210].

Природа психических процессов, их материальный субстрат всегда были предметом огромного общечеловеческого интереса. И в настоящее время «изучение психосоматических корреляций остается актуальнейшей проблемой участия нейрофизиологии» [Дубровский, 1971, с.271].

Приступая к изучению мозга объективными методами, И.П.Павлов отмечал: «В сущности интересует нас в жизни только одно – наше психическое содержание» [Павлов, 1949, с.351].

Ассоцианизм в психологии и рефлекторные физиологические представления привели к тому, что учение о высшей нервной деятельности основывало трактовку

нейрофизиологических механизмов психики на идее тождества «элементарного психического явления» – ассоциации и «чисто физиологического явления» – условного рефлекса. И.П.Павлов считал, что «здесь имеется полное слитие, полное поглощение одного другим, отождествление [Павлов, 1949, с.521]. Эта идея долгое время направляла исследования как физиологов, так и психологов.

Нейрофизиологические механизмы поведенческого акта, понимаемого как рефлекс, ограничивались по существу проведением возбуждения по определенному маршруту и могли быть прямо описаны как последовательность физиологических процессов, протекающих в отдельных областях мозга. Точно так же и психические процессы непосредственно сопоставлялись с физиологическими, причем изученными в условиях отсутствия поведения и психики.

В силу совершенно объективных свойств таких физиологических процессов, всегда четко определенных во времени и пространстве мозга, и психических процессов, локализуемых только в пределах всего мозга и организма и в пределах времени всего поведенческого акта, эти процессы оказались несопоставимыми. И.П.Павлова — это обстоятельство привело к необходимости исключить психологические понятия из анализа механизмов поведения: «Как показывают механизм, составляющего фундамент центральной нервной деятельности, сводится к пространственным отношениям, определению путей, по которым распространяется и собирается раздражение. Тогда совершенно понятно, что вероятность вполне овладеть предметом существует только для тех понятий в этой области, которые характеризуются как понятия пространственные. Вот почему ясной должна представляться мысль, что нельзя с психологическими понятиями, которые по существу дела непосредственны, проникнуть в механизм этих отношений. Надо показывать пальцем: где было раздражение, куда оно перешло? Если вы живо себе это представите, тогда поймете всю силу и правду того учения, на котором мы стоим и которое разрабатываем, т.е. учения об условных рефлексах, которое совершенно исключило из своего круга психологические понятия, а все время имеет дело только с объективными фактами, т.е. с фактами, существующими во времени и пространстве» [Павлов, 1949, с.385]. В поведенческом акте организм всегда выступает как целое, и такие психологические понятия, как мотивация, восприятие, память или цель, отражают представления о процессах, относящихся не только ко всему поведенческому акту, но и ко всему организму, осуществляющему поведение, и характеризуют его именно как целое. И.П.Павлов отмечал, что «психические процессы теснейшим образом связаны с физиологическими явлениями, определяя целостную работу органа» [Павлов, 1949, с.348]. Однако при аналитическом подходе целостные психические процессы могли быть сопоставлены лишь с локальными или частными физиологическими процессами, поскольку не были открыты еще системные процессы, объединяющие элементы на одно целое.

Анализ развития психологии и физиологии с системных позиций П.К.Анохина привел к заключению, что для построения полной естественнонаучной картины деятельности мозга необходимо не слитие или отождествление физиологического и психического, а такой «концептуальный мост», который позволил бы сопоставлять понятия двух наук и видеть за психологические физиологические механизмы.

Поскольку существуют специфические системные процессы организации, качественно отличные от элементарных и целостных, поведенческие акты связаны именно с системными процессами, постольку и в основе психических процессов оказываются не

элементарные физиологические процессы возбуждения или торможения, а системные процессы организации отдельных процессов в одно целое. Сопоставление нейрофизиологических и психических процессов оказывается возможным только через процессы системного уровня.

Сопоставление понятий системных и психологических процессов уже не представляет тех трудностей, которые возникают при непосредственном сопоставлении психики и физиологических процессов. В самом деле, кроме пространственно-временных характеристик, общих для физиологических и системных процессов, последние характеризуются еще параметрами целостности и организованностью. Как и всякие процессы организации, системные процессы поведенческого акта – это своеобразные и информационные процессы, для которых «физиологический уровень» выступает как «материальный носитель».

Сопоставление этих информационных параметров естественных процессов с психическим производится уже в одном и том же смысловом намерении, поскольку как информация, так и психика являются системными свойствами организма как целого [Швырков, 1978, с.244].

Поскольку системные процессы состоят исключительно из физиологических процессов, а организация этих процессов создает новое качество – информационный параметр системы, сопоставимый с представлением о психике, постольку физиологическая и психическая детерминация поведения оказываются в неразрывном единстве и не существуют друг без друга и без информационной или системной детерминации. Теория функциональной системы дает единую «операциональную - архитектонику» для любого поведенческого акта, в то же время психологии, выделяет несколько психических процессов, таких, как восприятие, мышление, запоминание и т.д. В связи с тем, что психика объективно проявляется только через поведение и в современные представления в любом психическом процессе входит понятие деятельности (для животных – поведения), можно предположить, что выделенные психологией специфические психические процессы сопоставимы со специфическими характеристиками одних и тех же системных процессов соответствующего поведения, что согласуется с положением о целостности психики. Структура системных процессов принадлежит, по-видимому, к тем общим признакам «всякого психического процесса, которые составляют основу различия психического и непсихического» [Беккер, 1974, с. 10].

Теория функциональной системы позволяет привлечь для количественной объективной характеристики ощущения понятие количества информации в системе и выдвигает проблему зависимости свойств интеграции от информационных и энергетических характеристик стимула и проблему количественных соотношений между свойствами интеграции и ощущением. Возможно, что решение этих проблем свяжет стимул и ощущение формулой, свободной от тех возражений, которые встречает сейчас психофизиологический закон [Пьерон, 1966.; Ломов, 1974].

Идея именно интегративной деятельности нервной системы имеет большую историю [Анохин, 1968]. Представление о системной организации физиологических механизмов в поведении широко принято в современной нейрофизиологии и завоевывает все большее признание психологов и философов.

Доказав наличие специфически системных процессов интеграции, качественно отличных от элементарных физиологических процессов, теория функциональной системы

устранила основное препятствие на пути синтеза психологии и физиологии, которое состояло в том, что в аналитических нейрофизиологических экспериментах исследователь всегда имеет дело только с локальными и частными процессами, в то время как поведение и психические процессы связаны с функционированием мозга и всего организма как целого. Тем самым теория функциональной системы обеспечила возможность синтеза физиологии и психологии при утверждении качественной специфики их предметов исследования. Решение психофизиологической проблемы состоит, по-видимому, в том, что организация физиологических процессов в единую систему осуществляется с помощью качественно своеобразных системных процессов: их субстрат – физиология, их информационное содержание – свойства и отношения внешних объектов. Взаимное проникновение и обогащение физиологии и психологии возможно именно на уровне рассмотрения системных процессов [Там же, с.217].

Впервые сформированная в общих чертах в физиологии еще в 1935 г. [Анохин, 1935 б, с.79] теория функциональной системы становится естественной базой системных представлений, развиваемых в настоящее время и в психологии [Ломов, 1975].

Автор отмечает, что завоеванные психологией положения о целостности психики и единстве поведения и психики представляют хорошую базу для системного подхода. На нейрофизиологическом уровне отдельные поведенческие акты представляют собой интеграцию избирательной совокупности нейронов с функциями, которые определяются организацией связей каждого нейрона.

На уровне отдельного нейрона его «жизненный опыт» состоит из совокупности функциональных синаптических полей, использованных в каких-либо поведенческих актах. Эти функциональные синаптические поля организованы иерархически и в основе имеют иерархию метаболических процессов внутри нейрона.

Таким образом, хранимый в памяти поведенческий акт представляет собой возможность, ведущую к выживанию при определенных условиях согласования функций, активностей, функциональных синаптических полей и метаболизм многих элементов.

В основе мотиваций лежат метаболические изменения, которые обуславливают соответствующую организацию функциональных полей, а, следовательно, и возможные организации межнейронных отношений. Обстановка действует на иерархию жизненного опыта в противоположном направлении: определенная организация внешних воздействий через синаптические влияния на определенные функциональные синаптические поля соответствующим образом влияют и на согласование метаболизмов нейронов.

Все эти соотношения осуществляются только через системные процессы: локальные изменения тканевого метаболизма, например, в гипоталамусе становятся мотивацией, только через межнейрональные и межтканевые согласования метаболизма в масштабе мозга и организма внешние воздействия эффекта дефицита питания в данном случае учитываются как обстановочный фактор и только через сопоставление воздействий с функциональным синаптическим полем, которые в свою очередь определяются характером метаболизма нейронов, составляющего метаболическую основу интегративных процессов мозга [Швырков, 1978, с.219].

И.В.Кудряшова на основании обстоятельного обзора «Структурно- функциональные модификации пресинаптических афферентов» отмечает, что как бы ни была привлекательна гипотеза о синаптической пластичности, возможности приспособительного поведения определяются прежде всего морфологическими

особенностями пространственной организации взаимодействий между нейронами того или иного функционального комплекса. Функционально единые нейронные сети формируются в онтогенезе. Вместе с тем процессы нейрогенеза, синаптогенеза и элиминации синапсов, протекающих в мозге взрослых животных, дают основание полагать, что обновление структурной организации ансамблей может происходить в течение всей жизни. Исследования молекулярных основ синаптогенеза и элиминации синапсов демонстрируют участие в структурных модификациях не только дендритов, но и пресинаптических афферентов. Такие изменения, которые в культуре нервных клеток являются атрибутом структурной реорганизации пресинаптической афферентации, в некоторых отделах мозга, например, в гиппокампе, обнаруживаются при обучении взрослых животных. На этом основании предполагают, что условием перехода памяти в долговременную фазу является обновление пространственной организации синаптических взаимодействий между популяциями нейронов, числа и расположения синапсов [Кудряшова, 2011, с. 270].

В основе любых реакций, протекающих на уровне ЦНС, т.е. ее интегративной деятельности, лежит способность восстанавливать свою функцию посредством изменения своей пластичности. Для ясного представления и понимания процессов, происходящих в мозгу в норме и при патологии, необходимо узнать молекулярные механизмы нейропластичности и невропатологии. Под нейропластичностью понимается способность нервной системы восстанавливать свою функцию посредством качественных и количественных нейрональных перестроек, изменения нейрональных связей и глиальных элементов [Nieto-Sompedro, Nieto-Dias, 2005].

В основе «быстрой нейропластичности» лежит активация в коре головного мозга задействованных ранее горизонтальных связей, а также модуляция синаптических передачи [Butefisch, 2004; Ziemann, Muellbacher, Hallett, Cohen, 2001]. При активации тормозных ГАМК-А-рецепторов происходит снижение интенсивности нейропластических процессов, а активация глутаматергических NMDA-рецепторов, норадренергических, дофаминергических и серотонинергических рецепторов облегчает процессы нейропластичности [Butefisch, 2004]. Процессы нейропластичности в ЦНС возникают на разных уровнях (молекулярном, клеточном, синаптическом, анатомическом – в последнем случае захватывая большие группы нейронов) не только в корковых отделах, но и в подкорковых структурах. При этом помимо структурных изменений отмечаются и динамические, последовательно сменяющие друг друга сдвигами функционального характера как в окружающей очаг повреждения зоне, так и на расстоянии от этого очага [Agnati, Guidolin, Fuxe, 2007].

В основе преобразований интактной мозговой ткани при церебральных повреждениях лежат процессы деафферентации, нарушение равновесия между возбуждением и торможением, изменение возбудимости клеточных мембран, а также клиническое проявление существовавших до этого латентных связей и образования новых [Johansson, 2000 б]. При этом в активации латентных связей ведущая роль отводится ГАМК-эргической системе [Calautti, Baron, 2003]. Результаты экспериментальных исследований, основанных на ультраструктурных методиках, подтверждают наличие нейропластических изменений в виде увеличения плотности дендритов в корковых отделах, при повторных двигательных заданиях в виде увеличения числа синапсов в моторной коре [Tillerson, Miller, 2002].

Разные отделы ЦНС обладают различным нейропластическим потенциалом. Так,

кора головного мозга считается наиболее пластичной частью ЦНС, что обусловлено многообразием составляющих ее клеточных элементов и их связей. Имеет значение также и организация церебральных функций в коре, с одной стороны, строго локализованная в определенных зонах, с другой – «расширенная», богатая параллельными и реципрокными связями, зонами перекрытия [Weiller, Rijntjes, 1999]. Последнее характерно для таких функций, как внимание, сложные двигательные акты, гнозис, речь. И даже более просто организованные на первый взгляд структуры, как, например, пирамидный путь, оказываются весьма сложными по своей организации. В современных исследованиях показано, что помимо аксонов нейронов прецентральной извилины в пирамидный тракт входят аксоны нейронов премоторной, первичной сенсорной, теменной ассоциативной и дополнительной моторной коры, при этом от 10 до 30% волокон пирамидного пути проходят ипсилатерально [Jannowska, Edgley, 2006; Martin, 2005].

Не следует, однако, рассматривать нейропластичность только как положительный процесс, поскольку в ряде случаев именно нейропластичность может лежать в основе изменений, приводящих к инвалидизации больного, как, например, это бывает при постинсультной эпилепсии [Jankowska, Edgley, 2002, 2006, Mani, Borgohain, Mohandas, 2002]. В соответствии с правилом D.Hebb[1949], утверждающим, что в основе обучения и запоминания при повторении заданий лежит изменение синаптической активности одновременно задействованных нейронов, было показано, что при обучении моторным навыкам посредством долговременной потенциации активизируются горизонтальные связи в зоне М₁, контралатеральной по отношению к тренируемой конечности [Rioullet-Pedotti, 2000].

Выявлено, что основу гомеостатической нейропластичности, наиважнейшей в регуляции процесса пластичности, составляют механизмы синаптической стабилизации, особенно посредством регуляции активности рецепторов альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (АМРА) [Hebb, 1949; Kolb, Gibb, 2003].

На нейрофизиологическом уровне нейропластичность можно представить, как изменение биоэлектрической активности изолированных нервных клеток и синаптических связей в системе взаимодействующих центров. При этом одним из важнейших параметров, лежащих в основе оптимального моделирования нейрональных сетей, является синхронная активизация их определенных составляющих. Например, для достижения значимой реорганизации структуры первичного коркового представительства слухового анализатора необходима абсолютная синхронность между временными параметрами переменной электростимуляции базальных ганглиев и звуковой стимуляции [Laubach, Wessberg, 2000].

Стабильность работы корковых систем головного мозга, связанных между собой динамическими функциональными связями, поддерживается работой ингибиторных вставочных ГАМК-нейронов. В нормальных условиях эти нейроны блокируют горизонтальные связи, особенно между пирамидными клетками. Однако во время сенсорной депривации или обучения ингибирования подавляется, и внутрикорковые связи становятся функционально активными, что лежит в основе кратковременных нейропластических изменений. Этому процессу также способствуют особенности таламокортикальных связей и механизмов, лежащих в основе быстрого изменения уровня возбудимости нейронов и синапсов при модуляции ГАМК-ингибирования [Luppino, Rizzolatti, 1999].

Одну из ведущих ролей модуляции нейрональной активности играет нейроглия.

Глиальные клетки способны обмениваться между собой информацией с помощью потока межклеточного кальция, щелевых контактов, а также посредством химических мессенджеров [Живолупов, Самарцев, 2009].

Благодаря анатомическому расположению между синапсами и сосудами астроциты представляют собой важнейшие составляющие нейроваскулярного барьера, регулирующего энергетический метаболизм. За счет высвобождения нейротрансмиттеров и других внеклеточных сигнальных молекул глия способна регулировать возбудимость нейронов, а также модулировать активность синаптической передачи в нейрональных сетях в целом [Fields, Stevens-Graham, 2002].

При экспериментах на животных и *in vitro* на нейрональном уровне был выявлен спрутинг аксонов и дендритов, а также неосинаптогенез [Живолупов, 2000]. В процессе обучения нейропластические изменения корковых рецептивных полей сопровождается реорганизацией работы синапсов, что предположительно лежит в основе ремоделирования нейрональных сетей. Морфологические изменения синаптических структур могут быть также вызваны повреждением головного мозга. Ранние структурные изменения (количество, размер и форма дендритов) были обнаружены через некоторое время после повреждения головного мозга, что связано, по всей вероятности, с синтезом новых протеинов, а также с действием ряда факторов роста и нейротрофинов [Pao, 2001]. Как отдельный механизм гомеостатической нейропластичности была выделена AMPA-рецепторов и интегринов в закреплении произошедших морфологических изменений [Azari, 2000].

Более того, выявлено, что аксоны способны к спонтанной регенерации и элонгации. Однако после повреждения некоторые молекулы, расположенные во внеклеточном пространстве или ассоциированные с миелином, могут ингибировать аксональный рост [Grand, Nakamura, 2000].

Глиальные клетки имеют выраженную изменчивость во время миграции, специализации и дегенерации нейронов. Таким образом, астроциты должны постоянно приспосабливаться к изменениям, происходящим в структуре вещества головного мозга. Было доказано, что размер глиальных клеток в значительной мере подвержен модификации, что происходит иногда достаточно быстро (в течение нескольких часов) как в норме, так и после повреждения [Chen, Cohen, 2002].

Как было доказано, вопреки утверждению о том, что новые нейроны не способны образовываться в головном мозге взрослых млекопитающих, нейрогенез все-таки происходит в области обонятельной луковицы [Geyer, Ledberg, 1996], зубчатой борозды и даже неокортекса [Gould, Reeves, 1999]. *In vitro* нейрогенез наблюдался при использовании полипотентных клеток-предшественниц, полученных из коры височной доли, гиппокампа и подкоркового белого вещества у человека, больного эпилепсией [Pincus, Harrison-Restelli, Barryetal, 1997]. Эти новые нейроны, возможно, играют определенную роль в ходе обучения и запоминания, реализуемых посредством модуляции нейросинаптических связей, возникновения новых контактов и формирования нейрональных сетей. В процессе посттравматической пластичности также возможен нейрогенез. После повреждения коры головного мозга у взрослых мышей *in situ* в области неокортекса, где в обычных условиях нейрогенез не происходит, образуются клетки-предшественницы нейронов [Magavi, Macklis, 2000]. Таким образом, существует возможность использовать эндогенные полипотентные клетки-предшественницы *in situ* для замещения нейронов, поврежденных

при травме головного мозга [Одинак, Живолупов, Федоров, Лифгинц, 2008; Johansen-Berg, Dawes, Guy, 2002].

В настоящее время изучается совокупное влияние некоторых факторов таких, как нейротрофины, генная экспрессия [Johanson, 2000,73], окружающая среда, стресс и упражнения [Getman, 2002, 25], на процесс нейропластичности. Одним из результатов подобного влияния является изменение социального поведения человека, что также является объектом изучения рода исследователей [Johanson, 2000].

Недавние исследования на здоровых добровольцах показали, что существуют множественные представительства двигательных стереотипов, иерархическим образом организованные и перекрывающие друг друга в пределах первичной сенсомоторной области коры [Hlustic, Solodkin, Gullapallietal., 2001].

Область M1 разделена на 2 поля (переднее и заднее) в соответствии с анатомическими нейрхимическими и функциональными критериями. Установлено, что заднее поле задействовано в большей степени при выполнении тонких движений [Geyer, Ledberg, Schleicher et.al., 1996]. Отдельные участки в пределах области M1 отвечают за функцию конкретных мышц, в то время как другие координируют работу различных мышечных групп в процессе поддержания определенных поз и выполнения более сложных движений, в особенности требующих участие обеих рук. Таким образом, центральное представительство мышц и соответственно движений организовано в коре головного мозга по мозаичному принципу, что облегчает нейрональные перестройки в области M1 при обучении [Chen, Cohen, 2002]. При выполнении функциональных нейровизуализационных исследований головного мозга в период обучения двигательным навыкам была выявлена активация зон, расположенных в непосредственной близости от основной моторной области [Bischoff-Guthe, Goedert, Willingham, 1994] – факт, свидетельствующий о рекрутинге прилежащих к двигательной коре участков для облегчения процесса обучения. Подобный феномен может быть, как кратковременным, так и долговременным. Эти наблюдения подтверждают роль первичной сенсомоторной области, более сложную по сравнению с простым контролем под движениями, а именно – обучение моторным навыкам, создание внутренних образов.

Наиболее важными параметрами рассмотренной мозаичной структуры являются ее временные характеристики. Многочисленные электрофизиологические исследования показали изменение активности изолированных нейронов сенсомоторной коры после обучения, а также изменения осцилляции нейрональной активности в этой же области при выполнении двигательных упражнений [Salenius, Hari, 2003]. Наблюдаемые осцилляторные феномены могут отражать синхронную активность нейронов коры, а также, возможно, способствуют модификации нейрональных ансамблей, вовлеченных между их временными параметрами [Cohen, Celnik, Pascual-Leone et al., 1997].

Нейропластичность подразумевает также изменения активности вторичных структур сенсомоторной системы, таких, как дополнительная моторная область, латеральная премоторная зона коры, поясная извилина, мозжечок, таламус, островковая и задняя париетальные зоны коры. Изменение нейрональных связей в пределах всей функциональной сети также относится к проявлениям нейропластичности, что было выявлено при оценке соотношения активности между отдельными областями, регулирующими сенсомоторную функцию [Одинак, соавт. 2008].

В соответствии с современными представлениями, в основе речевых и когнитивных

процессов лежат пространственно-временные взаимоотношения параллельно функционирующих корково-корковых и корково-подкорковых нейрональных сетей. В них происходит одновременная или же последовательная активизация мозаичных, иерархически организованных областей, функциональная значимость которых крайне вариабельна и индивидуальна [Mc. Clelland, Rogers, 2003].

Несмотря на то, что исследования по трансплантации клеток находились длительное время в фазе экспериментов на животных, результаты недавних работ позволяют использовать их и применительно к людям. Лучшим примером служит улучшение когнитивной и двигательной функции после трансплантации фетальных нейробластов полосатого ядра головного мозга при болезни Гентингтона, реализуются по результатам ПЭТ за счет восстановления стриата-корковых связей [Bachoud-Levi, Remy, Nquenetal. 2004]. Также хорошие результаты были получены после пересадки дофаминергических нейронов при болезни Паркинсона, особенно в области скорлупы, при этом выраженность метаболических изменений коррелировала с количеством трансплантированной ткани [Azari, Seitz, 2000]. Для лечения постинсультных двигательных расстройств, возникших при поражении базальных ганглий, предлагается использовать трансплантацию культивированных человеческих нейронов. Установлено, что улучшение двигательной функции в этом случае отмечается у половины пациентов, а по результатам ПЭТ выявляется корреляция между клиническими данными и степенью изменения регионального метаболизма глюкозы [Roitberg, 2004]. Исследуется возможность трансплантации плюрипотентных стволовых клеток, в том числе клеток предшественниц гемопоэзом, способных в зависимости от условий дифференцироваться как в нейроны, так и в клетки глии. Использование стволовых клеток более предпочтительно при опухолях головного мозга или же после его травматического повреждения [Korbling, Estrov, 2003]. Считается, что для оптимального применения трансплантации клеток необходима дополнительная стимуляция аксонального роста, ингибирования факторов, играющих негативную роль в процессе регенерации (главным образом, формирования глиальных рубцов), а также модуляции иммунного ответа [Cairns, Finklestein, 2003].

С.А.Живолупов, И.Н.Самарцев [2009] отмечают, что концепция пространственно-временного формирования головного мозга претерпела значительные изменения. В настоящее время головной мозг представляется структурой, состоящей из интегративно-распределенных, морфологически и функционально динамических глио-нейро-синаптических сетей, способных к изменению под воздействием внешних стимулов. В состав каждой из них входят несколько стратегически важных или модулирующих центров, которые в зависимости от собственных пространственно-временных связей определяют поведенческие реакции. Стабилизация всей системы осуществляется посредством гомеостатической нейропластичности. Дальнейшее изучение этого феномена позволит управлять нейропластическим потенциалом головного мозга и, таким образом, осуществлять регуляцию активности значимых центров, способствуя функциональному восстановлению при их повреждении.

Знание патофизиологических механизмов, лежащих в основе нейропластичности, на макро- и микроскопическом уровне, позволяет совершенствовать терапевтические подходы к восстановлению утраченных функций и улучшению качества жизни пациентов с заболеваниями и травмами нервной системы.

П.М.Балабан, Н.В.Гуляева [2006] отмечают, что накопленные к настоящему времени

данные убедительно свидетельствуют об общности основных молекулярных механизмов нейропластичности и нейропатологии. Как правило, при постепенном углублении напоминания процессов гибели клетки общность участия одних и тех же механизмов, функционирующих при выживании и гибели клеток, становится более очевидной. В качестве типичного примера можно привести исследования механизмов реализации апоптоза. Если еще 10 лет назад казалось, что стимуляция «рецепторов смерти» неминуемо приведет к гибели клетки, то по мере накопления и углубления знаний об этом процессе пункт принятия решения о гибели клетки постепенно сдвигался все дальше и дальше в каскаде апоптотического сигналинга, от мембраны в цитоплазму, постепенно приближаясь к ядру. Это значит, что основные пути проведения сигналов о выживании или гибели клетки совпадают, а дивергенция происходит лишь в конце каскадов событий. С другой стороны, проведение потенциально «не губительного» сигнала, например, ведущего к дифференцировке клеток, происходит с участием «апоптотических» механизмов (активация каспаз, накопление межнуклеосомных фрагментов ДНК), однако приводит не к гибели клетки, а к изменению ее функционального состояния [Мошникова, Онуфриев, Афанасьев, Жукова, Гуляева, Беленкий, 2009].

Эта простая концепция об общности механизмов пластичности и патологии, логично укладывается в представление о том, что в организме не заложено специальных механизмов, реализующих патологию (за исключением, может быть, достаточно редких случаев патологических мутаций). Патологические изменения развиваются в результате нарушения «нормальных» механизмов, при этом нарушения, как правило, заключаются в том, что функционирующие в норме механизмы реализуются в иной степени (сильнее или слабее, чем в норме), в иной период или в иных клеточных или внеклеточных компартментах. Перефразируя известную фразу Тимофеева-Ресовского, что событие происходит не в том месте и не в то время, да и совершается не совсем так, как в норме, к сожалению, потеря во многих случаях интегративного характера фундаментальных исследований, одностороннее ее увеличение молекулярными аспектами работы отдельных клеток организма неизбежно приводят и к потере интегративного представления ученого о функционировании организма. Узкая специализация исследований привела к тому, что большинство исследователей конкретных «патологических» механизмов анализирует лишь одну эту сторону событий. В результате «патогенетически направленным» зачастую принято считать подход к коррекции патологии, направленный на блокирование патологически функционирующего механизма. При этом не учитывается очевидный факт, что этот механизм функционирует и в норме. Это особенно важно учитывать при исследовании мозга, деятельность которого управляется сложнейшими многочисленными системами меж- и внутриклеточными сигнализации. Как правило, прямое блокирование патологически измененного механизма неминуемо вызовет нежелательные побочные эффекты, отражаясь на функционировании целого мозга. В связи с этим четкое представление о дуализме (т.е. способности работать как в норме, так и обусловленной патологией), а еще точнее – плейотропности базовых молекулярных механизмов, необходимых для нормального функционирования нейрона, или принимающих участие в его повреждении и гибели, является принципиальным методическим подходом.

Активация практически всех рецепторов нейромедиаторов, исследованных к настоящему времени, необходима для нормального функционирования нейронов, но при определенных условиях может приводить к их гибели. Типичным примером являются

глутаматные рецепторы, в первую очередь, ионотропные NMDA- и AMPA-рецепторы, функционирование которых лежит в основе многих важнейших феноменов нейропластичности, в частности, обучения и памяти [Daoudal, Debannel, 2003; Kind, Neumann, 2001; Riedel, Platt, Michean, 2003]. При этом именно с функционированием этих рецепторов связывают феномен эксайтотоксичности и гибель нейронов в условиях ишемии и во многих других патологических состояниях. При ближайшем рассмотрении «двуликим Янусом» оказываются все хорошо изученные рецепторы. Так, адренорецепторы также контролируют самые разнообразные пути трансдукции сигнала, которые опосредуют нейропластичность и гибель нейронов [Summers, Broxton, Rutchinson, 2004]. Для менее изученных рецепторов прослеживаются те же тенденции. Например, каннабиоидные рецепторы вовлечены как в реализацию повреждения нейронов, так и в осуществление нейропротекторных механизмов [VanderStelt, DiMarzo, 2005]. Механизм трансдукции сигнала в нейроне, связанный с активацией недавно открытых рецепторов, активируемых протеазами (PAR), сопряженных с белками и системой циклический нуклеотидов, также плейотропен [Saito, Bunnnett, 2005]. Экспрессируемые в нервной системе 4-го типа PAR активируются и опосредуют разнообразные пути трансдукции сигнала, контролирующие выживание и морфологические ионных каналов. Таким образом, протеазы (факторы коагуляции, трипсин, триптаза, катепсины, гранзим, эластаза) регулируют гибель и выживание нейронов при нейродегенерации, воспалительных процессах и проведении боли. При этом задействованы механизмы, опосредованные MAP-киназами (Ras, Raf, MEKK, ERK), протеинкиназой C, фосфатидилинозитол-3-киназой, фосфолипазой A2 [Балабан, Гуляева, 2006].

Решающую роль в регуляции нейрональной пластичности играет модификация генов под влиянием средовых сигналов. В последние годы внимание исследователей привлечено к эпигенетическому контролю генной экспрессии в процессе формирования энграммы памяти как в норме, так и в патологии. Установлено, что процесс постстрессорной регуляции функционирования генома нейронов гиппокампа опосредуется изменением конформации хроматина, последовательной активацией метилцитозинсвязывающего белка – MeCP2, изменением уровня ацетилирования гистона H₄ (по Lys 4/9) и фосфорилирования гистона H₃ (по Ser 10). Генетически детерминированная возбудимость нервной системы является фактором риска, определяющим специфику и динамику молекулярно-генетических преобразований нервных клеток при формировании травматической памяти (памяти стресса). Полученные данные авторов на медоносной пчеле и результаты указывают на связь кинурениновых метаболитов триптофана с компонентами сигнального каскада: ионотропные глутаматные рецепторы – актиновый нейросекрет – эпигенетические модификации хроматина (метилование гистона H₃) [Байдо, Лопатина, Дюжикова и др. 2010, с. 44].

В настоящее время известно, что для формирования долговременной памяти необходима активная работа генома. Регуляция экспрессии генов может достигаться через фосфорилирование транскрипционных факторов (ТФ), модификацию гистонов и метилирование ДНК. Модификация гистонов и ДНК, лежащая в основе регуляции транскрипции, получила название эпигенетики. Важную роль в регуляции экспрессии генов играет внутриклеточный регуляторный каскад MAPK/ERK. При этом MAPK/ERK-каскад способен индуцировать экспрессию на двух уровнях: через фосфорилирование ТФ и через ремоделирование хроматина путем индукции ацетилирования и фосфорилирования

гистонов и ряда негистоновых белков.

Л.Н.Гринкевич [2010] считает, что удобным объектом для изучения молекулярных механизмов памяти являются животные, обладающие относительно простым устройством ЦНС, в частности, моллюски. В качестве модели изучения автором использована выработка условного рефлекса пищевой аверзии у моллюска *Helix*.

Ранее ими показано, что MAPK/ERK-каскад и нижележащие ТФ активируются при обучении *Helix*, а дисфункция MAPK/ERK редуцирует способность к обучению. У ювенальных животных, не способных к формированию долговременных форм оборонительных рефлексов, уровень активации MAPK/ERK и нижележащих ТФ существенно ниже, чем у взрослых. Учитывая, что потенциальной мишенью MAPK/ERK кроме ТФ являются гистоны, целью исследования автора было сравнительное онтогенетическое изучение статуса ацетилирования фосфорилирования гистонов при обучении, а также выяснение возможной связи этих процессов с активацией MAPK/ERK.

Показано, что обучение индуцирует MAPK/ERK-зависимое ацетилирование гистона H₃ в структурах ЦНС, связанных с оборонительным поведением, в том числе в командных нейронах оборонительного поведения правого париетального ганглия, достоверного изменения ацетилирования гистона H₃ не наблюдается. Дисфункция MAPK/ERK-каскада у ювенальных животных в значительной мере может быть скомпенсирована через индукцию эпигенетических механизмов введением деацетилаз бутирата Na(Гринкевич, 2010, с. 74).

Следует остановиться на роли протеазы мозга в механизме нейропластичности. Протеолитические ферменты мозга участвуют практически во всех его функциях, обеспечивая обновление белковых молекул, регулируя их активность и сигнальную функцию за счет посттрансляционной модификации – ограниченного протеолиза. В связи с широкой субстратной специфичностью протеазы занимают особое место в регуляторной сети клетки. По сути, реализация активности определенной протеазы, а, следовательно, и ее участие в механизмах контроля функционирования мозга, зависит не столько от модуляции активности конкретного фермента, сколько от того, какой именно субстрат и в каком клеточном компартменте локализован с данной протеазой. Такая система регуляции, при которой определяющим является субстрат, а не фермент (что подтверждается и тем фактом, что разные протеазы могут осуществлять протеолиз одного и того же белкового субстрата), позволяет представить себе, каким образом организм вообще, и мозг в частности, способны дирижировать ансамблем из десятков протеолитических ферментов и тысяч различных белковых субстратов. Внеклеточный матрикс мозга состоит из молекул, синтезированных и секретированных клетками мозга, в частности, включает ряд секретированных протеаз. Внеклеточный матрикс играет ключевую роль в пролиферации, миграции и дифференцировке нейронов при развитии мозга, а во взрослом мозге поддерживает ряд важнейших физиологических процессов, обеспечивая, в частности, структурную пластичность. Секретируемые клетками глии и нейронами протеазы участвует во всех этих процессах, одновременно поддерживая медленное обновление внеклеточного матрикса. Очевидно, что эти ферменты выполняют важную адаптивную функцию, обеспечивая как срочное, так и долговременное приспособление мозга к изменяющимся условиям. Потенциальными мишенями секретированных протеаз, наряду с белками внеклеточного матрикса, могут быть и мембранные белки нейронов и глии, в частности, рецепторы. Ряд церебральных патологий опосредован нарушением активности секретированных протеаз. Эта группа ферментов,

контролирующих принципиальные механизмы нейропластичности в норме и при патологии, может быть перспективной потенциальной мишенью для направленного изменения пластических процессов в мозге, а также для разработки патогенетически обоснованной терапии разнообразных заболеваний [Гуляева, 2010, с. 80].

Учитывая важную роль энергетических процессов в функциональной деятельности живых систем обсудим функции глюкозы в механизме энергообеспечения мозга и некоторые особенности энергетического обмена в ЦНС.

Глюкоза является основным пластическим и энергетическим субстратом в нервной ткани [Ames, 2000]. Гипогликемия приводит к гибели нейронов, нарушению функции мозга и развитию пост гипогликемической энцефалопатии, патохимия которой требует изучения [Auer, 1986; Телушкин, Ноздрачев, 1999]. Практически важно, что гипогликемия является основным осложнением инсулинотерапии сахарного диабета и в процессе лечения пациентов с сахарным диабетом, а также при инсуломе поджелудочной железы наблюдается неоднократно [Amiel, 1996; Bolli, Fanelli, 1999]. Возможные нарушения обмена в мозге и в организме в целом при неоднократной гипогликемии исследованы недостаточно. Изменения биохимических показателей при введении высоких доз инсулина является регулятором гиперинсулинемии, гипогликемии и активации контринсулярного аппарата неоднократно [Amiel, 1996; Bolli, Fanelli]. Опыты на крысах, перенесших неоднократную инсулиновую гипогликемию, приводили к увеличению активности аминотрансфераз, глутаминазы и глутаматдегидрогеназы в печени, увеличению активности протеаз в тканях, увеличению уровня свободных жирных кислот, мочевины и мочевой кислоты в сыворотке крови. Обнаруженные изменения свидетельствовали об активации глюконеогенеза у животных, подвергнутых гиперинсулинизации. В головном мозге наблюдали уменьшение интенсивности гликолиза и гликогенолиза, активности НАДФ-зависимых дегидрогеназ и существенные изменения активности ферментов нуклеотидного обмена и обмена медиаторных аминокислот. Авторы считают, что выявленные изменения были преимущественно связаны с гипогликемией и активацией контринсулярного аппарата и могли иметь существенное значение в патогенезе постгипогликемической энцефалопатии [Телушкин, Ноздрачев, Потапов, 2008].

В последнее время канонический взгляд на глюкозу как на эксклюзивный энергетический субстрат (ЭС), обеспечивающий работу нейронов, кардинально меняется, и на смену приходит новая концепция гибкого и сложного, организованного взаимодействия ЭС, образующих динамический пул. Согласно этой концепции, глюкоза по-прежнему рассматривается как абсолютно необходимый мозгу энергоноситель, однако регуляция ее метаболизма на всех уровнях энергетического гомеостаза теперь представляется сложнее, чем раньше.

Так, пересмотр эксклюзивности глюкозы как нейронального ЭС совпадает с пересмотром ее роли как основного макронутриента в системе целого организма. С другой стороны, данные об особой роли углеводов в негемостатической регуляции долгосрочного энергообмена, ее генетико-эволюционные истоки и дезадаптированность в ускоренно меняющихся современных условиях позволяют объяснить многие клинические феномены. Более глубокое понимание расстановки сил в области специфических ролей различных ЭС обещает дать свои плоды как в теоретическом, так и в прикладном аспектах. Это может оказаться новым подходом, например, в области лечения нейродегенеративных заболеваний [Зильбертер, Зильбертер, 2012].

В настоящее время уже известно, что не только глюкоза, но и другие ЭС утилизируются тканями мозга человека метаболизируют кетановые тела (КТ), что было подтверждено и последующими публикациями [Nehlig, 2004; Prins, 2008]. Недавние результаты выясняют важную роль лактата как оксидативного ЭС в нервной ткани [Cai, Brunner, Wangetal., 2009; Castro, Beltran, Brauchi et.al., 2009], а в мозге было прямо продемонстрирована аэробная утилизация лактата как ЭС в цикле Кребса [Gallagher, Carpenter, Griceetal., 2009]. Важно заметить, что состав пула ЭС в мозге варьирует в зависимости от возраста энергозапасов, физиологического состояния, фактического наличия ЭС и видовых особенностей метаболизма [Caston, Beltran, Brauchi et.al., 2009; Erecinska, Cherian, Silver, 2004; Pellerin, Bouzier-Sore, Auberr et. al. а,б, 2007; Prins. 2008]. В развивающемся незрелом мозге такая вариабельность выражена особенно ярко [Prins, 2008; Castro, Beltran, Brauchi et.al., 2009].

В постнатальном периоде утилизация глюкозы мозгом составляет только 20% таковой у взрослых животных [Vannucci, 2000], и пока не закончится созревание ферментных систем, необходимых для окислительного метаболизма глюкозы, альтернативные ЭС, такие как КТ и лактат, принимают на себя энергоносителей [Leong, 1984].

Новые работы представили свидетельства о том, что лактат не только не вредный или бесполезный метаболит, но наоборот, необходимый и даже незаменимый ЭС, поддерживающий нейрональную функцию эффективнее глюкозы. Используя микродиализ ЯМР высокого разрешения, Галлагер с соавт. [Gallagher, Carpenter, Grice et.al., 2009] обнаружили, что мозг человека способен к аэробной утилизации лактата как ЭС [Maddock, Vuoposoare, Lavoie et.al., 2006; Manqia, Giove, Trac et.al., 2009]. Висс с соавт. [Wyss, Jolivet, Buck et.al., 2011] продемонстрировали на крысах, что при гипогликемии нейрональная активность зависит от лактата больше, чем от глюкозы, и что нейроны предпочитают использовать его в большей степени, чем глюкозу.

Сузуки с соавт. в экспериментах показали, что процесс обучения вызывает повышение уровня лактата в гиппокампе при деплеции гликогена, депонированного в астроцитах. Как расщепление гликогена, так и утилизация лактата оказались необходимыми условиями для формирования долговременной памяти [Suzuki, Stern, Vozdagi et.al., 2011]. Таким образом, роль лактата как ЭС и его утилизация в процессе работы нейрональных сетей в настоящее время можно считать установленными.

Лактат, как и МКТ является монокарбоксилатом. Поскольку монокарбоксилаты гидрофобны, они не проникают через клеточную мембрану путем диффузии, а нуждаются для этого в специфических транспортерах. Монокарбоксильные транспортеры (МКТ) относятся к протонзависимым носителям, идентифицированным не так давно. МКТ найдены в тканях многих органов, включая мозг, где они существуют в виде трех изоформ: МКТ¹, МКТ² и МКТ⁴ [Pierre, Pellerin, 2005]. Клеточная экспрессия МКТ¹ обнаружена в эндотелиальной ткани и в астроцитах, МКТ⁴ экспрессированы только в астроцитах. Монокарбоксильные транспортеры обеспечивают захват лактата [Pagliarini, Calvo, Changetal., 2003], а также пирувата и кетоновых тел [Brooks, Brown, Butz et.al., 1999] клетками различных типов.

Концепция лактатного шаттла была предположена на основании данных о том, что митохондрии, изолированные из сердечной, печеночной и мышечной ткани, способны к прямому окислению лактата. Для такого окисления митохондрии нуждаются в симпортерах

(МКТ) и ферментах (лактатдегидрогеназы – ЛДГ) [Brooks, Brown, Butz et.al., 1999].

Действительно, была показана способность митохондрий скелетной мускулатуры к окислительному метаболизму лактата [Brooks, Dubouchaud, Brown et.al., 1999; Brooks, Brown, Butz et.al. 1999] и к интрамитохондриальной локализации [Hashimova, Hussien, Cha et.al. 2008; Pagliarini, Calvo, 2003], а также был идентифицирован митохондриальный лактатно-пируватный транспортер МКТ1 [Brooks, Brown, Butz et.al., 1999; Hashimova, Hussien., Cha et.al., 2008; Pagliarini, Calvo et.al., 2008].

По отношению к нейрональному энергетическому метаболизму концепция внутриклеточного лактата шаттла была разработана Шурром [Schurr, 2006; Schurr, Pavne, 2007]. Он предложил, что в мозге, как в покое, так и во время активации, в аэробных и анаэробных условиях конечным этапом гликолиза являются реакция с ЛДГ и производство лактата. Соответственно лактат – это окислительный субстрат в митохондриальном цикле трикарбоновых кислот. Основания для такого предположения были следующие:

- В случае отсутствия кислорода гликолитический путь метаболизма начинается с фосфорилирования глюкозы и кончается, входя в цикл Кребса;
- В присутствии кислорода гликолиза останавливаются на последнем ферментативном этапе (ЛДГ) и производит пируват, который входит в цикле Кребса.

Автор приходит к заключению о том, что гликолиз ведет к продукции лактата, потому что это наиболее термодинамически выгодный путь как в метаболическом, так и в пространственном смыслах. Главный постулат лактатного шаттла заключается в том, что во всех случаях (анаэробный гликолиз, аэробный гликолиз, в астроцитах или нейронах) лактат является основным продуктом. Это устраняет дилемму о главенстве или глюкозы, или лактата – они одинаково важны: глюкоза – как субстрат гликолитического пути, а лактат – как субстрат митохондриального цикла Кребса.

В настоящее время успешно развивается гипотеза нейронально-астроцитарного лактатного шаттла (НАЛШ) с альтернативным взглядом на роль как глюкозы, так и на лактата, а также на их пространственное поведение [Pellerin, Magistretti, 1994]. Основным постулатом НАЛШ является положение о том, что астроциты вносят существенный вклад в захват глюкозы вовремя глутаматергической активности. Глюкоза, захваченная астроцитом, преобразуется в лактат, транспортируемый во внеклеточное пространство. Параллельно идет захват лактата нейронами, которые используют его в дополнение к глюкозе, чтобы покрыть свои высокие энергетические потребности [Magistretti, 2009; Pellerin, 2010]. Хотя гипотеза находится на стадии обсуждения [Manqia, Giove, Tkacetal., 2009], экспериментальные доказательства, полученные *invitro* и *invivo*, все более весомо поддерживают идею НАЛШ.

Действительно, гликолитические ферменты лучше экспрессируются в астроцитах, чем в нейронах [Pellerin, 2010]. Изоформы ЛДГ также экспрессируются по-разному в нейронах и астроцитах. По существующим данным складывается логически непротиворечивая картина: астроциты способны продуцировать большие количества лактата, а нейроны, в свою очередь, обладают необходимыми механизмами его утилизации в качестве ЭС.

Глиальные транспортеры глутамата, как это было продемонстрировано *invitro* и *invivo*, играют важную роль в сопряжении (coupling) глутаматергической активности с утилизацией глюкозы и продукций лактата [Magistretti, 2009]. В частности, было обнаружено, что захват глутамата астроцитами ведет к активации Na, K-АТФ-азы,

ответственной, в свою очередь, за активацию гликолиза в астроцитах и за усиление как захвата глюкозы, так и высвобождения лактата в итоге глутаматергической активации – усиление астроцитарного гликолиза с последующей конверсией глюкозы в лактат, используемый нейронами как ЭС.

Для верификации биологической адекватности гипотезы НАЛШ критически важно было проверить ее *in vivo*. Это действительно удалось проверить, и результаты показали, что в активизированных областях мозга основная часть глюкозы поставляется, благодаря астроцитарному гликолизу для утилизации нейронами [Pellerin, Bouzier-Sore, Aubert et al., 2007].

С другой стороны, доказательство активной утилизации лактата паренхимальными тканями мозга *in vivo* было получено в экспериментах, где постоянно поддерживаемая стимуляция перфорантного пути приводила сначала к снижению внеклеточной концентрации лактата, а затем, к ее резкому повышению [Hu, Wilson, 1997]. Падение уровня экстраклеточного лактата, регистрируемое методом компьютерной томографии, наблюдалось также у людей при зрительной стимуляции [Manqia, Garreffa, Bianciardi et al., 2003]. Совсем недавно Wyss с соавт. [Wyss, Jolivet, Buck et al., 2011] показали *in vivo*, что мозг окисляет лактат в прямой зависимости от уровня активности, и что нейроны предпочитают лактат (как ЭС) глюкозе. Наконец Сузуки с соавт. в экспериментах на свободно передвигающихся крысах обнаружили, что НАЛШ необходим для формирования долгосрочной памяти [Suzuki, Stern, Bozdagi et al., 2011].

Таким образом, современные данные подтверждают ведущую роль лактата как ЭС, поддерживающего нейрональную активность, и что существенная часть лактата поставляется в нейроны астроцитами.

В обзоре Ю.И.Зильбертера, Т.М.Зильбертера «Энергетический метаболизм от нейронов и глии к целому мозгу: норма, патология и коррекция» приводятся современные данные о качественном составе пула энергетических субстратов, и рассматривается роль субстратов, альтернативных глюкозе, в основном лактата и кетановых тел, в обеспечении энергетического гомеостаза, обсуждается существование гипотезы внутриклеточного и нейроастроцитарного шаттлов лактата и нейроастроцитарного шаттла кетановых тел, эгоистического мозга, гомеостатического и негемостатического компонентов цепей энергообеспечения, рассматриваются методологические проблемы и прикладные аспекты энергетического гомеостаза мозга. Предложены подходы к применению энергетических субстратов для предупреждения и лечения нейродегенеративных заболеваний [Зильбертер, Зильбертер, 2012].

Следует отметить то, что глюкоза и гликоген являются для мозга основными энергетическими субстратами. Процесс синтеза АТФ – главного энергетического «топлива» разделяется на два основных этапа: гликолиз (расщепление глюкозы без участия кислорода, протекающее в цитоплазме) и окислительное фосфорилирование (кислородное окисление продукта гликолиза – пирувата, происходящее в митохондриях). Обе эти ступени охвачены разветвленной системой прямых и обратных связей, за счет которых происходит саморегуляция общего процесса. В силу этого автоколебательный режим работы является внутренним свойством энергетического метаболизма. Колебательный характер энергетического метаболизма (ЭМ) мозга проявляется практически во всех процессах, сопровождающих жизнедеятельность мозга – в электрической активности мозга, локальных колебаниях pO_2 , интенсивности локального мозгового кровотока, в локальных

изменениях окислительно-восстановленного состояния и теплопродукции мозга [Березовский, 1975; Гречин, Кропотов, 1979; Швец, 1974; Kovalson, 1973].

Суммарное окислительно-восстановительное состояние мозговой ткани определяется наиболее представительной окислительно-восстановительной парой пируват-лактат [Siesjo, 1978], являющейся конечным продуктом гликолиза. Изменения в суммарном окислительно-восстановительном состоянии могут быть отслежены по изменениям в окислительно-восстановленном балансе гликолиза, зарегистрированном платиновым электродом в виде потенциала окислительно-восстановительного состояния (E) мозга [Швец, 1974; Швец-Тэнэта-Гурий, Новикова, Тверицкая, Хоничева, 1993]. Следует отметить, что E мозга представляет собой электрический сигнал, формирующийся за счет электрохимических процессов на поверхности платинового электрода, не связанный с изменениями в постоянном потенциале мозга. Сдвиги в поле постоянного потенциала регистрируют неполярными электродами [Швец-Тэнэта-Гурий, Новикова, Тверицкий, Хоничева, 1993].

Было обнаружено, что в большом разнообразии колебаний E коры головного мозга кролика можно выделить осцилляции, сопряженные с бодрствованием животных и медленноволновым сном (МС); во время бодрствования преобладали осцилляции с секундными периодами, во время МС появились более медленные колебания [Швец-Тэнэта-Гурий и др., 1989]. В дальнейшем авторы предложили, что метаболические осцилляции, развивающиеся во время бодрствования, регулируются процессами, протекающими в митохондриях нейронных популяций, а метаболические осцилляции, имеющие место во время МС, формируются гликолитическими процессами, протекающими в основном в клеточных популяциях [Швец-Тэнэта-Гури и др., 1989]. Т.Б.Швец-Тэнэта-Гурий, Г.И.Трошин, В.И.Мац, И.В.Боровская [2001] на основании всей суммы приведенных фактов выдвинули следующее предположение о том, что при выработке условного оборонительного рефлекса на начальных этапах образования памятного следа основные процессы связаны со структурными внутриклеточными перестройками и обеспечиваются в основном энергией за счет окислительного фосфорилирования в митохондриях. Когда памятный след образован, текущая деятельность поддерживается нейронной сетью, в которой большая роль принадлежит восстановлению мембранных потенциалов после рабочих циклов, и здесь основная роль принадлежит гликолизу.

По мнению К.П.Иванова и Ю.Л.Кислякова [1979], энергоснабжение за счет цитоплазматического аэробного гликолиза имеет некоторое преимущество перед митохондриальным окислительным метаболизмом, которое заключается в том, что АТФ, синтезированная в первом компартменте, более доступна для использования субклеточными структурами, чем АТФ, синтезированная в митохондриях, поскольку первая АТФ может быть быстро образована в любом месте клетки, в котором возникает потребность в энергии. Доставка же тяжелых молекул АТФ от митохондрий в нужное место клетки требует некоторого времени и затраты дополнительной энергии. Негативные сдвиги E могут возникать и за счет повышения уровня лактата во внеклеточном пространстве, назначение которого состоит в регуляции мозгового кровотока [Cunningham, Cremer, Hargreaves, 1989]. В целом авторы приходят к заключению о том, что такой эволюционно старый способ выработки энергии в мозговой ткани, как гликолиз, видимо, и в настоящее время имеет существенное и самостоятельное значение для обеспечения энергией интегративной работы мозга.

Согласно 2-му закону термодинамики энергия в закрытых системах с течением времени уменьшается и становится равной нулю. Живые организмы представляют собой открытые системы, существование которых поддерживается за счет притока энергии извне. Энтропия в таких системах не увеличивается, поскольку компенсируется притоком негэнтропии, источником которой является поступающая извне и перерабатываемая внутри пища. В живых организмах в результате окислительного метаболизма происходит деградация пищи, в результате которой энтропия в окружающем организмы пространстве возрастает. Таким образом, живой организм можно рассматривать как донор энтропии и как акцептор негэнтропии относительно окружающего пространства. Он же является акцептором пищи и донором продуктов ее переработки.

Живые организмы представляют собой системы, в которых диаметрально противоположные процессы разделены во времени и пространстве, но представляют собой взаимозависимое целое. В частности, это касается притока и оттока вещества и энергии, акцептора и донора. Метаболизм организма в целом складывается из таких противоположно направленных процессов, как «ассимиляция-диссимиляция», «синтез-гидролиз», «приток-отток», «поглощение-выделение». По этой причине изучение донорно-акцепторных отношений (ДАО) как общего принципа организации живых организмов может помочь лучше понять динамическую организацию морфологических, физиологических, биохимических и биофизических функций организма [Климов, 2008].

Метаболический гомеостаз находится под постоянным транскрипционным контролем [Desvergne, Michalik, Wahli, 2006]. В том числе транскрипционной регуляции подвергается промежуточный метаболизм глюкозы, аминокислот, липидов и холестерина. При этом факторы транскрипции интегрируют сигналы, поступающие из других путей регуляции [Wormuth, Baier, Kandibinder, Scheibe, Hartung, Dietz, 2006]. Большинство метаболических путей тесно связано с первичным энергозапасанием или потреблением. Поэтому ферменты и кофакторы, включенные в эти процессы, очевидно, могут также функционировать как модификаторы экспрессии генов. Была выдвинута гипотеза об их роли в прямой связи между метаболизмом и транскрипцией [Shu, Shi, 2004].

Следует отметить, что развитие механизмов гомеостаза неразрывно связано с эволюцией жизни. На определенном этапе этой эволюции сформировалась внутренняя среда организма, представление о постоянстве которой [Бернар, 1875] было развито учение о гомеостазе [Cannon, 1939].

С зарождением жизни на Земле появился принципиально новый фактор эволюции – активное отношение живой материи к всевозможным превращениям пространственно временной структуры неорганического мира, которые стали «классифицироваться» зачатками живого вещества, как «вредные» и «полезные» именно по критерию их «существенности» для стабилизации многомолекулярных систем [Анохин, 1962]. Активно перемещаясь в пространственно-временном континууме условий окружающей среды, которые определяют удовлетворение обменных его потребностей, соответственно формируется поведенческий континуум результатов приспособительной деятельности организма [Анохин, 1973; Опарин, 1957]. Живая система «стремится» получать запрограммированный результат и ради него может пойти на самые большие возмущения во взаимодействии своих компонентов.

Очевидно, что приспособительное поведение живой системы во внешней среде и управление состоянием собственной внутренней среды связаны с непрерывными затратами

энергии, бесперебойное получение которой из внешней среды становится все более категорическим условием жизни. Жизнь в энергетическом аспекте основывается в этой связи на непрерывном активном получении из внешней среды энергии или, точнее, «материи-энергии» [Miller nature of living systems – Behav. Sci., 1975], расходуемой на взаимодействие с окружающей средой и на самосовершенствование, саморазвитие организма. Приспособительное поведение, связанное с расходом материи-энергии, является в то же время основным источником ее получения и соответственно необходимым условием жизни.

Развитие активного поведения, в высшей форме – сознательной деятельности человека, непрерывно изменяющей условия окружающей среды – сделало необходимым условием выживания формирование собственной внутренней среды организма, обеспечивающей стабильные оптимальные условия обмена для каждой его клетки вопреки непрерывным изменениям условий обмена организма с внешней средой [Меделяновский, 1982]. В.Г.Кассиль, А.М.Уголев, В.Н.Черниговский [1970] в заключительной части обзорной статьи «Регуляция выбора и потребления пищи и обмен веществ» отмечает, что, наконец, становится все более очевидным, что для понимания связей между обменом веществ и пищевым поведением прежде всего следует обращать внимание не на гомеостатирование циркулирующей жидкости, а на поддержание постоянства важных параметров клетки. Об этом, в частности, свидетельствуют данные о влиянии натриевого насоса на уровне солевых appetitов. Обращают на себя внимание эффективные функции пищевого центра, который наряду с регуляцией пищевого поведения, принимает участие в контроле над вегетативными факторами поддержания гомеостаза. Одной из важнейших задач физиологии аппетита является также разработка проблемы участия интерорецепторов в формировании общего и специализированных appetitов. Большая пластичность, характерная для регуляции потребления пищи, достигается не только за счет изменения сигналов многих раздражителей, на основе которых формируются пищевые возбуждения, но также и благодаря возможности перестройки структурной регулирующей системы в результате возрастания или уменьшения роли различных поведенческих и вегетативных компонентов поддержания гомеостаза. В заключение авторы отметили следующее обобщение о том, что ни одна биологическая система не может существовать сколь-нибудь продолжительное время без совершенного восполнения энергетических и пластических затрат. Анализ имеющихся факторов показывает, что на всех этапах эволюции осуществляются процессы, обеспечивающие экономичное и эффективное восполнение этих затрат, что в конечном счете отражает тесные функциональные связи между метаболизмом и пищевым поведением. Таким образом, проблема механизмов, связывающих обмен с потреблением пищи, является одной из фундаментальных не только для физиологии и нейрофизиологии, но и для биологии в целом. По-видимому, разработка этой проблемы имеет существенное значение для понимания физиологической стороны инстинктивной деятельности, а также того, что принято обозначать как «внутренние потребности организма». Потребность как основа и движущая сила человеческого поведения является важнейшим, «глубинным», фундаментальнейшим детерминантом живых систем, который определяется как «нужда или недостаток в чем-либо необходимом для поддержания жизнедеятельности организма, человеческой личности, социальной группы, общества в целом, внутренний побудитель активности» [Кругликов, 1988].

По сути дела, все другие детерминанты являются производными этого основного

детерминанта. Потребность лежит в основе внутреннего напряжения, которое составляет основу активности живого организма. Главная потребность живого – поддержание неравновесного состояния – негэнтропии. Поэтому в истории живой системы нет ни одного «безпотребностного» мгновения; вся жизнедеятельность живой системы – это удовлетворение этой фундаментальной потребности. В конкретных условиях взаимоотношений организма и среды доминирующее значение приобретают те или иные частные потребности (голод, жажда и т.д.), удовлетворение которых знаменует не переход в «безпотребностное» бытие, а лишь смену частных потребностей. Общее – основная жизненная потребность – существует и реализует себя через частное. Соответственно и общий жизненный детерминант выявляет себя в определенных частных детерминантах, специфика которых определяется качественной определенностью, данной конкретной живой системы. Именно поэтому фундаментальный жизненный детерминант, воплощаясь в определенные конкретные детерминанты, превращает активность «вообще» в направленную активность. Фундаментальная потребность живых систем – поддержание неравновесного состояния и, следовательно, предотвращение установления равновесия. Как пишет И.Пригожин, «жизнь сопряжена с далекими от равновесия условиями...». Это же положение поддерживает и Дж.Карери, указывая, что «поток энергии извне не только поддерживает открытую ситуацию, которая затем в процессе эволюции оптимизируется и приобретает устойчивость» [Пригожин, 1985; Карери, 1985]. Эта исходная, фундаментальная жизненная потребность, трансформируясь в частные потребности, определяющиеся, как уже указывалось, качественной определенностью живых систем, направляет активность этих систем, их поведение на удовлетворение определенных, в данное время доминирующих потребностей. Вот почему столь важна для понимания детерминации поведения (как проявление деятельности мозга) рациональная классификация потребностей [Кругликов, 1988]. Автор отмечает, что не случайно принципом классификации потребностей уделяет такое внимание П.В.Симонов, указывающий, что «вопрос о потребностях их классификации, их взаимоподчинении и взаимодействии ныне представляет первый и основной вопрос, который необходимо поставить перед любой системой взглядов, претендующей на анализ человеческого поведения» [Симонов, 1978]. Разумеется, рациональная классификация потребностей важна не только для понимания поведения человека, но и для понимания поведения животных. Говоря словами А.А.Ухтомского, понять поведение – это уметь детерминировать его. Раскрытие детерминирующей роли потребностей в построении поведения возможно лишь на основе определенной группировки, классификации потребностей. Такая классификация представляется тем более необходимой, что любая из потребностей выступает не как изолированный автономный детерминант (даже если она носит в данный момент доминирующий характер), а как элемент системы потребностей – детерминантов, определенным образом взаимодействующих друг с другом. Доминирование и, следовательно, ведущая детерминирующая роль одной какой-либо потребности – это результат взаимодействия данной потребности с другими. Глубоко прав П.В.Симонов, подчеркивающий значение не только простой классификации потребностей, но и изучения их взаимодействия и взаимоподчинения: именно таким путем может быть реализован принцип системности в раскрытии детерминирующей роли потребностей, а сам комплекс потребностей (детерминантов) может быть квалифицирован как одна из форм системной детерминации. Удовлетворение потребности – это внутренне противоречивый процесс. С

одной стороны, это сопоставление недостающего, и с этой точки зрения удовлетворения потребности может рассматриваться как достраивание живой системы (именно системы!), о котором К.Маркс и Ф.Энгельс писали: «Сама эта органическая система как совокупное целое имеет свои предпосылки, и ее развитие в направлении целостности состоит именно в том, что, чтобы подчинить себе все элементы общества или создать из него еще недостающие ей органы. Таким путем система в ходе исторического развития превращается в целостность. Становление системы такой целостностью образует момент ее, системы, процесса, ее развития» [Маркс, Энгельс.ч.1, 1991, с.229]. Комментируя эту замечательную мысль, В.В.Давыдов и В.П.Зинченко подчеркивают, что «становление целостности – это момент развития органической системы, а это ее развитие состоит в создании недостающих ей органов. Иными словами, целостность системы является результатом ее саморазвития» [Давыдов,1983, с.144].С другой стороны, удовлетворение недостающего, простое достраивание системы – только превращение ее в определенную целостность. Это дает основание рассматривать ведущий детерминант живой системы как фактор ее системообразования. Рассматриваемый в теории функциональной системы П.К.Анохина результат как системообразующий фактор есть нечто иное, как трансформированная потребность. Но потребность только потому приобретает системообразующую роль, что она обеспечивает главное свойство живого – его выделенность из среды и противостояние ей (как форма диалектического единства со средой). Будучи атрибутом живого, потребность по мере повышения уровня организации живого трансформируется в условный раздражитель (в «цель», «какцептор результатов действия», «модель потребного будущего» и т.д.), т.е. приобретает очертания конкретных физиологических детерминантов. Но трансформированная в разные физиологические детерминанты исходная жизненная потребность служит фактором формирования различных систем. Казалось бы, один и тот же организм под влиянием разных потребностей (детерминантов), оставаясь самим собой, в то же время становится другим. В отличие от тел неживой, «косной» природы, живые системы под влиянием тех или иных потребностей «преодолевают» себя [Кругликов, 1988, с.49].

Как отмечает И.Т.Якушевский, «самодвижение есть результат действия прежде всего внутренних причин (взаимодействия противоположных сторон, тенденций данного объекта), но не только и не исключительно их, ибо любой развивающийся объект многопланово связан с другими объектами, взаимодействует с ними и испытывает тем самым взаимодействие внешних причин» [Якушевский, 1984, с. 99].Потребность в конечном счете выступает как определенное состояние системы «организм–среда», как момент взаимодействия организма и среды. Объектом потребности является не бескачественное нечто, не все что угодно, а то, что есть в среде (физиологической, а не физической) и что, следовательно, так или иначе участвовало в возникновении и становлении данной живой системы. Потребность принципиально может быть удовлетворена – и только поэтому она обладает детерминирующей силой.

Потребность в конечном счете детерминирует иерархию и организацию процессов с разными временными параметрами и формирование из этих процессов целостной системы. Эта система есть создание потребности и орган ее удовлетворения. Следует еще со всей определенностью подчеркнуть, что потребность существует только потому, что она может быть удовлетворена. Но удовлетворение потребности – это не переход к «беспотребностному» бытию, а переход к состоянию другой потребности, создающий, в

свою очередь, из данной живой системы другую систему, ориентированную на удовлетворение этой другой потребности. Постоянная смена конкретных потребностей и стремление к их удовлетворению составляют сущность непрекашающегося жизненного процесса. Жизнь – это бесконечная смена конечных состояний. Обитая в условиях конкретной физиологической среды, организм усваивает не все факторы этой среды одновременно, а последовательно, в соответствии со сменой потребностей. Поэтому взаимоотношения организма и среды – это с одной стороны, внешние условия, в некоторых могут возникнуть и быть удовлетворены данные, свойственные именно этой живой системе потребности, с другой стороны, это тот круг потребностей, который из физической среды выбирает только тот комплекс факторов – условий, который обеспечивает их удовлетворение.

Потребность как фундаментальное свойство живых систем выступает как исходный базисный детерминант их активности. По мере развития и усложнения живых систем потребности дифференцируются, возникает специализированный физиологический субстрат «бытия» потребности (физико-химические константы внутренней среды живой системы), ее отражения и оценки организмом, и аппарат удовлетворения определенных потребностей. Потребность существует, отражается и оценивается только и ради ее удовлетворения. Поэтому уже изначально, на самых элементарных уровнях живого функция отражения и оценки потребности совмещается с функцией управления жизнедеятельностью, направленной на удовлетворение потребности. Наивысшего совершенства эта функция отражения и оценки потребностей, как и функция управления деятельностью по их удовлетворению, достигает в функционировании высших отделов центральной нервной системы. Совмещение отражения, оценки потребностей и путей их удовлетворения в деятельности мозга придает этой деятельности потребностно-информационную направленность; информационная составляющая мозговой деятельности первоначально вырастает из потребностей ради их «обслуживания» и лишь на сравнительно поздних этапах эволюции приобретает относительно самостоятельный характер. В свете этих соображений целенаправленное поведение – это такая форма «жизнедеятельности организма, которая способна изменить вероятность и продолжительность контакта с объектом удовлетворения имеющейся у организма потребности» [Симонов, 1979]. Исходя из этого, основная функциональная роль различных мозговых структур – это их участие в построении поведения, ориентированного на высокую или низкую вероятность удовлетворения потребностей. Именно поэтому комплекс определенных мозговых структур, функционируя как единое целое, обеспечивает «организацию поведения в системе координат «потребность–вероятность ее удовлетворения», ибо в живом организме нет ничего важнее его потребностей, а внешний мир существен (значим) для организма в той мере, в какой он способен эти потребности удовлетворить» [Там же, с.476]. Данная потребность, строя и направляя поведение на поиск объектов и способов своего удовлетворения, оказывается «направленной» на ликвидацию собственной детерминирующей роли. Следует, однако, при этом иметь в виду, что «отмена» собственной детерминирующей роли – это в конечном счете тоже форма детерминации, точнее, самодетерминации как момента взаимоотношений организма и среды. В этом стоит внутренняя диалектика потребности, как детерминанта определенной формы активности организма.

Наличие потребности как фундаментального детерминанта бытия организма лежит

в основе принципа подкрепления, введенного в рефлексорную концепцию поведения И.П.Павловым. Подкрепление – единый комплекс объектов действий, связанных с удовлетворением потребности, – приобретает создающую, творчески-детерминирующую роль именно потому, что оно неотрывно от потребности – детерминанта. Детерминирующая роль потребности как бы переносится на подкрепление. Потребность и подкрепление, перестраивая систему взаимоотношений организма и среды, перестраивают и сам мозг, делая из него совершенный орган отражения, оценки и удовлетворения данной потребности. Говоря о детерминирующей роли потребностей, следует специально рассмотреть потребность в получении новой информации, реализующейся в исследовательском поведении. Согласно П.В.Симонову, исследовательское поведение относится к группе безусловных рефлексов саморазвития, главными особенностями которых является, во-первых, ориентация на освоение новых пространственно-временных сред, т.е. их обращенность к будущему; во-вторых, невыводимость из других потребностей живого организма и несводимость к другим мотивациям [Симонов, 1986, с.80].

П.В.Симонов [1981 е, 147] отмечает, что потребность есть избирательная зависимость живых организмов от факторов внешней среды, существенных для самосохранения и саморазвития, источник активности живых систем, побуждение и цель их поведения в окружающем мире.

На основе понятия потребности все учение о мотивации человеческого поведения получает принципиально иную постановку, чем та, которая ему обычно дается на основе учения об инстинктах и влечения [Рубинштейн, 1976, с.40]. Дело в том, что «инстинкт» всегда предполагает нечто врожденное и общее с животными, в то время как потребность может быть сколь угодно сложный и социально детерминированный [Симонов, 1981, с.146].

Взгляд на потребность как на исходный пункт организации поведения разделял, и основатель материалистической психологии И.М.Сеченов. Он писал: «Жизненные потребности родят хотения, и уже эти ведут за собой действия; хотение будет тогда мотивом или целью, а движение – действием или средством достижения цели... Без хотения как мотива или импульса движение было бы вообще бессмысленно [Сеченов, 1952, с.516; Рубинштейн, 1976].

Б.Ф.Ломов [1976] анализирует соотношение социального и биологического как методологическую проблему психологии: «Если проследить тенденции развития современной психологии, то нетрудно увидеть, что ее логическим центром все более и более становятся проблемы мотивации. Потребность относится к категории интегральных свойств человека, они как бы «пронизывают» всю систему психического, все уровни психики, его характеристики. Монистический принцип в понимании человека должен быть последовательно реализован в изучении всей системы человеческих потребностей – и материальных, и духовных [Ломов, 1976, с.83].

Большинство авторов, по-прежнему, считают таким общим принципом – выживание, сохранение в самом широком смысле будь то сохранение особи, потомства, вида, группы, цивилизации, ее культурных накоплений и т.п. Этот принцип приобрел поистине глобальное значение в системе представлений Б.Ф.Скиннера [1971] [Skinner, 1971]. Выживание, – утверждает Скиннер, – это единственная ценность, в соответствии с которой в конечном счете будут судить о цивилизации, и любая практика, обеспечивающая выживание, обладает этой ценностью уже по своему определению.

«Конечной целью любого поведения, – пишет В.Б.Швырков, – является выживание организма, то есть сохранение целостности и организации метаболических процессов» [Швырков, 1978, с.6]. Разумеется, нелепо и наивно отрицать важнейшее значение тенденции сохранений вообще: развиваться и прогрессировать может только то, что способно себя сохранить. Но сохранение есть лишь необходимое условие развития, но не суть самодвижения живой природы, породившей и включающей в себя человека, не господствующую тенденцию этого самодвижения [Симонов, 1981, с.147]. Автор далее отмечает, что, даже в отношении живых существ на дочеловеческих этапах эволюции нам трудно согласиться с мнением Б.Ф.Ломова и В.Б.Швыркова о выживании как конечной цели любого поведения. «Теория функциональной системы, – пишут эти авторы, – прямо связана с эволюционным учением. Основной результат, которого в конечном счете достигают биологические системы, – это выживание. Поэтому поведение биологических систем оказывается целенаправленным, причем любое поведение осуществляется для достижения того или иного полезного приспособительного результата, способствующего в конечном счете выживанию» [Ломов, Швырков, 1978, с.4]. Согласно К.В.Судакову, «высшие мотивации возникают на основе механизмов низших биологических мотиваций, именно на основе пищевой потребности и ее удовлетворения у человека по существу строятся все формы целенаправленной деятельности» [Судаков, 1971].

Живые системы обладают двумя основными способами удовлетворения своих потребностей. Первый из них заключается в перестройке процессов жизнедеятельности применительно к наличным условиям. Второй представляет действие, адресованное к внешней среде. «Внутреннее приспособление» не исчерпывается мобилизацией резервных питательных веществ, изменением баланса теплоотдачи и теплопродукции, сдвигами вегетативных функций. На высших уровнях своего развития «внутреннее приспособление» оборачивается такими сложнейшими формами, как возникновение эмоциональных состояний. Подобно действию внутренние перестройки вегетатики и функционального состояния центральной нервной системы могут быть не только врожденными, но и условно-рефлекторными, приобретенными в процессе онтогенеза [Симонов, 1975, с.54].

Потребностную (мотивационную) специфику И.П.Павлов [1973, с.339], положил в основу классификации сложнейших специальных безусловных рефлексов (инстинктов), выделив среди них: 1) индивидуальные – пищевой, агрессивный, активно- и пассивно-оборонительный, рефлекс свободы, исследовательский, рефлекс игры; 2) видовые – половой и родительский.

По мнению Павлова, первые из рефлексов обеспечивают индивидуальное самосохранение особи, вторые – сохранение вида. Реализация сложнейших безусловных рефлексов получает субъективное отражение в виде эмоционально окрашенных переживаний. «Кто отделил бы в безусловных сложнейших рефлексах (инстинктах), – писал Павлов, – физиологическое соматическое от психического, т. е. от переживаний могучих эмоций, голода, полового влечения, гнева и т.д.» [Павлов, 1951, с. 335] Сходных представлений придерживался и Ю.М.Конорский: «Субъективные переживания, связанные с определенными видами драйвов (знакомые каждому из самонаблюдения), назовем эмоциями. Надо полагать, что они свойственны и высшим животным» [Конорский, 1970, с.41].

Совершенно очевидно, что, когда мы говорим о сложнейших безусловных рефлексах – гнездостроительном, родительском, игровом и т. п., мы имеем в виду не

одинокую «рефлекторную дугу» с ее афферентными, центральными и эффекторными компонентами, а целостный поведенческий комплекс, системное морфофункциональное образование, т.е. систему рефлексов, подобно тому, как любой условный рефлекс представляет собой синтез по меньшей мере двух безусловных рефлексов [Асратян, 1959]. Соответственно мотивации и эмоции отнюдь не являются компонентами даже очень сложной «рефлекторной дуги», но возникают как результат взаимодействия минимум двух рефлексов. Так, безусловная пищевая мотивация предполагает активирование голодовым возбуждением генетически заданных энграмм тех внешних объектов, которые способны удовлетворить соответствующую потребность по схеме: взаимодействие метаболических сдвигов на интерорецепторы – активация энграмм (афферентных моделей) пищевого объекта – поисковая пищедобывательная активность. Аналогично врожденная эмоциональная реакция на пищу формируется при конвергенции голодового возбуждения от побуждающего безусловного стимула (метаболические сдвиги) и афферентации от подкрепляющего безусловного стимула пищи, оказавшейся во рту. Даже врожденная реакция на болевое раздражение имеет два компонента: сенсорный, связанный с такими характеристиками стимула, как его локализация, острота или тупость, степень генерализованности и т.д., и собственно эмоциональную окраску болевого воздействия как меру страдания, степень переносимости [Вальдман, Игнатов, 1976]. Наличие в структуре болевой реакции «когнитивного» сенсорного компонента создает потенциальную возможность превращения болевого стимула в условный сигнал эмоционально положительного пищевого подкрепления, как это было показано в знаменитых опытах М.Н.Ерофеевой [1912]. П.В.Симонов [1987] отмечает, что мы будем говорить не о всем бесконечном многообразии врожденных реакций, а только о той их разновидности, которую Павлов назвал «сложнейшими безусловными рефлексами (инстинктами)». При этом мы не разделяем тезис о том, что биологическое значение этих рефлексов сводится исключительно к индивидуальному и видовому самосохранению живых существ, поскольку процесс самодвижения живой природы предполагает диалектически противоречивое взаимодействие тенденций самосохранения и саморазвития, где способность сохранения себя, своего потомства, популяции, вида представляет скорее необходимое условие развития, но отнюдь не единственный критерий, определяющий динамику эволюционного процесса [Симонов, 1987, с. 18].

П.В.Симонов [1975] в заключении монографии «Высшая нервная деятельность человека (мотивационно-эмоциональные аспекты)» отмечает, что представление о потребности, как исходном и главенствующем факторе высшей нервной деятельности, позволяет расстаться с иллюзией влияния будущего на настоящее при организации целенаправленного поведения. Цель всегда есть функции потребности. Модель цели, сформированная мозгом на основе генетически закрепленного или ранее приобретенного опыта, направляет действия, но не побуждает, не инициирует их. Побуждающей и целеобразующей силой остается потребность, возникающая до начала действия и до формирования афферентной модели цели. Далее автор отмечает, что именно из диалектики потребностей сохранения и развития вытекает непреложная необходимость существования двух типов эмоций: отрицательных и положительных. Тенденции самосохранения реализуется главным образом с помощью отрицательных, тенденция развития требует участия положительных эмоциональных состояний [Симонов, 1975. с.147]

Справедливость высказанного нами утверждения можно продемонстрировать на

примере пицедобывательного поведения. Для поддержания жизни достаточно одной лишь отрицательной эмоции, минимизируя которую, голодное животное или человек ищет любое съедобное вещество, способное избавить его от мучительного чувства голода. Положительная эмоция играет совершенно иную роль. Они побуждают живые существа разнообразить свою пищу, искать новые комбинации пищевых веществ, продолжить этот поиск в состоянии относительной сытости. Не трудно видеть, что даже в сфере удовлетворения такой элементарной потребности, как потребность в пище, участие отрицательных и положительных эмоций обнаруживает диалектическое взаимодействие тенденций самосохранения и саморазвития.

Отрицая наличие души, материалисты пользуются понятием «духовные потребности». В наше время их, по-видимому, точнее и правильнее называть информационными потребностями. Опыты с сенсорной (информационной) депривацией наглядно показали, что потребность в информации является не менее острой и жизненно необходимой, чем потребность в пище, воде и сне. В сущности, сам обмен веществ в живом организме возможен только при наличии управления этим обменом, при динамическом согласовании ассимиляции с диссимиляцией. Иными словами, информационные процессы возникают одновременно с метаболизмом, и трудно сказать, что здесь является первичным, а что – производным. Потребность в притоке веществ и энергии обеспечивает главным образом самосохранение живых существ, в то время, как потребность в информации делает возможным их развитие и усложнение, сопровождающееся накоплением информации [Симонов, 1975, с. 147].

На основании анализа литературных данных относительно роли пищи как одного из важных элементов биотического круговорота в ходе эволюционного развития можно утверждать, что пища стала материальным субстратом и причиной развития высокодифференцированной клеточной системы мозга, которая стала органом регуляции физиологических функций и лежит в основе психики и сознания человека и целенаправленных реакций человека и животных. Для реализации этих реакций в ходе эволюционного развития, в мозге сформировались механизмы восприятия сигналов – рецепторов, анализа, синтеза, генетического аппарата, а также механизмы реализации мотивационных, доминантных, эмоциональных, условно-рефлекторных и следовых реакций памяти (Ф.Б.).

Живые организмы и их функциональные части представляют собой наиболее совершенные образцы управляющих, саморегулирующих систем. Тем самым они подлежат кибернетическому исследованию [Волькенштейн, 1965, с. 36]. Далее автор отмечает, что о какой информации можно говорить в случае живого организма? Прежде всего генотипическая, наследственная информация, определяющая существование вида и индивидуума с его наследственными признаками. Способность запасаения генотипической информации обеспечивает устойчивость наследственных признаков. Фенотипическая память означает запасание информации об условиях существования данной особи – например, приобретение условных рефлексов и т. д. Наконец, память в обычном смысле слова – запасание информации в центральной нервной системе [Волькенштейн, 1965, с. 41].

В регулирующих устройствах, в живых организмах и их сообществах важнейшую роль играет обратная связь. Система выполняет некоторые действия и получает информацию об их результатах. В зависимости от этой информации система меняет свое поведение. Очевидно, что любая регуляция основана на обратной связи. Обратная связь

непосредственно реализуется в реакциях организма, в физиологических процессах, рефлексорном, инстинктивном или сознательном поведении. Присущий организмам гомеостазис – например, поддержание постоянной температуры, осмотического давления, концентрации ионов в протоплазме, с одной стороны, означает стационарность термодинамического состояния, с другой – наличие обратной связи. Иными словами, любое изменение соответствующих физико-химических величин так изменяет функционирование регулирующего устройства, что восстанавливаются те значения этих величин, которые необходимы для нормальной жизнедеятельности. Обратная связь реализуется не только в отдельных элементах организма или в организме в целом, но и в популяциях, и в эволюционном процессе.

Ярким примером управляющей системы с обратной связью, основанной на инстинктивном поведении, является регуляция температуры в пчелином улье [Линдауэр, 1960]. Если температура повышается выше нормы, пчелы-работницы перестают доставлять в улей мед, но приносят вместо него воду. Другие пчелы, находящиеся в улье, берут эту воду у прилетающих пчел и распыляют ее, усиливая испарение непрерывными взмахами крыльев. Обратная связь проявляется в том, что, как только температура в улье снижается, пчелы перестают забирать воду у прилетающих работниц и те вновь переходят на сбор меда.

Кибернетика и теория информации имеют фундаментальное значение для теоретической биологии, так как дают возможность строгого физико-математического анализа явлений жизни. Для изучения сущности жизненных явлений наряду с кибернетикой необходима молекулярная биология, молекулярная биофизика.

Следует отметить, что природа регуляторных процессов лишь начинается изучаться в аспекте молекулярной физики и физической химии. Роль кибернетики здесь остается ведущей. Тем более это справедливо для явления нервной деятельности, для мышления физико-химическая природа еще совершенно неясна. Еще Винер [1958], говоря о самоорганизующихся кибернетических системах, подчеркивал, что необходимо рассматривать организацию как нечто обязательно обладающее взаимосвязью между отдельными организованными частями, причем необходимо иметь в виду, что эта взаимосвязь должна быть разнообразной.

Саморегулируемые системы с точки зрения их организации можно разделить на две группы:

- 1) системы с постоянной организацией, имеющие жесткую детерминированную программу действия (например, инстинктивный тип поведения живых организмов);
- 2) системы с меняющейся, совершенствующейся в процессе функционирования собственной организацией.

Второй класс систем изменяет свое внутреннее состояние уже с учетом не только внешних воздействий, но и используя прошлый опыт, т.е. память. При этом хранящиеся в памяти сведения о прошлых событиях в процессе деятельности саморегулирующейся системы обобщаются, систематизируются, что и позволяет системе в ряде случаев реагировать с опережающим отражением [Анохин. 1962]. Однако до сих пор в литературе существует точка зрения, что в самоорганизующейся, саморегулирующейся системе нет детерминированных связей, а взаимодействие между отдельными элементами системы носит вероятностный характер. Так, А.Б.Коган [1967, 1974] считает, что взаимодействия между отдельными нейронами имеют вероятно-статистический характер. В каждый

момент времени на организм воздействует огромное число раздражителей, которые поступают в головной мозг. Если бы мозг реагировал на них постоянным изменением своей внутренней организации, то вряд ли можно было бы ожидать целесообразного адекватного поведения. Очевидно, что только наличие в центральной нервной системе наряду с гибкими, жесткими базисными алгоритмами, саморегуляции, позволяет поддерживать основные функции организма и в то же время при необходимости изменять характер взаимодействия соответственно потребностям внешней среды [Сороко, 1990].

Исследования отдельных нейронов показали, что надежность работы целого мозга не может определяться надежностью работы его отдельных элементов. Об этом свидетельствует и тот факт, что иногда даже при повреждении значительного числа нервных клеток не происходит существенных и необратимых нарушений функций целого мозга. Способность мозга как самоорганизующейся системы компенсировать возникающие нарушения его отдельных частей может быть продемонстрирована «переспециализацией» центров при замене местами сгибателей и разгибателей конечностей, двигательного и дыхательного нерва и т.д. [Анохин, 1968].

В настоящее время имеются убедительные данные о том, что отдельные частотные составляющие ЭЭГ являются теми ритмическими регуляторами, которые обеспечивают общую координацию межцентральных взаимоотношений и создают условия для протекания гомеостаза, осуществления мыслительных процессов. Роль ритмических процессов в регулирующих механизмах, по-видимому, универсальна, поскольку обнаружена на всех уровнях организации живых систем: молекулярном, клеточном, органном, системном и организменном.

Целостный организм должен обладать целой системой ритмических процессов различного диапазона и выраженности, координация работы которых оказывается возможной только благодаря наличию иерархически взаимосвязанных и автономных взаимодействующих регуляторных механизмов. Однако несправедливым будет считать, что все процессы в организме, начиная от движения молекул, действие ферментов, гормонов и т.д. строго детерминированы и иерархически подчинены высшим уровням регуляции. Очевидно, конечный полезный результат [Анохин, 1968], конечно, может быть достигнут разными путями: 1) изменением уровня регулирования органов; 2) изменением внутрисистемного взаимодействия; 3) уменьшением вклада высших контуров и большой автономизацией системы, на которую падает напряжение; 4) усилением контроля со стороны высшего контура; 5) изменением структуры межсистемного взаимодействия, ведущего к поддержанию отдельных органов или систем; 6) изменением структуры межсистемного взаимодействия; 7) представлением «щадящего» режима напряженной отдельной системы.

Очевидно, внешние возмущения, которые непрерывно поступают в организм, вызывают постоянные отклонения функций, приводя к состоянию неустойчивого равновесия [Бауэр, 1935].

При воздействии экстремальных факторов внешней среды существующий уровень регулирования может оказаться недостаточным. В этом случае происходит увеличение связей, структура гомеостаза оказывается уже более сложной. Это усиление происходит как по горизонтам, так и по вертикали. Новые характеристики взаимоотношений в системе организм-среда связаны не столько с формированием новых свойств, сколько с изменением связей между уже имеющимися свойствами и качествами [Медведев, 1982].

В.И.Медведев [1982] полагает, что имеются три принципиальные возможности изменения и перестройки систем гомеостатического регулирования. Первая состоит в мобилизации и напряжении имеющихся готовых программ, вторая – в формировании готовых фундаментальных систем и программ [Султанов, 1979], и третья – в расширении допустимого диапазона колебаний биологических констант.

Таким образом, следует считать, что формирование адапционных реакций принимает участие в таламо-кортико-гипоталамических структурах, формирующих двухсторонние временные связи, благодаря чему осуществляется как формирование программы, так и проведение взаимной коррекции работы каждой из этих структур. Так, например, повышение порогов реагирования на ряд сенсорных сигналов, которые наблюдаются при многих видах адаптации, может быть обусловлено влиянием корковых структур на таламические образования. Реверберационные ритмы в таламокортикальных путях, вероятно, являются физическими носителями такого рода влияний [Медведев, 1982].

Большой вклад в раскрытие основных принципов саморегуляции мозга как сенсорной системы внес П.К.Анохин [1968]. Созданная им теория функциональной системы как аппарата саморегуляции позволила выделить главный системообразующий фактор – конечный приспособительный эффект. Эта цель, будь то адаптация к новым условиям, смена деятельности или состояния, достигается формированием новой функциональной системы, представляющей собой нечто иное, как динамическую саморегулирующуюся структурно-функциональную организацию, а не простое объединение множества структурных элементов мозга [Анохин, 1968; Судаков, 1978, 1983].

В.И.Медведев [1982] считает, что сложный механизм адаптации, включающий во всех случаях взаимодействие афферентных систем и интеграцию разномодальных раздражителей, а также образование условных рефлексов и поведенческого компонента указывает на то, что основным местом формирования программ адаптации у человека является кора больших полушарий головного мозга. На первых этапах формирования новых программ, как считает автор, структуры таламуса поставляют базовую информацию и впоследствии осуществляют ее директивный запуск. Гипоталамические структуры обуславливают реализацию вегетативного компонента по программе, заданной корой больших полушарий, с одной стороны, а с другой стороны, они, по-видимому, могут формировать собственные субпрограммы, обуславливающие вегетативное взаимодействие в форме общего конечного пути. В то же время гипоталамические структуры могут участвовать в механизмах запуска программ и, что очень важно, корректировать их с активным участием нейрогуморальных механизмов адаптивного поведения «Структурным следом адаптации» сформировавшимся в ходе филогенитического развития живых организмов.

Таким образом, живой организм представляет собой ультраанестабильную систему, которая осуществляет активный поиск оптимальных состояний. Этот механизм представляет собой постоянно образующийся и обновляющийся физико-химический комплекс, состоящий из специфических белковых молекул, реагирующих на конкретную адекватную реакцию организма, на изменяющиеся условия внешней и внутренней среды.

Список использованной литературы IV главы

1.Анохин П.К. Биология и нейрофизиология условного рефлекса. М.: Медицина, 1968, 547. с.

2. Анохин П.К. *Опережающее отражение действительности* // *Вопр. философии*, 1962, № 7, с. 97-111
3. Анохин П.К. *Опережающее отражение действительности* // *Вопросы философии*, 1962, № 7, с. 25
4. Анохин П.К. *Принципиальные вопросы общей теории функциональных систем. В кн.: Принципы системной организации функций.* М.: Наука, 1973, с. 5-61;
5. Анохин П.К. *Проблема центра и периферии в современной физиологии нервной деятельности.* – В кн.: *Проблема центра и периферии в физиологии нервной деятельности.* Горький, 1935 а, с. 9.
6. Анохин П.К. *Системный анализ интегративной деятельности нейрона* // *Успехи физиологических наук*, 1974, т. 5, № 2, с. 5-93.
7. Анохин П.К. *Системный анализ интегративной деятельности нейрона* // *Успехи физиологических наук*, 1974а, т. 5, № 2, с. 5
8. Анохин П.К. *Системный анализ условного рефлекса* // *Журнал ВНД*, 1973, т. 23, вып. 2, с. 229.
9. Анохин П.К. *Теория функциональной системы как предпосылки к построению физиологической кибернетики.* В кн.: *Биологические аспекты кибернетики / Под ред. А.М.Кузина.* М.: изд-во АН СССР, 1962, с. 74-91
10. Анохин П.К. *Физиология и кибернетика.* В сб.: *Философские вопросы кибернетики.* М.: Соцэкономиздат, 1961, с. 280.
11. Анохин П.К. *Философские аспекты теории функциональной системы.* М.: Наука, 1978, 399 с.
12. Анохин П.К. *Функциональная система и ее роль в формировании поведения нейрона.* – В кн.: *Вопросы кибернетики (проблемы нейрокибернетики).* М.: Наука, 1976, вып. 19, с. 5-15.
13. Анохин П.К., *Проблема центра и периферии в современной физиологии нервной деятельности.* – В кн.: *Проблема центра и периферии в физиологии нервной деятельности.* Горький, 1935 б, с. 9.
14. Андерсон П., Ломо Т. 1967. Цитирован Костюк П.К. *Некоторые общие вопросы нейрональной интеграции.* Л., 1974.аб
15. Араkelов Г.Г. *Интегративная деятельность нейрона.* – *ЖВНД*, 1977, т. 27, вып. 4, с. 723-731;
16. Аскеров Ф.Б., Мовсумов Г.Д., Абушев Б.М. «Структурный след адаптации» - как основа нейрогуморальных механизмов адаптивного поведения. (*Procceginis of the 4-th Symposium of Azerbaijan Physiological Society dedicated to the 100-th. Anniversary of Academician A.I.Garayev, baki, 2010, p.108.*
17. Аскеров Ф.Б., 1991. *Морфохимические закономерности адапционно-компесаторных реакций ядер гипоталамуса рои изменении пищевой и питьевой мотивации.* Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора биологических наук, Киев, 1991, 50 с.
18. Асратян Э.А. *Лекции по некоторым вопросам нейрофизиологии.* М.: изд-во АН СССР, 1959
19. Байдо А.И., Лопатина Н.Г., Дюжикова Н.А., Ширяева Н.В., Зачепило Т.Г., Павлова М.Б., Савенко Ю.Н., Левина А.С. *Эпигенетика молекулярных механизмов формирования памяти. Тезисы докладов Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 85-летию со дня основания Института Физиологии им. И.П.Павлова РАН «Механизмы регуляции физиологических систем организма в процессе адаптации к условиям среды».* Санкт-Петербург-Колтуши, 7-9 декабря, 2010, с. 44.

20. Балабан П.М., Гуляева Н.В. *Общность молекулярных механизмов нейропластичности и нейропатологии: интегративный подход // Российский Физиологический журнал им. И.М.Сеченова, т. 92, № 2, 2006, с. 145-151.*
21. Батуев А.С., *Функциональная структура поведенческого акта. В кн.: Методические аспекты науки о мозге. М.: Медицина 1983, с.116-123.*
22. Бауэр Э.С. *Теоретическая биология. М.-Л.: изд-во ВИЭМ, 1935, с. 43-44.*
23. Безденежный Б.Н. *Организация функциональных синаптических полей и метаболизм корковых нейронов, вовлеченных в сложное поведение, микроионофоретический анализ. – В кн.: Нейроны в поведении (системные аспекты). М.: Наука, 1986, с. 229-239.*
24. Бергсон А. *Творческая эволюция. СПб.: «Русская мысль», 1914, с. 150.*
25. Березовский В.А. *Напряжение свободного кислорода в тканях животных и человека. Киев: Наукова думка, 1975, 278 с.;*
26. Бернар К. *Об отношениях функциональных и питательных явлений. СПб.: Русскоекоропечатание, 1875, 38 с*
27. Вальдман А.В., Игнатов Ю.Д. *Центральные механизмы боли. Л.: Наука, 1976*
28. Веккер М., *Психические процессы, т. 1. Л., 1974, с.10*
29. Винер Н. *Кибернетика. М.: Советское радио, 1958, с. 80.*
30. Волохов А.А., *Этапность как методологический принцип развития рефлекторной деятельности мозга. В кн.: Методические аспекты науки о мозге. М.: Медицина. 1983, с. 142, 146.*
31. Волькенштейн М.В. *Молекулы и жизнь. М.: Наука, 1965, с. 41*
32. Греченько Т.Н., Мартинес-Солер Р., Шехтер Е.Д. *Неспецифическое действие экзогенного ацетилхолина на электрическую активность нейронов виноградной улитки // Биол. науки, 1981, № 5, с. 45-51;*
33. Гречин В.Б., Кропотов Ю.Д. *Медленные неэлектрические ритмы головного мозга человека. Л.: Наука, 1979, 127 с.;*
34. Гринкевич Л.Н., *Мультифункциональная роль сигнального каскада MAPK/ERK в эпигенетических механизмах долговременной памяти. Тезисы докладов Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 85летию со дня основания Института Физиологии им. И.П.Павлова РАН «Механизм регуляции физиологических систем организма в процессе адаптации к условиям среды» Санкт-Петербург-Колтуши. 2010, с. 74*
35. Гуляева Н.В. *Секретируемые протеазы мозга в адаптации и патологии. Тезисы докладов Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 85-летию со дня основания Института Физиологии им. И.П.Павлова РАН «Механизмы регуляции физиологических систем организма в процессе адаптации к условиям среды». Санкт-Петербург-Колтуши, 7-9 декабря, 2010, с. 80*
36. Давыдов В.В., Зинченко В.П. *Принцип развития в психологии // Диалектика в науках о природе и человеке. Эволюция материи и ее структурные уровни. М.: Наука, 1983, с. 144*
37. Данилова Р.А., Маркова Е.Е., Жангальдина Г.Т., Воронина Л.Г. *Исследование белков синаптических структур головного мозга крыс при условно-рефлекторной деятельности // Журнал ВНД, 1977, т. 27, вып. 4, с. 816-823.*
38. Дарвин Ч. *Происхождения видов. Сочинения, т. 3. М.-Л.: изд-во АН СССР, 1939, с. 325.*
39. Дубровский Д.И. *Психические явления и мозг. М., 1971, с. 271.*

40. Живолупов С.А. Травматические поражения нервных стволов конечностей и сплетений (клинические экспериментальные и морфологические исследования): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Санкт-Петербург: ВМед. А., 2000, 45-65
41. Живолупов С.А., Самарцев И.Н. Нейропластичность: патофизиологические аспекты и возможности терапевтических модуляций // Ж. «Невропатология и психиатрия», № 4, 2009, с. 78-84.
42. Зильбертер Ю.И., Зильбертер Т.М. Энергетический метаболизм от нейронов и глии к целому мозгу: норме, патология и коррекция // Успехи Физиол. наук, 2012, т. 43, № 2, с. 37-53
43. Иванов К.М., Кисляков Ю.Я. Энергетические потребности и кислородное обеспечение головного мозга. Л. Наука., 1979.
44. Камшилов М.М., 1970. Биотический круговорот. М.: Наука, 1970, с.160.
45. Карери Дж. Порядок и беспорядок в структуре материи. М.: Мир, 1985, с. 193
46. Кассиль В.Г., Уголев А.М., Черниговский В.Н. Регуляция выбора и потребления пищи и обмена веществ // Успехи физиол. Наук, т.1, №4, 1970, с. 64-98
47. Климов С.В., 2008. Адаптация растений к стрессам через изменения донорно-акцепторных отношений на разных уровнях структурной организации // Успехи Сов. биологии, 2008, т. 128, № 3, с. 281-299
48. Коган А.Б. Проблема движения нервных процессов в коре мозга. Ростов н/Д, 1967;
49. Коган А.Б. Развитие представлений о вероятностно-статистической организации нейрональных механизмов мозга // Вероятно-статистическая организация нейронных механизмов мозга. Ростов н/Д, 1974, с. 3-30
50. Конорский Ю.М., 1970, с. 41) (Конорский Ю.М. Интегративная деятельность мозга. М.: Мир, 1970
51. Костюк П.Г. Некоторые общие вопросы нейронной интеграции. – В кн.: Механизмы объединения нейронов в нервном центре. Л., 1974, с. 6.
52. Костюк П.К. Некоторые эволюционные проблемы в современной нейрофизиологии // Журн. эвол. биох. и физ., 1975, т. 11, № 1, с. 3-10;
53. Кругликов Р.И. Принципы детерминизма и деятельность мозга. Мицква «Наука» 1988, 224с.
54. Кругликов Р.И., 1967. Образцова Г.А., 1967. Цитирован: Никитина Г.М., в кн.: Методологические аспекты науки о мозге. М.: Медицина, 1983, с. 153.
55. Кругликов Р.И., Коштыянец О.Х., Вальцев В.Б. Об изменениях свойств мембран кортикальных нейронов при микроионофоретической аппликации ацетилхолина и при выработке условного рефлекса. – В кн.: Патология мембранной проницаемости. М.: Наука, 1975, с. 88-90.
56. Кудряшова И.В. Структурно-функциональные модификации пресинаптических афферентов: существует ли связь с механизмами обучения? Нейрохимия, 2011, т. 28, № 4, с. 261-273
57. Линдауэр М. Процессы регулирования в сообществах насекомых / Сборник «Процессы регулирования в биологии», с. 178, НЛ, 1960
58. Ломов Б.Ф. Проблемы психофизики. М., 1974.
59. Ломов Б.Ф. Соотношение социального и биологического как методологическая проблема психологии / Вопр. философии, 1976, № 4, с. 83
60. Ломов Б.Ф., Швырков В.Б. Предисловие. – В кн.: Теория функциональных систем в физиологии и психиатрии. М.: Наука, 1978, с. 4
61. Ломов, 1975) (О системном подходе в психологии // Вопросы психологии, 1975, № 2, с. 31.

62. Маркс К., Энгельс Ф. Соч., 2-е изд., т. 46, ч. 1, 1991. с. 229
63. Маттиес Х. Регуляция синаптической эффективности. – В кн.: Системный анализ интегративной деятельности нейрона. М., 1974, с. 32-41
64. Медведев В.И. Устойчивость физиологических и психологических функций человека при действии экстремальных факторов. Ленинград «Наука» ЛО. 1982
65. Меделяновский А.Н., 1982) (Меделяновский А.Н. Системные механизмы гомеостаза // Успехи физиол. наук, т. 13, № 3, 1982, с. 96-125
66. Мошникова А.Б., Онуфриев М.В., Афанасьев В.Н., Жукова А.А., Гуляева Н.В., Беленкий И.П. Анализ нуклеазных последовательностей в погибающих и дифференцирующихся клетках И-937. Молекулярная медицина, 1 (1): 52-58, 2009.
67. Никитина Г.М., 1971. Формирование целостной деятельности организма в онтогенезе. М.: Медицина, 1971, с. 167.
68. Никитина Г.М., 1983. Соотношение части и целого в онтогенезе рефлекторной деятельности. – В кн.: Методологические аспекты науки о мозге. М.: Медицина, 1983, с. 148.
69. Образцова Г.А., 1967. Цитирован: Никитина Г.М., в кн.: Методологические аспекты науки о мозге. М.: Медицина, 1983, с. 151.
70. Одинак М.М., Живолупов С.А., Федоров К.В., Лифгинц М.Ю. Нарушения невральности проводимости при травматических невропатиях (патогенез, клинические синдромы, диагностика и лечение). Воен.-мед. журн., 2008, 329:2: 28-39
71. Опарин А.И. Возникновение жизни на Земле. М.: изд-во АН СССР, 1957, 458 с.
72. Опарин А.И. Жизнь, ее природа, происхождение и развитие. М.: изд-во АН СССР, 1960, с. 17.
73. Орлов И.В. Избирательные нейрохимические механизмы деятельности нейрона. – В кн.: Системный анализ интегративной деятельности нейрона. М., 1974, с. 20
74. Павлов И.П. Двадцатилетний опыт объективного изучения высшей нервной деятельности (поведения) животных. М. Наука, 1973, 560 с.
75. Павлов И.П. Избранные труды. М., 1949, с. 351.
76. Павлов И.П. Полное собрание сочинений. М.-Л.: изд-во АН СССР, 1951, т. 3, кн. ½
77. Пригожин И. От существующего к возникающему. М.: Наука, 1985, с. 133;
78. Пьерон А. Психофизика. – В кн.: Экспериментальная психология. Под ред. П. Фресса, Пиаже. М., 1966, 241 с.
79. Рубинштейн С.Л. Проблемы общей психологии. М.: Педагогика, 1976
80. Сахаров Д.А. Генология нейронов. М., 1974
81. Северцев А.Н. Эволюция и психика. Собрание сочинений, т. 3. М.-Л.: изд-во АН СССР, 1949, с. 305.
82. Сент-Дьердьи. Введение в субмолекулярную биологию. М.: Наука, 1964, с. 30.
83. Сеченов И.М. Избранные произведения, т. 1. М.: изд-во АН СССР, 1952, с. 516;
84. Симонов П.В. Высшая нервная деятельность человека. Мотивационно-эмоциональные аспекты. М.: Наука, 1978, с. 27
85. Симонов П.В. Высшая нервная деятельность человека-мотивационно-эмоциональные аспекты. Изд-во. Наука. 1975. С.147
86. Симонов П.В. Мотивированный мозг. М.: Наука, 1987, с. 18
87. Симонов П.В. Потребностно-информационная организация деятельности мозга // Журн. высш. нерв. деятельности, 1979, т. 19, вып. 3, с. 469
88. Симонов П.В. Сложнейшие безусловные рефлексы – потребностно-эмоциональная основа поведения // Физиология поведения. Нейрофизиологические закономерности. Л.: Наука, 1986, с. 80

89. Симонов П.В. Эмоциональный мозг. М.: Наука, 1981, с. 146,147.
90. Слоним А.Д. Среда и поведение, формирование адаптивного поведения. – Л.: Наука, 1976, с.210.
91. Соколов Е.И. Механизмы памяти, М. 1969, 176 с;
92. Соколов Е.Н. Пейсмекерный потенциал в нейронной организации. – В кн.: Системный анализ интегративной деятельности нейрона. М.: Наука, 1974, с. 41-52.
93. Сороко С.И., Бекшаев С.С., Сидоров Ю.А. Основные типы механизмов саморегуляции мозга. Л.: Наука ЛО, 1990, с. 167
94. Судаков К.В. Биологические мотивации, 1971, с.211
95. Судаков К.В. Системные механизмы деятельности мозга // Методологические аспекты науки о мозге. М., 1983, с. 102-116
96. Судаков К.В. Системные механизмы целенаправленных поведенческих актов, 1978
97. Судаков К.В., Нейрональные механизмы организации системного «кванта» поведения. Из кн.: Нейроны в поведении системных аспектов. М.: Наука, 1986, с. 67.
98. Султанов Ф.Ф. Принципы, пути и особенности адаптации человека к аридным условиям // Труды XIII съезда Всесоюзного физиол. об-ва им. И.П.Павлова, Л., 1979, т. 1, с. 422-429
99. Телушкин П.К., Ноздрачев А.Д., Потапов П.П. Показатели энергетического и азотистого обмена у крыс при инсулиновой гипогликемии // Изв. АН, серия биологических наук, 2008, № 3, с. 324-332
100. Телушкин П.К., Ноздрачев А.Д. Гипогликемия и мозг: метаболизм и механизмы повреждения нейронов // Успехи физиол. наук, 1999, № 4, с. 14-27
101. Тимирязев К.А. Насущные задачи современного естествознания. М., 1908.
102. Фадеев Ю.А. Интегративное состояние ворковых нейронов и его отражение в импульсной активности /Нейроны в поведении системные аспекты. Москва «Наука», 19186, с.153-159.
103. Фадеев Ю.А., Андрианов В.В. Методика регистрации нейронной активности в условиях свободного поведения животного // Физиол. журн., 1971, т. 57, № 8, с. 1217-1219.
104. Фриш К. Из жизни пчел. М.: Мир, 1966.
105. Швец Т.Б. Периодические биоэлектрические процессы и периодические сдвиги уровня постоянного потенциала поверхности коры головного мозга // Основные проблемы электрофизиологии головного мозга / Под ред. М.Н.Ливанова, М.: Наука, 1974, с. 198;
106. Швец-Тэнэнта-Гурий Т.Б. Потенциал окислительно-восстановительного состояния коры головного мозга кролика во время гипноза // Докл. АН СССР, 1989 а, т. 315, № 4, с. 1014
107. Швец-Тэнэнта-Гурий Т.Б., Трошин Г.И., Мац В.И., Боровский И.В. Динамика локальных сдвигов и осилляций в энергетическом метаболизме коры головного мозга кролика в процессе формирования условного оборонительного рефлекса // Журн. ВМД, 2001, т.51, №6, с. 694-703.
108. Швец-Тэнэнта-Гурий Т.Б., Мац В.И., Ковчегова О.Б. Ритмы медленного сна и бодрствования в колебаниях потенциала окислительно-восстановительного состояния коры головного мозга // Бюл. эксперим. биологии и медицины, 1989 б, т. 108, № 9, с. 259
109. Швец-Тэнэнта-Гурий Т.Б., Новикова М.Р., Тверицкая И.И., Хоничева Н.М. Всегда ли электрическая активность мозга электрическая? (О фактах, образующих потенциал металлического электрода при непосредственном его контакте с головным мозгом) // Журн. высш. нервной деят., 1993, т. 43, № 1, с. 182

110. Швырков В.Б. *Нейрофизиологическое изучение системных механизмов поведения.* М.: Наука, 1978, с. 125.
111. Швырков В.Б. *Соотношение внешних и внутренних факторов в интегративной деятельности нейрона.* – В кн.: *Системные аспекты нейрофизиологии поведения.* М.: Наука, 1979, с. 235-265.
112. Швырков В.Б., 1986. *Нейроны в поведении, системные аспекты.* М.: Наука, 1986, с. 3.
113. Швырков В.Б., *Корковые нейроны в функциональной системе поведенческого акта.* В кн.: *Системный анализ интегративной деятельности,* 1974, с. 196.
114. Эшби У.Р. *Конструкция мозга.* М.: ИЛ, 1962, с. 229
115. Якушевский И.Т. *Диалектика и антидиалектика.* М.: Политиздат, 1984, с. 99
116. Agnati L.F., Guidolin D., Fuxe K. *The brain as a system of nested but partially overlapping networks. Heuristic relevance of the model for brain physiology and pathology // J. Neural Transm., 2007, 114: 3-19.*
117. Ames III A. *CNS energy metabolism as related to function // Brain Res. Rev., 2000, v. 34, p. 42-68*
118. Amiel S.A. *Studies in hypoglycemia in children with insulin-dependent diabetes mellitus // Horm. Res., 1996, v. 45, p. 285-290*
119. Auer R.N. *Hypoglycemic brain damage // Stroke, 1986, v. 17, p. 699-708;*
120. Azari N.P., Seitz R.J. *Brain plasticity and recovery from stroke. Am. Sci., 2000, 88: 426-431.*
121. Bachoud-Levi A., Remy P., Nquen J. et al. *Motor and cognitive improvement in patients with Huntington disease patients. Brain, 2004, 127: 65-72.*
122. Baisson M., Chalazonitis N. *Stabilization of bursting neurons by exogenous catoxolamines during intracellular accumulation.* – In: *Neurobiol. Intervent. Gastropod. Brain. Bp. Acad. kiado, 1976, p. 425-435.*
123. Bischeff-Guthe A., Goedert K., Willingham M. *Neural substances of response-based sequence learning using fMRI // J. Neurosci., 1994, 14: 3775-3790.*
124. Bolli G.B., Fanelli C.G. *Physiology of glucose counterregulation to hypoglycemia // Endocrinol. Metab. Clin., 1999, v. 28, p. 467-493*
125. Brooks G.A., Brown M.A., Butz C.E. et al. *Cardiac and skeletal muscle mitochondria have a monocarboxylate transporter MCT 1 // J. Appl. Physiol., 1999, v. 87, p. 1713-1718*
126. Brooks G.A., Dubouchaud H., Brown M. et al. *Role of mitochondrial lactate dehydrogenase and lactate oxidation in the intracellular lactate shuttle // Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1999, v. 96, p. 1229-1234;*
127. Butefisch C.M. *Plasticity in the human cerebral cortex: lessons from the normal brain and from stroke. Neuroscientist, 2004, 10: 163-173*
128. Cai B., Brunner M., Wang H. et al. *Ethyl pyruvate improves survival in awake hemorrhage // J. Mol. Med. (Berl.), 2009, v. 87, p. 423-433*
129. Cairns K., Finklestein S. *Growth factors and stem cells as treatment for stroke recovery. Phys. Med. Rehabil. Clin. N Am., 2003, Suppl. 1: 135-142*
130. Calautti C., Baron J.C. *Functional neuroimaging studies of motor recovery after stroke in adult. Stroke, 2003, 34: 1553-1566.*
131. Cannon W.B. *The wisdom of the body* N.Y. Mottion and Co., 1939, 339 p.
132. Caston M.A., Beltran F.A., Brauchi S. et al. *A metabolic switch in brain glucose and lactate metabolism modulation by ascorbic acid // J. Neurochem., 2009, v. 110, p. 423-440;*

133. Castro M.A., Beltran F.A., Brauchi S. et al. A metabolic switch in brain glucose and lactate metabolism modulation by ascorbic acid // *J. Neurochem.*, 2009, v. 110, p. 423-440
134. Chaplain R.A., Baumgarten R. Metabolic aspects of neuronal learning. – *Pflügers Arch.*, 1975, 355, Suppl., R 87.
135. Chen R., Cohen G. Nervous system reorganization following injury. *Neuroscience*, 2002, 111: 761-773.
136. Cohen L., Celnik P., Pascual-Leone A. et al. Functional relevance of cross-modal plasticity in blind humans. *Nature*, 1997, 389: 180-183..
137. Cunningham V.G., Cremer J.E., Hargreaves R.G. Relationship between neuronal activity, energy metabolism and cerebral circulation. In: *Regulatory mechanisms of neuron to vessels communication*, NATO ASI Series. H: *Biology* (33): 325-341, 1989
138. Daoudal G., Debannel D. Long-term plasticity of intrinsic excitability: learning rules and mechanisms learning and memory. 10: 456-463, 2003;
139. Desvergne B., Michalik I., Wahli W. Transcriptional redulation of metabolism // *Physiol. Rev.*, 2006, v. 86, p. 465
140. Erecinska M., Cherian S., Silver I.A. Energy metabolism in mammalian brain during development // *Prog. Neurobiol.*, 2004, v. 3, p. 397-445;
141. Fields R., Stevens-Graham B. New insights into neuron-glia communication. *Science*, 2002, 298: 556-562.
142. Gallagher C.N., Carpenter K.I., Grice P. et al. The human brain utilizes lactate via the tricarboxylic acid cycle: a ¹³C-labelled microdialysis and high resolution nuclear magnetic resonance study // *Brain*, 2009, v. 132, p. 2839-2849
143. Getman C.V. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci.* 2002, 25: 295-301.
144. Geyer S., Ledberg A., Schleicher A. et al. Two different areas within the primary motor cortex of man. *Nature*, 1996, 382: 805-807.
145. Gould E., Reeves A.J., Grazjano M.S. et al. Neurogenesis in the neocortex of adult primates. *Science*, 1999, 15: 548-552.
146. Grand Pre T., Nakamura F., Vartanian T. et al. Identification of the Nogo inhibitor of axon regeneration as a Reticular protein. *Nature* 2000, 403: 439-444.
147. Hashimova T., Hussien R., Cha H.S. et al. Evidence for the mitochondrial lactate oxidation complex in rat neurons: demonstration of an essential component of brain lactate shuttles // *Plo S. One*, 2008, v. 3, p. 2915
148. Hebb D. *The Organization of Behaviour*. New York. Wiley, 1949.
149. Hess K., Murata K. Effect of glutamate and GABA on specific response properties of neurons in the visual cortex // *Exp. Brain Res.*, 1973, v. 21, № 3, p. 285-297
150. Hlustic P., Solodkin A., Gullapalli R. et al. Somatotopy in human primary motor and somatosensory hand representations revisited. *Cereb. Cortex*, 2001, 11: 312-321.
151. Hu Y., Wilson G.S. A temporary local energy pool coupled to neuronal activity fluctuations of extracellular lactate levels in rat brain monitored with rapid-response enzyme-based sensor // *J. Neurochem.*, 1997, v. 69, p. 1484-1490
152. Jankowska E., Edgley S.A., 2006; Sitajayalakshmi S., Mani J., Borgohain K., Mohandas S. Post stroke epilepsy. *Neurol. India*, 2002, 50: Suppl. 1: 578-584.
153. Jannowska E., Edgley S.A. How can corticospinal tract neurons contribute to ipsilateral movements? A question with implications for recovery of motor functions. *Neuroscientist*, 2006, 12: 67-79;
154. Johansen-Berg H., Dawes H., Guy C. Correlation between motor improvement and altered fMRI activity after rehabilitative therapy. *Brain*, 2002, 125:12: 2731-2742

155. Johanson B.B. *Environmental influence on gene expression and recovery from cerebral ischemia. Acta. Neurochir. (Wien)*, 1999, 73, Suppl. 51-53.
156. Johansson B.B. *Neurorehabilitation and brain plasticity // J. Rehabil.*, 2000, 31: 223-230.
157. John E.P. *Mechanism of memory. N.Y.: Acad. press.* 1967, 468 p..
158. Kilgard M.P., Merzennich M.M. *Cortical map reorganization enabled by nucleus basalis activity. Science*, 1998, 279: 1714-1718.
159. Kind P.C., Neumann P.E. *Plasticity downstream of glutamate. TRENDS, Neurosci.*, 24 (10): 553-559, 2001;
160. Kolb B., Gibb R., Robinson T.E. *Brain plasticity and behavior. In: Psychological Science. Curr. Direct*, 2003, 121: 1-5.
161. Korbling M., Estrov Z. *Adult stem cells for tissue repaint – a new therapeutic concept. N. Engl. J. Med.*, 2003, 149: 570-582.
162. Kovalson V.M. *Brain temperature variations during natural sleep and arousal in white rats // Physiol. and Behav.*, 1973, v. 10, № 2, p. 667
163. Krnjevic K., Pumain R., Renaud L. *The mechanism of excitation by acetylcholine in the cerebral cortex // J. Physiol. (L.)*, 1971, v. 215, p. 247-268.
164. Laubach M., Wessberg J., Nikoletis M.A. *Cortical ensemble activity increasingly predicts behavior outcomes during learning of a motor task. Nature*, 2000, 97: 2259-2263.
165. Leong S.F., Clark J.B. *Regional enzyme development in rat brain. Enzymes of energy metabolism // Biochem. J.*, 1984, v. 213, p. 139-145
166. Luppino G., Rizzolatti G. *The organization of the frontal motor cortex. Exp. BrainRes.*, 1999, 128: 149-224.
167. Maddock R.J., Buonocore M.H., Lavoie S.P. et al. *Brain lactate responses during visual stimulation in fasting and hyperglycemic subjects: a proton magnetic resonance spectroscopy study at 1.5 Tesla // Psychiatry Res.*, 2006, v. 148, p. 47-54;
168. Magavi S.S., Macklis J.D. *Induction of neurogenesis in the neocortex of adult mice. Nature*, 2000, 405: 951-955.
169. Magistretti P.J. *Role of glutamate in neuro-glia metabolic-coupling // Amer. J. Clin. Nutr.*, 2009, v. 90, p. 875S-880S
170. Manqia S., Garreffa G., Bianciardi M. et al. *The aerobic brain: lactate decrease at the onset of neural activity // Neuroscience*, 2003, v. 118, p. 7-10
171. Manqia S., Giove F., Tkac I. et al. *Metabolic and hemodynamic events, theoretical predictions and in vivo NMR experimental findings // J. Cereb. Blood. Flow Metab.*, 2009, v. 29, p. 441-463
172. Martin J.H. *The corticospinal system: from development to motor control. Neuroscientist*, 2005, 11: 161-173.
173. Matthies H. *Learning and memory. – In Advances in pharmacology and therapeutics neuropsychopharmacology. N.Y.: Pergamonpress*, 1978, v. 5, p. 117-135.
174. Matthies H. *The biochemical basis of learning and memory // Life Sci.*, 1974, v. 15, № 12, p. 2017.
175. Matthies H., Lossner B, Ott T. et al. *The intra neuronal regulation of neuronal connectivity- In: Pharmacology and futureman. Basel.4, 1973, p.29.*
176. Mc Clelland J., Rogers T. *The parallel distributed processing approach to the hypothesis. Ann. Rev. Neurosci.*, 2003, 4: 310-322.
177. Miller *nature of living systems – Behav. Sci.*, 1975, v. 20, № 6, p. 343
178. Nehlig A. *Brain uptake and metabolism of ketone bodies in animal models // Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2004, v. 70, p. 265-275.

179. Nieto-Sompedro M., Nieto-Dias M. Neural plasticity: changes with age // *J. Neural Transm.*, 2005, 112: 3-27; World Health Organization. *Neuroplasticity and repair in the central nervous system. Implications for Health Care. Genera: WHO*, 1983, 56.
180. Oomura Y., Nichino H., Aou S. et al. – *Elektroencephalogr. and Clin. Neurophysiol.* 1981, v. 52, № 3, p. 62-63.
181. Pagliarini D.L., Calvo S.E., Chang S. et al. A mitochondrial protein compendium elucidates complex I disease biology // *Cell.*, 2003, v. 134, p. 112-123
182. Pellerin L. Food for thought: the importance of glucose and other energy substrates for sustaining brain function under varying levels of activity // *Diabetes Metab.*, 2010, v. 36, Suppl. 3, p. 59-63
183. Pellerin L., Bouzier-Sore A.K., Aubert A. et al. Activity-dependent regulation of energy metabolism by astrocytes: an update // *Glia*, 2007 a, v. 55, p. 1251-1262;
184. Pellerin L., Bouzier-Sore A.K., Aubert A. et al. Activity-dependent regulation of energy metabolism by astrocytes an update // *Glia*, 2007 б, v. 55, p. 1251-1262
185. Pellerin L., Magistretti P.J. Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis: a mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, v. 91, p. 10625-10629
186. Pierre K., Pellerin L. Monocarboxylate transporters in the central nervous system: distribution, regulation and function // *J. Neurochem.*, 2005, v. 94, p. 1-14
187. Pincus D.V., Harrison-Restelli C., Barry J. et al. In vitro neurogenesis by adult human epileptic temporal neocortex. *Clin. Neurosurg.* 1997, 44: 17-25.
188. Pao M. Neurotrophins as synaptic modulators. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2001, 2: 24-32.
189. Prins M.I. Cerebral metabolic adaptation and ketone metabolism after brain injury // *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.*, 2008, v. 28, p. 1-16
190. Riedel G., Platt B., Michean J. Glutamate receptor function in learning and memory. *Behav, Brain Res.*, 140: 1-47, 2003
191. Rioult-Pedotti M., Merzenich M. Learning-induced LTP in neocortex. *Science*, 2000, 290: 533-536.
192. Roitberg B. Transplantation for stroke. *Neurol. Res.*, 2004, 26: 256-264.
193. Saito T., Bunnett N.W. Protease-activated receptors: regulation of neuronal function. *Neuromolecular. Med.*, 7 (1-2): 79-99, 2005.
194. Salenius S., Hari R. Synchronous cortical oscillatory activity during motor action. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2003, 13: 678-684.
195. Schurr A. Lactate the ultimate cerebral oxidative energy substrate? // *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2006, v. 26, p. 142-152
196. Schurr A., Pavne R.S. Lactate not pyruvate is neuronal aerobic glycolysis end product: an in vitro electrophysiological study // *Neuroscience*, 2007, v. 147, p. 613-619
197. Skinner B.F. *Beyond freedom and dignity*. N.Y.: Bantam-Vintage Book, 1971
198. Shu Y., Shi Y. Metabolic enzymes and coenzymes in transcription-a direct between metabolism and transcription // *Trends Genet.*, 2004, v. 20, p. 445
199. Siesjo B.K. *Brain energy metabolism*. Chichester-New York-Brisbane-Toronto: J. Wiley & Sons, 1978, 607 p.
200. Sillito A.M. Inhibitory processes underlying the directional specificity of simple, complex and hypercomplex cells in the cat's visual cortex // *J. Physiol. (L.)*, 1977, v. 271, № 3, p. 699-720.
201. Summers R.J., Broxton N., Rutchinson D.S., Evans B.A. The janus faces of adrenoceptors factors controlling the coupling of adrenoceptors to multiple signal transduction pathways. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 31 (11): 822-827, 2004.

202. Suzuki A., Stern S.A., Bozdagi O. et al. Astrocyte-neuron lactate transport is required for long term memory formation // *Cell.*, 2011, v. 144, p. 810-823
203. Tillerson J.L., Miller G.W. Forced limb-use and recovery following brain injury. *Neuroscientist*, 2002, 8: 574-585.
204. Van der Stelt M., Di Marzo V. Cannaboid receptors and their role in neuroprotection. *Neuromolecular. Med.*, 7 (1-2): 37-50, 2005.
205. Vannucci R.S., Vannucci S.J. Glucose metabolism in the developing brain // *Semin Perinatal.*, 2000, v. 24, p. 107-115
206. Weiller C., Rijntjes M. Learning, plasticity and recovery in the central nervous system. *Exp. Brain Res.*, 1999, 128: 134-138.
207. Wormuth D., Baier M., Kandibinder A., Scheibe R., Hartung W., Dietz K.J. Regulation of gene expression by photosynthetic signals triggered through modified CO₂ availability// *BMC Plant Biol.*, 2006, v. 6, p. 15
208. Wyss M.T., Jolivet R., Buck A. et al. In vivo evidence for lactate as a neuronal energy source // *J. Neurosci.*, 2011, v. 31, p. 7477-7485
209. Ziemann U., Muellbacher W., Hallett M., Cohen L.G. Modulation of practice-dependent plasticity in human motor cortex. *Brain*, 2001, 124: 1171-1181.

Глава V

О ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ И ЦЕНТРАЛЬНЫХ ЗВЕНЬЯХ МЕХАНИЗМА ИНТЕРОРЕЦЕПТИВНЫХ ОБМЕННЫХ РЕФЛЕКСОВ

Наиболее интересным научным направлением академика А.И.Караева являлось изучение роли внутренней анализаторной системы в саморегулирующих механизмах основного жизненного процесса – обмена веществ.

Исследования, начатые под руководством академика А.И.Караева в 1950 году и получившие свое развитие в дальнейшем, по существу, открыли новую страницу в классической физиологии, и были продолжены в созданной в 1956 г. лаборатории «Физиология внутренних анализаторов», которой заведовал академик А.И.Караев. В 60-е годы началось форсированное изучение закономерности взаимоотношений между внутренними органами и корой головного мозга на примерах интерорецептивных обменных рефлексов. Исследовалась роль и значение различных отделов центральной нервной системы и эндокринных желез в осуществлении кортико-висцеральных взаимодействий.

Было доказано существование рефлекторных влияний рецепторов висцеральных органов на все виды обмена веществ. Благодаря результатам многолетних исследований были получены новые данные о саморегуляции обмена веществ, позволяющие понять и раскрыть, в определенной степени, механизм его нарушения, при различных патологических состояниях организма. Учение о взаимодействии между корой головного мозга и внутренними органами, зародилось и сформировалось как логическое и естественное развитие учения И.П.Павлова о высшей нервной деятельности. Являясь неотъемлемой частью павловского учения, кортико-висцеральная теория в Азербайджане всесторонне развивалась академиком А.И.Караевым и его учениками.

В 1937 году в возрасте 27 лет он успешно защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему: «Значение углеводов для электрогенации мышц». А.И.Караев выдвигает положение о зависимости электрических процессов скелетных мышц от состояния углеводного обмена и, в частности, гликемии крови.

В 1954-60 гг. ученики академика А.И.Караева, под его же руководством, принимали активное участие в разработке проблемы «Интерорецепторы и обмен веществ». Они исследовали такие ее аспекты, как влияние интерорецепторов на гликемические реакции, роль структур коры головного мозга и лимбико-ретикулярного комплекса в регуляции глюкогомеостаза, нервные механизмы регуляции глюкогомеостаза в онтогенезе, нейрофизиологические и нейрохимические механизмы поведения и интеграции интерорецептивных сигналов, а также вопросы, связанные с корково-подкорковыми взаимоотношениями и локализацией функций. На основании этих исследований были выдвинуты представления о морфофункциональной структуре коркового представительства внутренней анализаторной системы. Выявлена важная роль таких лимбических структур мозга как гиппокамп, миндалина, гипоталамус, в регуляции интерорецептивных гликемических реакций и формировании висцеральных влияний на кору головного мозга.

Необходимо отметить, что вклад азербайджанских физиологов в разработку учения о кортико-висцеральной физиологии был высоко оценен академиком К.М.Быковым. При

жизни и после смерти академика А.И.Караева продолжателем его научных направлений стал его ученик академик Гусейн Гейдар оглы Гасанов.

Основным направлением исследований академика Г.Г.Гасанова и его учеников стало изучение структурно-функциональной организации нейрофизиологических механизмов процессов эмоционально-мотивационного поведения (пищевого, питьевого и оборонительного), центральных механизмов подкрепления, роли эмоционально-мотивационной активации в процессах памяти и обучения.

Академик А.И.Караев, в последние годы придавал большое значение регуляции нейрофизиологических и гуморальных механизмов регуляции глюкогомеостаза в организме. В качестве адекватной модели он выбирал различные сроки голодания, насыщения, жажды и т.д. Выявлено, что содержание сахара в крови регулируется различными нейрхимическими механизмами, активизирующими пищевую функциональную систему мозга. В частности, падение уровня сахара в крови приводит к возбуждению холинергической системы мозга, а резкое возрастание его при голодании – гипердреналинемии.

Конечный результат пищевых возбуждений, выражающихся в формировании центрального механизма целенаправленного пищевого поведения у животных, является следствием сложных взаимоотношений холинергических и адренергических нейрхимических систем мозга, зависящих как от состава крови, так и от функционального состояния центральной нервной системы.

С 1971 года академик Г.Г.Гасанов, исследуя роль висцеральных механизмов в регуляции гомеостатических реакций организма, обратил особое внимание на функциональную организацию эмоционально-мотивационной реакции организма, прежде всего, на роль лимбических структур мозга в формировании мотивационного и эмоционального возбуждения и сопутствующих им висцеральных сдвигов в состоянии голода, жажды, насыщения, страха и т.д.

Еще И.М.Сеченов в 1935 году отмечал, что чувство голода и сытости – темное мышечное чувство, есть не что иное, как рефлекторное влияние интерорецепторов. Все эти состояния, несомненно, характеризуются многочисленными сдвигами в обмене веществ, изучение же некоторых представляет большой интерес для науки.

В 1853 г. И.М.Сеченов в работе «Рефлексы головного мозга» впервые указал на значение «темных ощущений, возникающих при определенных состояниях висцеральной сферы организма, для явлений самосознания, и на «... ассоциации этих темных ощущений с теми, которые даются органами чувств, к сожалению, относящейся сюда вопросы чрезвычайно трудны для разработки, и поэтому, удивительное решение их принадлежит будущему. А решение было бы в высшей степени важным потому, что разбираемые ощущения всегда присущи человеку, и представляет, таким образом, один из самых мощных двигателей в деле психического развития» [Сеченов, 1952, с.76-77].

В постановке и развитии этой проблемы крупнейшая заслуга принадлежит И.П.Павлову, обратившему внимание на наличие в больших полушариях головного мозга особых анализаторов, «которые имеют целью разлагать огромный комплекс внутренних явлений, происходящих в самом организме» [Павлов, 1949, с.169]. На основе павловского учения об анализаторах получило творческое развитие и физиология кортико-висцеральных взаимоотношений. Особое место в этом направлении принадлежит работам К.М.Быкова и его учеников, показавшим разнообразные формы аналитико-синтетической

деятельности коры головного мозга, основные закономерности и механизмы кортико-висцеральных взаимоотношений, деятельности внутреннего (интерорецептивного) анализатора. Большое внимание в этих исследованиях уделялось афферентному звену кортико-висцеральной рефлекторной дуги, а также вопросу представительства афферентных систем внутренних органов в различных структурах ЦНС, и особенно в коре больших полушарий [Райцес, 1980, с.5].

На основании ряда работ Черниговского В.Н. [1960, 1967], Мусящикова С.С., Черниговского В.Н. [1983] была составлена своеобразная «карта» представительства в коре больших полушарий и подкорковых структурах мозга висцеральных афферентных систем мозга. Полученные данные позволили В.Н.Черниговскому рассматривать эти зоны «как очаги первичных «входов» висцеральных афферентных систем в центральную нервную систему, как зоны, куда «вливаются» сенсорный поток импульсов, поступающий в центральную нервную систему от огромной массы, чувствительных приборов – рецепторов, которыми насыщены органы висцеральной сферы.

В мировой литературе имеется лишь несколько сообщений, касающихся главным образом значение висцеральной сигнализации в пищевом поведении [Черниговский, 1962, 1977]. Следует отметить, что помимо периферических интерорецепторов, информация об изменениях внутренней среды организма поступает и от центральных интерорецепторов (гипоталамических, медуллярных), функции которых изучалось [Anderson et.al., 1972].

Афферентные волокна висцеральных нервов весьма многочисленны. Существует четыре основных периферических коллектора, несущих афферентные сигналы от внутренних органов – блуждающие, чревные, подчревные и тазовые нервы. Последние три афферента представляет особый интерес, поскольку они содержат афферентные волокна исключительно от внутренних органов, в составе же блуждающего нерва находится значительное количество быстропроводящих миелизированных нервных волокон от гортани, трахеи и глотки, несущих по составу экстрарецептивную афферентацию. Функционально близкими к афферентам блуждающего нерва являются и волокна языкоглоточного нерва. Кроме того, афферентные висцеральные пути проходят в нервных сплетениях сосудов [Булыгин, 1966]. Афферентные проводники от одного органа или части его могут идти в составе разных нервных стволов [Черниговский, 1943, с.91; Anderson et.al., 1972].

Представляет существенный интерес вопрос о представительстве и взаимодействии экстеро- и интерорецептивных афферентных систем в структурах гипоталамуса. Также известно, что висцеральные афферентные системы не имеют преимущественного положения в гипоталамусе, хотя, последний и является ведущим подкорковым аппаратом регуляции висцеральных функций организма и пейсмейкером (пищевых и половых) мотивационных реакций. Очевидно, это объясняется тем, что у млекопитающих ведущую роль в интеграции различных вегетативных функций и висцеральной афферентной сигнализации осуществляет кора больших полушарий, в частности, ее двигательная и лимбическая области. В этих же «вегетативных центрах» коры, как отмечает В.Н.Черниговский [1967], располагается первый эффекторный «кортико-висцеральный нейрон», контролирующий подкорковое звено висцерального анализатора [Черниговский, 1967].

В работе О.Г.Баклаваджяна и Э.Г.Аствацатряна [1973] описано применение метода ВП для анализа висцеро-соматического взаимодействия в структурах гипоталамуса. Они

обнаружили, что, несмотря на значительно различную длину пути центрального проведения афферентных сигналов при раздражении чревного и седалищного нервов, величина латентных периодов висцеральных и соматических ответов практически одинаковы. В связи с этим высказывается предположение, что висцеральные ответы в гипоталамусе развиваются только в том случае, когда в активность вовлекаются афферентные группы $A\gamma\delta$, соматические же ответы, могут быть вызваны уже возбуждением афферентной группы $A\beta$.

В.С.Райцес [1980], обобщая литературные данные, относительно о функциональной конвергенции и взаимодействии соматических и висцеральных афферентных сигналов осуществляется на нейрональных элементах, расположенных на разных уровнях центральной нервной системы. Наиболее полная соматовисцеральная интеграция проявляется на фронтальных полифункциональных структурах мозга, на нейронах ретикулярной формации и образованиях лимбической системы [Райцес, 1980, с.49].

На сегодняшний день известно, что голодание – комплекс адаптивных реакций организма, направленных на сохранение жизненно-важных компонентов тканей организма и перераспределение его химических ресурсов. Реализация программы адаптации к меняющимся условиям питания, осуществляется с помощью гормонов, которые влияют на функциональную активность эффекторных систем клетки, и в конечном итоге, реализуют метаболические процессы в тканях организма, лишенных необходимых для реализации его нормальной жизнедеятельности пищевых ресурсов. Обычно, в связи с голоданием, обсуждается гормональная регуляция уровня глюкозы в крови, поскольку чувство голода – один из основных симптомов быстро развивающихся гипогликемий. Однако, рассмотрение регуляторных механизмов одной только концентрацией глюкозы – это чрезмерное упрощение ситуации, поскольку, при голодании функционирует крайне сложная совокупность механизмов регуляции всех видов обмена веществ – углеводного, жирового и белкового, а также водного и электролитного [Теппермен Дж. Теппермен Х. 1989].

Следует также отметить, что чувство голода непосредственно отражается на поведении человека и животных, и их взаимодействии с внешней средой, в основе чего, лежит изменение активности гормонов, ответственных за психоэмоциональную сферу. Комплекс адаптивных реакций, в ответ на лишение организма пищевых ресурсов, требует координированной работы широкого спектра гормональных сигнальных систем, через которые, свое регуляторное влияние на клетку, оказывают различные, по химической природе гормоны и нейромедиаторы. Исследование гормонального спектра крови при различных сроках голодания, изучаемого в лаборатории «функциональной цитохимии» Института физиологии им. А.И.Караева, показало, что в 1 сутки голодания происходит резкое снижение содержания инсулина и повышение АКТГ, кортикостерона и глюкагона крови, что приводит к гипогликемии, практически полному истощению резервов гликогена в процессе значительного снижения его запасов в головном мозге и скелетных мышцах (а), а на 2-4 сутки продолжительное снижение содержания инсулина и повышение уровня АКТГ, кортикостерона и гликогена в крови, а также происходит увеличение уровня соматотропного гормона и тироксина, что приводит к стабилизации гликемии, восстановлению резервов гликогена в головном мозге и скелетных мышцах и значительному повышению запасов гликогена в печени (б). На 5 сутки голодания содержание инсулина остается низким, уровни АКТГ, кортикостерона и глюкагона в крови снижаются, а соматотропного гормона и тироксина продолжают повышаться, что приводит

к выраженной гипогликемии и молочно-кислотному ацидозу (в) [Паша-заде, 1993]. Следует отметить, что, начиная с 1974 года в лаборатории «Функциональной цитохимии», созданной по инициативе академика Г.Г.Гасанова, была поставлена задача, изучить состояние нейромедиаторных систем в образовании лимбической системы. Исследования, проведенные на уровне образования пищевой функциональной системы, показали, что среди исследованных отделов мозга, ведущее место занимают сенсомоторная, лимбическая и орбитальная кора как интегративная пусковая система мозга, а также гипоталамические ядра, которые играют важную пусковую роль в регуляции центральных механизмов пищевого поведения.

Многолетние исследования профессора Ф.Б.Аскерова [1991] показали, что сложная роль катехоламинов, пептидов и других медиаторов в гипоталамусе заключается в регуляции адаптивно-компенсаторных реакций нейронных организаций пищевой функциональной системы, функции которых направлены на реализацию центральных механизмов адаптивных реакций организма. Следует отметить наличие самого высокого уровня мотивации и энергозатраты в 1 сутки голодания.

С нашей точки зрения, этот механизм регулируется рецепторной функцией нейрхимических систем латерального и вентромедиального ядер гипоталамуса. Нейрхимическая система латерального ядра участвует в реализации мотивационного (информационного) компонента адаптации, а вентромедиального ядра связана с энергообеспечением, в том числе механизмами подкрепления (Аскеров, 1991).

В настоящее время можно считать доказанным, что высокий уровень энергетического обмена – характерная черта нервной ткани. Установлена тесная взаимосвязь между интенсивностью энергетического обмена и функциональной активностью головного мозга [Balazs et.al., 1970; Sokolov, 1977]. Также известно, что около 70% всей глюкозы, поступающей с пищей, утилизируется этим органом, составляющим всего 2-2,5% массы тела [Ньюсхолм, Старт, 1977]. Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что при голодании обеспечение мозга энергией происходит за счет адаптационно-компенсаторных перестроек в энергетическом обмене, под непосредственным нейрогормональным контролем ядер гипоталамуса. Этот контроль регулируется норадренергической, серотонин-холинергической системами [Стабровский, 1987; Risch et.al., 1981; Sopwith et.al., 1985; Root et.al., 1987] вентромедиального, паравентрикулярного ядер, перивентрикулярной зоной гипоталамуса с активным участием гормонов поджелудочной и щитовидной железы. Эти гормоны, в зависимости от обеспеченности организма метаболитами, через нейронные организации вентромедиальной, паравентрикулярной ядер и перивентрикулярной зоны переднего гипоталамуса с активным участием гормона роста и соматостатина, регулируют уровень питательных веществ в организме. При снижении содержания энергетических субстратов (глюкозы) через моноаминергические системы этих ядер, повышается содержание гормона роста, а при обратном явлении на уровне этих ядер – соматостатин подавляет синтез гормона роста. Одновременно имеются прямые экспериментальные данные [Root et.al., 1987; Sopwith et.al., 1985], которые свидетельствуют о том, что соматостатин внегипоталамического происхождения участвует в нейрхимическом механизме приема пищи. Показано, что соматостатин во всех структурах мозга и внутренних органах, оказывает, преимущественно, ингибирующее воздействие на секреторные процессы. Так, он подавляет секрецию гастрина в желудке [Meyers et.al, 1977]. Указанные сходства

эффектов, наряду с локализацией соматостатин-содержащих нейронов в структурах ЦНС, участвующих в регуляции пищеварения [Mandarino et.al., 1990], позволило предположить, что соматостатин является одним из факторов, обеспечивающих функциональную взаимосвязь центральных и периферических систем контроля пищеварения.

На сегодняшний день известно, что глюкоза является основным пластическим и энергетическим субстратом в нервной ткани [Ames, 2000]. Гипогликемия приводит к гибели нейронов, нарушению функций мозга и развитию постгликемической энцефалопатии, патохимия которой требует изучения [Auer, 1986]. Возможные нарушения обмена в мозге и в организме в целом при неоднократной гипогликемии исследованы недостаточно. Изменения биохимических показателей при введении высоких доз инсулина являются результатом гиперинсулинемии, гипогликемии и активации контринсулярного аппарата [Amiel, 1996; Voelli, Fanelli, 1999; Балаболкин, 2000], что согласуется с нашими ранними исследованиями [Паша-заде, 1993].

В состоянии гипогликемической комы, развивающейся впервые, изменение активности ферментов в головном мозге минимальны, а колебания уровня субстратов напрямую связаны с падением уровня глюкозы в крови [Телушкин, Ноздрачев, 1999]. Совершенно иной характер носят изменения у крыс, многократно перенесших гипогликемические состояния. В этом случае в головном мозге развивается комплекс патологических изменений, включающих в себя уменьшение активности НАДФ-зависимых дегидрогеназ, инициация процессов перекисного окисления липидов и протеиназ, нарушение обмена пуриновых нуклеотидов и медиаторных аминокислот. Комплекс выявленных изменений связан с неоднократно перенесенной гипогликемией и является существенным элементом патогенеза постгликемической энцефалопатии [Телушкин, Ноздрачев, Потапов, 2008]. На основании проведенных многолетних исследований профессор Ф.Б.Аскеров приходит к такому заключению, что в различных сроках пищевой и питьевой депривации функций медиаторной системы специфических ядер гипоталамуса, при пищевой ЛЯ, ВМЯ, ПВЯ и питьевой ЛЯ, СОЯ И ЛПО являются ответственные за восприятие сенсорной информации о раннем дефиците пищи и воды из соматовисцеральной системы и коррекции уровня гомеостаза, поведении животных и механизмов формирования временных связей между подкорковыми и корковыми образованиями мозга. С целью объединения функций пищевой и питьевой функциональной системы для формирования доминантного состояния в мотивационных центрах мозга. Выявлены особенности белковой пластичности субклеточных структур гипоталамуса и его отдельных ядер (ЛЯ, ЛПО, ПВЯ, ВМЯ и МО) при пищевой и питьевой мотивации. Внутриклеточная белковая пластичность в ранний период депривации направлена на обеспечение синаптической и структурной пластичности, а в поздние – на удовлетворение энергетической потребности нейрона [Аскеров, 1991].

Медиаторная система также способствует активации генетического аппарата и белковой пластичности ядерного аппарата нейронов и глиальных клеток, функция которых направлена на формирование «структурного следа адаптации». Медиаторная система и структурный след адаптивных механизмов ЛЯ и ЛПО гипоталамуса направлены на формирование функциональной системы мотивации пищевого и питьевого поведения, а ВМЯ, ПВЯ и СОЯ – на обеспечение функций гормональных подкрепляющих систем мозга в организме с целью последовательной мобилизации энергетических субстратов с вовлечением гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, гипоталамо-поджелудочной,

гипоталамо-тироидной системы в механизме обеспечения адаптивно-компенсаторных возможностей организма. Функция медиаторной и гормональной системы мозга направлена на перевод работы нейронов на низкий энергетический режим и диапазон низких частот, т.е. адаптации. В теоретическом плане – нами впервые выдвинуто новое научное положение о том, что адаптационно-компенсаторные реакции в ЦНС протекают в два этапа:

1. Установление информационного равновесия в нейродинамике между висцеросоматической системой гипоталамуса и нейротрофикой эндокринных желез организма в среде, обеспечивающей мобилизацию гормонального фонда организма, лежащего в основе механизмов неспецифической адаптации. Для формирования этого этапа необходимо 5-7 суток;
2. После истощения функциональных возможностей нейрохимических систем мозга дальнейшее обеспечение адаптивных функций нейрона осуществляется за счет внутриклеточных анаболических и катаболических ферментных систем, гарантирующих энергетическую и пластическую потребность нейрона. Для осуществления этого этапа необходимо 28-30 суток.

Реализация этих этапов зависит от морфофункциональных особенностей филогенетического развития ядер гипоталамуса и степени их вовлеченности в регуляторные процессы популяции нейронов мотивационной функциональной системы [Аскеров, 1991].

Академик А.И.Караев [1957], в своей классической монографии отмечает, что интерорецептивные импульсы, исходящие из внутренней среды организма, объединяются с экстерорецепторными импульсами в центральной нервной системе, в коре головного мозга, а их «удачное разрешение» по выражению Быкова, «определяет судьбу реакций организма в среде».

Объединение экстерорецептивных и интерорецептивных импульсов в единую стимуляцию в коре больших полушарий имеет исключительное значение также и для внутренних процессов организма. Доказано, что регуляция среды организма, его внутреннего хозяйства, обеспечивается рефлекторно-совместной деятельностью экстеро- и интерорецептивных анализаторных приборов. Далее академик А.И.Караев отмечает, что состояние основного жизненного процесса – обмена веществ определяет течение самого рефлекса. Центральная нервная система регулирует обменные процессы, в то же время продукты обмена веществ, влияют на эту систему. Участие различных интерорецепторов в нервной и нервно-гуморальной регуляции обмена веществ в животном организме, является доказательством кортикальной регуляции интимных обменных процессов, лежащих в основе жизни.

Следует отметить, что за 30 лет исследований в нашей лаборатории, были изучены морфохимические показатели, на уровне отдельных ядер гипоталамуса, а также послойно, на уровне нейронов и глиальных клеток коры головного мозга при различных уровнях пищевой и питьевой мотивации. В качестве показателей, нами было изучено содержание ацетилхолинэстеразы, моноаминоксидазы, моноаминов, содержание белка в нейронах и глиальных клетках и субклеточных фракциях изучаемых отделов мозга. Также были изучены активность пептид-гидролаз и содержание кортикостероидов. Воодушевленные идеей академика А.И.Караева об интерорецептивных обменных рефлексах, мы в последние 10 лет начали развивать новое научно-исследовательское направление. Хочу отметить важную роль в дальнейшем развитии научных направлений выдвинутой нами научной

концепции о формировании в ЦНС «структурного следа адаптации» на воздействие любого экстремального фактора. Для проверки правильности этих идей на разных моделях мы проверяли условно-рефлекторную деятельность животных. В качестве модели условного рефлекса мы в своих исследованиях выбрали условный рефлекс пассивного и активного избегания. При налаживании этих методов исследований хочу отметить заслугу доцента Гюндуза Джалил оглы Мовсумова. Одновременно с изучением морфологических, биохимических и цитохимических исследований на моделях общего, белкового голодания и безвитаминозного питания изучали условно-рефлекторную деятельность животных. Мы начали вести исследования роли водорастворимых и структурных белков в механизме формирования мотивационно-условно-рефлекторных реакций организма. Известно, что мотивация и условные рефлексы представляют собой формировавшиеся в ходе эволюции процессы, обеспечивающие защитные реакции организма и проявляющиеся в виде комплексного механизма самосохранения. Этот механизм направлен на формирование адекватного поведения животных в экстремальных ситуациях.

В экспериментах на крысах было показано, что после голодания в течение 1,3,5,7 суток содержание водорастворимых белков в ядерной фракции повышается, в митохондриальных и цитозольных фракциях снижается, а содержание структурных белков (1-3 сутки) повышается, а затем после 5-7 суток голода понижается. В то же время увеличивается время предпочтения темноты во время обучения, пассивное избегание и усиление его следов памяти, но ухудшается формирование активного избегания до полного прекращения. 30-дневный белковый голод у 3-6 месячных животных, увеличивает содержание водорастворимых белков, но снижает содержание структурных белков. У годовалых животных содержание структурных цитоплазматических белков снижается, а ядерных белков сохраняется на уровне контроля. У годовалых животных, различий в поведении с контролем не наблюдалось. Предполагается, что в ранние сроки голодания за счет внутриклеточных механизмов обновления в нейронах гипоталамуса и в III слое сенсомоторной коры происходит проявление структурного следа адаптации, а в последние сроки голода наблюдается его стирание [Аскеров, Мовсумов, Алиев, 2005]. Мы считаем, что системный структурный след адаптивных реакций появляется во всех органах организма. Структурный след адаптации, на характер питания, раньше всех органов формируется в центральной нервной системе – в сенсомоторной коре и соответствующих ядрах гипоталамуса, особенно в нейросекреторных клетках гипоталамуса, а продолжительность сохранения его зависит от силы действующего экстремального фактора, и если этот фактор адекватен, то структурный след адаптации формируется, если же этот фактор продолжителен, то он стирается при активном участии протеолитических ферментов. Правильность выдвинутых нами идей более четко проявляется сопоставлением результатов исследований на моделях условного рефлекса пассивного и активного избегания у животных с различными сроками голодания. У обученных животных рефлексов УРПИ не отличаются от контрольных, но голодание до 3 суток приводит к усилению поведенческих показателей, которые являются показателем выработанности рефлекса. При дальнейшем углублении голода, начиная с 4 суток, не смотря на нахождение животных в светлом и безопасном отсеке камеры, в поведении подопытных животных (крыс) отмечается резкое снижение количества поведенческих показателей. Однако, в литературе имеются данные о том, что в пищедобывательном условном рефлексе, у голодных животных, с увеличением срока голода, увеличивается количество побегов в

сторону кормушки [Григорьев, Сергеевич, 2002]. На основании этих данных можно предположить, что нахождение подопытных животных в светлом и безопасном отсеке камеры на 5-7 сутки — это не просто воспроизведение рефлекса, а нечто другое. Это поведение, не смотря на 7 сутки, нельзя также назвать следствием истощения и нехватки сил для каких-либо двигательных актов. Более того, такую же картину мы наблюдаем и во второй части наших экспериментов, где животных обучали рефлексу УРАИ, а затем подвергли голоду. Здесь в поведении подопытных животных также 3 сутки наблюдается повышение количества поведенческих показателей, затем, начиная с 4 суток голода происходило снижение количества всех поведенческих актов [Мовсумов, 2003]. Автор далее отмечает, что, начиная с 4 суток голодания подопытные животные на предъявление условного стимула, не совершали прыжка на спасательную платформу. При этом животные стояли, опираясь на спасательную платформу и совершали прыжок после нескольких ударов тока. Как видно и в этом случае автор наблюдал тот же вышеописанный эффект: как и с моделями рефлекса УРПИ. Как видно в ранние сроки голодания реакция самосохранения животных определяется приобретенными компонентами, но начиная с 4 суток голода, определяется врожденными компонентами в виде рефлекса экономии сил [Мовсумов, Аскеров, 2003]. Эти данные свидетельствуют о том, что при длительном действии экспериментальных факторов, организм переходит на самый низкий энергетический и частотный режим работы на уровне соматической клеточной системы организма. На сегодняшний день известно, что соматический уровень чувствительности регуляции условно-рефлекторной деятельности является самым древним [Шеперд, 1987]. Следует отметить, что есть немаловажный факт о том, что соматическая часть организма примерно охватывает около 55% тела организма. По информативности о состоянии внутренней и внешней сферы организма, после нервной системы соматическая информация занимает второе место [Шеперд, 1987].

Благодаря работам И.П.Павлова [1952], затем академика К.М.Быкова [1947] и их многочисленных учеников [Черниговский, 1949; Курцин, 1952] было с достоверностью показано, что и внутренние органы являются источниками сигнализации организма, что кора больших полушарий головного мозга получает сигналы и от интерорецепторов, и что существуют различные интерорецептивные поля с которых можно выработать условные рефлексы на деятельность любых систем, в том числе и на скелетную мускулатуру [Караев, 1957, с.7].

Идея академика А.И.Караева об интерорецептивных обменных рефлексах, фактически назревала в основе его первой диссертационной работы «Значение углеводов для электрогенности мышц». Академик А.И.Караев выдвигает положение о зависимости электрических процессов скелетных мышц от состояния углеводного обмена и, в частности, гликемии крови. В 1940 г. в возрасте 30 лет А.И.Караев заканчивает экспериментальную часть и блестяще защищает докторскую диссертацию на весьма сложную, спорную и актуальную тему: «К теории биоэлектрических явлений». Эта работа являлась логическим продолжением его первой диссертации.

На основании тщательно продуманных и проведенных экспериментов, А.И.Караев выступил с критикой концепций зарубежных ученых о генезе потенциалов в живых организмах. В качестве доказательства, он выдвинул свою оригинальную теорию. А.И.Караевым была показана зависимость потенциалов мышечной и нервной ткани от характера обменных процессов, в частности, от углеводного обмена, доказав этим

несостоятельность физико-химической теории Ю.Бернштейна о генезе биоэлектрических процессов [Агаев, Тагиев, Асланова, 1999]. Оригинальность идеи А.И.Караева заключалась в том, что он впервые выдвинул мысль о рефлекторной природе интерорецептивных обменных процессов; по существу, они – трофические рефлексы, но понимая последнее шире, он считает, интерорецептивные обменные рефлексы особой формой трофических рефлексов. Обширные и многочисленные зоны этих рефлексов находятся во внутренних органах, в их слизистых серозных оболочках, мышечных слоях, на стенках кровеносных сосудов, в тканях паренхиматозных органов. Интерорецепторы являются выходными воротами для тех разнообразных раздражений, которые возникают во внутренних органах, в связи с их деятельностью. Это давление, создаваемое растяжением полостных органов пищей, собственными секретами, или различными жидкостями. Это – химические вещества, попадающие в органы пищеварения в составе пищи (глюкоза и др.) и проникающие в жидкости организма через слизистые оболочки. Это продукты жизнедеятельности эндокринных органов (адреналин, инсулин и др.), в которых заложены интерорецепторы; это – промежуточные и конечные продукты обменных процессов (СО₂, мочевины и др.), возникающие во внутренних органах и приходящие в соприкосновение с интерорецепторами. А.И.Караев [1957] считает, что естественными физиологическими раздражителями интерорецепторов (хеморецепторов) являются именно различные продукты тех обменных процессов, в регуляции которых участвуют эти интерорецепторы. Здесь можно допустить о возможности некоторых способностей интерорецепторов в дифференцировке различных химических раздражителей, постоянно возникающие и исчезающие в омывающей жидкой среде интерорецептора, в которой они функционируют.

Интерорецепторы оказались основными полями, зонами, периферическими воспринимающими аппаратами обменных рефлексов, берущих начало с внутренних органов. Именно они сигнализируют в центральную нервную систему, в ее высший отдел – кору головного мозга о состоянии межучасточного обмена и о сдвигах во внутренней среде организма, вызванных ходом, интенсивностью, характером и типом межучасточного обмена. Далее, академик считает, что в этом заключается одна из важнейших физиологических функций интерорецепторов, которыми так богаты внутренние органы высших животных и человека. Гениальность научной идеи А.И.Караева заключается в том, что он в шестидесятые годы высказал идею о существовании условных и безусловных обменных рефлексов на уровне отдельных органов организма (гликемический). Есть необходимость остановиться на ряде литературных данных, подтверждающих научные концепции о работах его учеников, которые на сегодняшний день продолжают развивать эти научные направления. В настоящее время не вызывает сомнений то, что клетки способны реагировать не только на взаимодействие молекул биологически активных веществ, но и на механические возмущения со стороны окружающей среды. Особенно следует выделить клеточные элементы стенок кровеносных сосудов и крови, которые подвергаются постоянному механическому воздействию со стороны сил давления крови и смещающихся слоев плазмы. Указанные механические воздействия приводят к деформации клеток крови и сосудистой стенки. Воздействие сил давления крови является причиной деформации растяжения или сжатия цитоплазматических мембран клеток, так называемая stretch-деформация. В результате воздействия сил со стороны смещающихся слоев плазмы крови имеет место сдвиговая деформация клеток [Глушкови др., 2005]. Сдвиговая деформация контролирует тонус кровеносных сосудов, процессы ремоделирования сосудистой стенки.

На сегодняшний день в молекулярной биологии известно то, что все рецепторы – крупные интегральные белки, «пронизывающие мембраны». Все они гликопротеины, углеводные цепи которых, составляют значительную часть молекулы и локализуются на внешней стороне мембраны. Интересно отметить, что размер рецептора не коррелирует с величиной лиганда. Немаловажным фактом является и то, что рециклирование мембранных компонентов связано с быстротой распределения между клеточной мембраной и внутриклеточным содержимым белков, обеспечивающих транспорт сахаров [Wheeler et.al., 1982; Lienhart et.al., 1982].

Оказалось, что выделенный из эритроцитов глюкозный переносчик – белок с молекулярной массой 45кДа – иммунологически идентичен с транспортным белком адипоцитов и других клеток крыс, что дает возможность определять количество транспортных белков в плазмалемме и других компартиментах клеток.

Было установлено, что под влиянием инсулина количество этих белков увеличивается в плазмалемме и соответственно снижается во фракции микросом. При удалении инсулина из среды инкубации наблюдается обратный процесс. Инсулин, или иной стимулятор транспорта сахаров неизвестным пока путем индуцирует их выстраивание в плазматическую мембрану.

Согласно современным представлениям, передача сигналов в клетки с помощью внеклеточных стимулов и экзогенных биологически активных веществ, осуществляется благодаря специфическому взаимодействию этих стимулов с определенным рецептором на клеточной мембране. Кроме того, эти вещества способны влиять на состав мембранных компонентов, структуру клеточного цитоскелета, а также на активность ферментных систем как мембранно-связанных, так и находящихся в цитоплазме.

Каплан Е.Я., Цыренжанова О.Д., Шантанова Л.Н. [1990] считают, что в настоящее время выделяют две основные системы передачи сигналов от рецепторов к исполнительным системам клетки. Как известно, рецепторы одного типа (А) связаны с локализованным в мембране ферментом аденилатциклазой, превращающей АТФ в ц-АМФ, которая активирует ферментные системы углеводного и липидного обмена, что приводит к накоплению макроэргических соединений и интенсификации энергетического обмена. Рецепторы второго типа (В) взаимодействуют с другим мембранно-связанным ферментом – фосфолипазой С, которая образует из фосфатидилинозилфосфата (ФИФ) диацилглицерол (ДАГ), являющийся активатором протеинкиназы С. Этот фермент способен активировать систему биосинтеза белка вследствие фосфорилирования гистонов и некоторых других белков генетического аппарата клетки, приводя, в результате к интенсификации пластических процессов и индукции ряда ферментов, в частности, ферментов системы ксенобиотиков. Наряду с указанными путями, адаптогенный фактор способен непосредственно воздействовать на биомембраны влияя на их структурное состояние, взаимодействие основных компонентов мембраны – белков и липидов, повышая стабильность мембран, изменяя их селективную проницаемость и активность связанных с ними ферментов. Известно, что адаптогенный фактор непосредственно активирует различные внутриклеточные системы, например, систему метаболизма ксенобиотиков, а также наполняя эндогенный фонд антиокислительной системы, поскольку многие адаптогены являются редокс-активными соединениями и обладают антиокислительными свойствами.

В настоящее время широкое использование для количественной характеристики внутриклеточного редокс-состояния получил такой параметр, как восстановительный потенциал глутатиона или редокс-потенциал глутатиона. По мнению ряда исследователей, глутатион является основным восстановителем клеток [Jones, 2002], что позволяет рассматривать редокс-состояние как функцию, зависящую от концентрации окисленного и восстановленного глутатиона.

В поддержании клеточного редокс-гомеостаза, также принимают участие мембранные системы молекулярного транспорта. В настоящее время в клетках обнаружены два типа транспортеров глутатиона: каналикулярный и синусоидальный. Синусоидальный транспортер переносит глутатион преимущественно наружу, в результате чего в условиях клеточной культуры наблюдается выход транспортера GSH из клеток наружу. Активность синусоидального транспортера регулируется тиолами. В гепатоцитах, дитиотрентол увеличивает скорость выхода глутатиона наружу клетки в 5 раз. Показано, что в условиях окислительного стресса, в мозге астроциты выбрасывают наружу значительное количество GSH и GSSG [Мартинович, Черенкевич, 2008].

Наряду с этим показано, что в клетках млекопитающих глутатион, способен переноситься внутрь клетки благодаря экспрессируемому в них каналикулярному транспортеру глутатиона [Garcia-Ruize et.al., 1992]. В некоторых типах клеток транспорт глутатиона в клетки зависит от внеклеточной концентрации Na^+ [Hagen et.al., 1988].

Данный эффект обусловлен присутствием в тканях Na^+ зависимого переносчика GSH [Kannan et.al., 2004]. Следует отметить, что молекулярная структура переносчиков глутатиона до сих пор не установлена. В организме аскорбиновая кислота присутствует в виде аскорбат-аниона (АК) и дигидроаскорбата (ДАК). В настоящее время предложены 2 механизма переноса аскорбиновой кислоты, которая транспортируется в клетку транспортерами глюкозы GLUT1, GLUT3, GLUT4 [Rumsey et.al., 1997]. В клетках млекопитающих электроны, высвобождаемые при гидролизе жиров и углеводов, транспортируются в дыхательную цепь митохондрий с помощью НАДН. НАДФН служит донором электронов для дыхательной цепи, и, следовательно, участвует в энергетическом обмене. Для активного протекания процессов катаболизма в цитоплазме и митохондриальном матриксе клетки, необходимо поддерживать высокое отношение концентрации НАД^+ к концентрации НАДН. Повышение концентрации НАДН при недостатке кислорода может привести к переключению аэробного гликолиза на анаэробный. Повышение концентрации НАДН является необходимым для переключения клеточного метаболизма с процессов гликолиза на процессы глюконеогенеза. Отсюда, можно заключить, что НАДН и НАДФН участвуют в регуляции процессов метаболизма в клетках, а при повышении концентрации восстановленных пиридиннуклеотидов активируются анаболические процессы, тогда как при повышении концентрации их окисленных форм – катаболические процессы. Таким образом, НАДН и НАДФН являются участниками метаболических процессов, регулирующих редокс состояние. Следовательно, процессы переноса электронов НАДН и НАДФН к внутриклеточным глутатиону, витамину С или молекулярному кислороду следует рассматривать как механизм регуляции метаболизма наряду с механизмом энергетического сопряжения. Следует также отметить, что редокс-состояние клетки зависит от концентрации молекулярного кислорода. Гипоксия в результате активации фактора HIF (hypoxia induced factor) приводит к изменению экспрессии ряда белков к клетке [Semenza, 2000]. Показано, что активация HIF происходит

с участием АФК [Chandel et.al., 1998]. Таким образом, можно утверждать, что клеточное редокс-состояние зависит от концентрации кислорода и от концентрации окисляемых им субстратов метаболических процессов.

Анализ литературных данных на современном этапе науки относительно сдвиговой деформации мембран является регуляторным стимулом, запускающим внутриклеточные сигнальные системы со структурными молекулами. Взаимоотношения рецепторного аппарата плазматической мембраны углеводами, белками и липидными компонентами свидетельствуют о том, что эти компоненты плазматической мембраны лежат в основе внутриклеточных гомеостатических систем клеток, запуска системы ксенобиотиков, антиокислительной системы защиты клеток и, наконец, редокс-гомеостаз клеток составляет основу окислительно-восстановительного потенциала клеток.

Конечно, в 60-е гг. редокс-гомеостаз клеток и молекулярные механизмы его регуляции не были изучены до такой степени. Но, несмотря на это, академик А.И.Караев, думал о возможности существования вышеуказанных внутриклеточных гомеостатических систем организма. Доказательством этого явления является эксперимент, проводимый под его руководством – интерорецептивные обменные рефлексы в различных тканях и органах организма.

Научная основа учения о нервной регуляции обмена веществ была сформирована в классических исследованиях И.П.Павлова, и посвящена изучению физиологии органов пищеварения и трофических влияний нервной системы на ткани организма. Эти работы окончательно показали, что функции органов, участвующих в отдельных звеньях обмена веществ, находятся под регулирующим влиянием центральной нервной системы.

Академик А.И.Караев считает, что необходимо также изучить и рецепторы, раздражение которых обуславливает сложнорефлекторную регуляцию обмена. Значение изучения рецепторов в рефлекторных актах, подчеркивалось и И.П.Павловым, который придавал большое значение этим специфическим воспринимающим элементам рефлекторных дуг, рассматривая их как единственное место превращения внешнего раздражения в процессы нервного возбуждения.

Академик А.И.Караев, начиная с 1950 г., в целом ряде работ, совместно с сотрудниками, исследовал влияние раздражения различных интерорецепторов на различные звенья обмена веществ – углеводного, белкового обмена и ферментативной активности крови, обмена холестерина, минерального и тканевого дыхания, на интерорецептивные обменные рефлексы. Влияние коры больших полушарий головного мозга на интерорецептивные обменные рефлексы, роль эндокринных желез в интерорецептивных рефлексах на обмен веществ и изучение ряда других вопросов дало возможность иметь представление о механизмах саморегуляции обмена веществ, в животном организме и это ему удалось. Правильность выдвинутых научных концепций подтверждается нашими последними работами, проводимыми в нашей лаборатории у стрессустойчивых и стресснеустойчивых животных.

Эти исследования показывают, что существует межполушарное различие в содержании белка стрессустойчивых и стресснеустойчивых животных, а за стресс-реакцией организма более ответственно правое полушарие коры головного мозга. Высокое содержание белка в правом и левом полушарии, в гипоталамусе и печени стрессустойчивых животных показывает, что при действии стресс-фактора адаптивные механизмы лучше представлены у стрессустойчивых по сравнению со стресснеустойчивыми животными.

Анализ поведенческих показателей на фоне месячного безбелкового питания показывает, что поведение пассивного избегания регулируется приобретенными компонентами условного рефлекса, т.е. у стресснеустойчивых крыс на этом фоне уровень реагирования на стресс-фактор выявляет значительный потенциал механизмов самосохранения. На основании вышеизложенного делается вывод о том, что в зависимости от функционального состояния животных и от влияния различных внешних и внутренних экстремальных факторов на уровне ЦНС с целью регуляции адаптивного поведения формируется «структурный след адаптации» как основа программы нейрогуморальной регуляции организма [Ибрагимова, 2008; Аскеров и др., 2010].

М.В. Угрюмов [2009] считает, что основными условиями поддержания жизнеспособности организма является его функциональная интеграция и постоянство внутренней среды (гомеостаза), не смотря на изменения внешней среды, что обеспечивается нейроэндокринной системой регуляции. У млекопитающих эта сложная, высоко-иерархичная система включает пять структурно-функциональных уровней – периферические органы мишени, эндокринные железы, гипофиз, гипоталамус, центральные отделы регуляции гипоталамических функций, получающие информацию от интеро- и экстерорецепторов. Эти уровни взаимодействуют между собой по принципу прямых и обратных связей, в основе которых лежат эндокринные и в меньшей степени нервно-проводниковые влияния [Vinsent, Simmonet, 1981; Угрюмов, 1999]. Ключевым организующим звеном нейроэндокринной системы является гипоталамус, обеспечивающий прямую эндокринную регуляцию функций аденогипофиза, а через него и периферических эндокринных желез, а также прямую эндокринную регуляцию функций некоторых периферических органов-мишеней. В свою очередь функции гипоталамуса регулируются гормонами эндокринных желез, аденогипофиза и нейрогормонами самих нейронов гипоталамуса, по принципу соответственно длинных, коротких и ультракоротких обратных связей (Jackson, Mueller, 1982, Угрюмов, 1999). Следует отметить, что в механизме эндокринной регуляции участвуют два отдела мозга, причем оба локализованных в гипоталамусе. Первый представлен так называемой «крупноклеточной» системой переднего гипоталамуса. Она образована скоплениями относительно больших по размеру нейронов, секретирующих вазопрессин и окситоцин в задней доле гипофиза в общую систему циркуляции и обеспечивающую эндокринную регуляцию ряда периферических органов – мишеней [Угрюмов, 1999]. Второй эндокринный отдел мозга представлен «межклеточной» системой. Она образована относительно небольшими по размеру нейронами, секретирующими в портальную систему циркуляции рилизинг и ингибитинг-нейрогормоны, обеспечивающие эндокринную регуляцию секреции гормонов аденогипофиза [Jackson, Mueller, 1982; Угрюмов, 1999]. В этом случае эндокринное влияние мозга распространяется только на аденогипофиз, поскольку физиологически активная концентрация рилизинг и ингибитинг нейрогормонов поддерживается лишь в пределах портальной системы циркуляции, связывающей гипоталамус с аденогипофизом [Eskay et al., 1977]. После прохождения нейрогормонов из портальной в общую систему циркуляции происходит их многократное разведение в большом объеме периферической крови до практически нулевой концентрации. При такой концентрации они уже не способны влиять на периферические органы-мишени, даже при наличии у них соответствующих [Jackson, Mueller, 1982]. В большинстве остальных отделов мозга ФАВ не поступают в кровеносные сосуды, поскольку не способны преодолевать

гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [Sanders et.al., 2000]. В этом случае ФАВ, синтезирующиеся нейронами, оказывают аутокринное или паракринное влияние на нейроны-мишени в области синапсов или по всей их поверхности, действуя соответственно в качестве нейротрансмиттеров или нейромодуляторов [Agnati et.al., 2007].

Изучая интерорецептивные рефлексы, В.Н.Черниговский [1943] наблюдал феномен «адаптации». Это явление заключается в том, что при длительном постоянном воздействии на интерорецепторы, сначала возникает рефлекторная реакция (подъем кровяного давления, усиление дыхания, сокращение скелетной и гладкой мускулатуры), которая в последующем постепенно исчезает, не смотря на продолжающуюся стимуляцию. Им было выдвинуто представление о «реактивном» торможении, как особом виде центрального торможения, развивающемся в результате длительной «бомбардировки» центральных нейронов импульсами в периферии. Это торможение и лежит в основе феномена «адаптации».

В работе И.С.Базановой, О.С.Меркуловой и В.Н.Черниговского [1965] было показано, что адаптация свойственна не только интерорецептивам, но и соматическим рефлекторным дугам, т.е. она характеризует деятельность всей ЦНС. В этой работе было также продемонстрировано, что частота раздражающих стимулов имеет важное значение для скорости развития и глубины этого торможения. Как указывает В.Н.Черниговский [1965], еще в 60-х годах XIX столетия И.М.Сеченов [1868] наблюдал адаптацию в соматических рефлекторных дугах, хотя он и не назвал эти явления адаптацией.

В литературе имеется интересное сообщение о гипоталамических рецепторах «обуславливающих голод и жажду» [Anderson, 1972], и центральных терморекцепторах и терморегуляторах [Hellon, 1972]. Природа этих центральных рецепторных структур в настоящее время общеизвестна, и они непосредственно связаны с внутренней средой организма, и они послужили основанием для отнесения их к классу «энтерорецепторов». В настоящее время, не подлежит сомнению в поддержании гомеостаза организма, которая надежно обеспечивается информацией не только с периферических, но и с центральных интерорецепторов, адаптированных к восприятию изменений окружающей среды [Лебедева, 1976]. Академик А.И.Караев [1957] не случайно отмечает то, что интерорецептивный обменный рефлекс, по своему характеру должен быть отнесен к весьма сложным явлениям. Это сравнительно длительно протекающие реакции происходят с вовлечением большого количества механизмов и оставляют существенные сдвиги в биохимизме организма. Оно является активной реакцией организма на биохимические изменения, наступающие вследствие вмешательства интерорецепторов с вовлечением органов, принимающих участие в углеводном обмене (особенно эндокринных). Биохимические сдвиги в крови и в тканях, вызванные интерорецептивными стимуляциями, является раздражителем для остальных интерорецепторов. Так, возьмем содержание сахара в крови. Нам хорошо известно, что увеличение содержания сахара в крови вызывает его уменьшение, а уменьшение – наоборот, увеличение. До сих пор это явление объясняется реакцией клодбернардовского сахарного центра. Сейчас мы должны дополнить механизм этого явления участием интерорецепторов. Интерорецепторы, раздражаясь биохимическими сдвигами, вызванными интерорецептивной стимуляцией, вызывают обратные биохимические сдвиги в организме. Это весьма интересный факт показывает, с одной стороны, способность интерорецепторов дифференцировать химические раздражители по их концентрации, а с другой – сближает периферические

воспринимающие приборы центром по характеру их деятельности. В этом отношении особенно существенное значение имеют интерорецепторы эндокринных желез. Эти данные свидетельствуют о том, что академик А.И.Караевеще в 60-е годы, благодаря своей дальновидности, предсказал существование этих механизмов, роль интерорецепторов эндокринных желез, что в дальнейшем подтвердилось в наших экспериментах (Пашазаде, 1993; Аскеров и др. 2000), где авторы выявили роль гипоталамических ядер и эндокринных желез в регуляции глюкогомеостаза в организме. Правильность выдвинутых идей подтвердилась и литературными данными М.В.Угрюмова [2009], также, не были известны механизмы клетки, и то, как они реагируют на воздействие молекул биологически активных веществ и механические возмущения со стороны окружающей среды, которые запускают механизм сдвиговой деформации клеток (shear stress), что способствует функциональной активности клеток [Глушков, 2005]. Это очень хорошо согласуется с мнением академика А.И.Караева о том, что интерорецепторы раздражаясь биохимическими сдвигами, вызванными интерорецепторной стимуляцией, вызывают обратные биохимические сдвиги в организме. В основе всех этих экспериментов лежала именно сдвиговая деформация рецепторов отдельных органов, вызванная внешними и внутренними факторами среды физиологического и химического характера. И в этом видна дальновидность академика А.И.Караева, что физиологическое значение интерорецепторов в естественных условиях существования организма, заключается в том, что характер сигнализации центральной нервной системы тесно связан с характером происходящих во внутренней среде организма – биохимическими явлениями. Эта сигнализация в сочетании с сигнализацией, идущей от экстерорецепторов, определяет общую обменную реакцию организма в виде различных биохимических сдвигов [Караев, 1957].

А.И.Караев [1957] далее отмечает, что адаптация рецепторов внутренних органов, дающих рефлекс на обмен веществ, происходит значительно медленнее, чем адаптация интерорецепторов, вызывающих другие вегетативные сдвиги (в кровяном давлении, дыхании и т.д.). Физиологические особенности интерорецепторов, вызывающих рефлекторные изменения биохимических процессов, возникает вопрос – те же ли интерорецепторы, которые влияют на работу органов кровообращения и дыхания, или это самостоятельные нервные приборы, обслуживающие обмен веществ. Автор склонен считать их «специализированными» интерорецепторами, принимающими в процессе развития особую чувствительность к обменным процессам, их продуктам и призванным участвовать в регуляции обмена веществ.

В дальнейшем было доказано, что отличительными физиологическими особенностями этих интерорецепторов является тот факт, что раздражение соответствующих интерорецепторов вызывая довольно ощутимые сдвиги в обмене веществ, не влияло на кровяное давление и дыхание. Автор считает возможным то, что одни и те же интерорецепторы дают рефлексы на различные функции организма и это связано с деятельностью соответствующих центров. Однако, это положение является бесспорным, а именно то, что сдвиги в обмене веществ вызванные интерорецептивной стимуляцией, связаны с другими вегетативными реакциями (изменение кровяного давления, дыхания, голод, жажда и насыщение и т.д.). Возможно, они обуславливают друг друга.

Для интерорецептивных обменных рефлексов оказались существенными исходные состояния организма, тонус обмена веществ и обменная реактивность, определяемые состоянием центральной нервной системы. На основании большого количества опытов

авторы показали, что разрушение или раздражение различных отделов центральной нервной системы изменяет величину и характер интерорецептивных обменных рефлексов в зависимости от функциональной значимости и степени участия этих отделов в осуществлении изучаемых рефлексов. [А.И.Караев, 1957].

Исследования академика А.И.Караева и его сотрудников показали, что интерорецептивные обменные рефлексы относятся к самым стойким реакциям организма. Они сохраняются при самых сложных вмешательствах в центральную нервную систему (децеребрация, разрушение таламуса и гипоталамуса, высокая перерезка и разрушение спинного мозга, десимпатизация, перерезка вагосимпатических стволов, полное разрушение центральной нервной системы и т.д.). Такая живучесть интерорецептивных обменных рефлексов показывает их громадную биологическую значимость для живого организма.

Предварительное изучение механизма интерорецептивных обменных процессов показало, что они осуществляются как по несимпатическим, так и по симпатическим афферентным путям. Они, по всей вероятности, могут осуществляться по принципу собственных рефлексов вегетативной нервной системы по коротким и длинным интрамуральным и межорганным путям, а в определенных условиях, возможно, в порядке аксон-рефлекса (Караев, 1957). Правильность выдвинутых академиком А.И.Караевым идеи о роли вегетативных ганглиев обменных рефлексах подтвердилась в обстоятельных и многолетних исследованиях, проводимых академиком И.А.Булыгиным, и написанной им монография «Рецепторная функция симпатических ганглиев» [1974]. В представленной монографии экспериментальный материал позволяет оценить функциональное значение ганглионарной рецепции. Она, прежде всего, заключается в том, что информирует ЦНС о происходящих в вегетативных ганглиях функционально-химических сдвигах, наблюдаемых при их возбуждении центральными и периферическими импульсами. Эта информация дает возможность ЦНС производить автоматическую регуляцию (усиление и ослабление) функций ганглия, в частности, регуляцию перехода возбуждения с преганглионаров на постганглионары в центробежном пути и с афферентных на эффекторные нейроны периферического рефлекса. Автоматическая регуляция осуществляется при помощи установленного авторами кольцевого механизма связи вегетативного ганглия с ЦНС. При этом, когда указанный кольцевой механизм пускается в ход периферическим (интерорецептивным) раздражением, афферентные системы ганглия (центральная часть кольцевого механизма), выполняющие роль прямой связи, в тех же случаях, когда он возбуждается центробежными импульсами с преганглионаров – роль обратной связи. Кроме того, ганглионарные рецепторы играют важную роль в осуществлении цепных реакций организма. Авторами описаны два типа таких реакций. Первый тип обусловлен раздражением интерорецепторов, вызывающим истинный периферический рефлекс, замыкающийся в вегетативных ганглиях (первый этаж цепной реакции). Выделяющиеся при нем в ганглии медиаторы не только возбуждают афферентные нейроны, но и раздражают ганглионарные рецепторы как местного, так и спинального происхождения, порождают потоки афферентных импульсов, дающих начало новому звену (второму этажу) цепной реакции, замыкающемуся в ЦНС и выражающемуся в эффектах органов вегетативной и анимальных сфер.

Таким образом, два этажа этого типа цепной реакции функционально объединяются при помощи медиаторов, выделяющихся в ганглиях при возбуждении периферических

(вегетативных) афферентных нейронов и действующих на его чувствительные окончания, дающие начало второму звену цепной реакции. Эти два этажа реакции могут быть разъединены действием на ганглии ганглиоблокаторов (Н-холинолитиков) и анестетиков, выключающих функцию ганглионарных рецепторов. Эти и другие подобного рода факты явились основанием для заключения того, что периферические рефлексы – это не самостоятельные автономные механизмы, а лишь начальные элементы более сложных цепных реакций организма и что в основе такого рода двухэтажных цепных интерорецептивных реакций лежат синаптические прерывающиеся в вегетативных ганглиях афферентные пути: симпато-симпатические и симпато-соматические [Булыгин, 1964].

Второй тип цепных реакций, в которых важную роль играют ганглионарные рецепторы, начинается раздражением отдаленных рецептивных полей. В результате первого звена цепных реакций, замыкающегося в ЦНС, вызванные рефлекторным возбуждением преганглионарных эфферентных волокон сдвиги медиаторов в вегетативных ганглиях не только возбуждают постганглионары, но и раздражают ганглионарные рецепторы, давая начало новому звену цепной реакции, также замыкающемуся в ЦНС и завершающемуся эффектами органов вегетативной и анимальной сфер.

Таким образом, роль ганглионарных рецепторов разнообразна. Если учесть, что интрамуральных и экстрамуральных вегетативных ганглиев в организме довольно много и, что все они снабжены чувствительными окончаниями, контролирующимися различными структурными элементами нервных узлов, что все вместе они представляют обширное, ранее не изученное рецептивное поле, играют важную роль в регуляции вегетативных процессов, а также в протекании сложных целостных реакций организма.

Следует отметить, что выдвинутая А.И.Караевым теория о роли регуляции интерорецептивных обменных рефлексов парасимпатических и симпатических афферентных путей, интрамуральных и экстрамуральных вегетативных ганглиев подтвердилась работами академика И.А.Булыгина и его учеников (1974).

Таким образом, на основании вышеуказанных данных можно сделать заключение о том, что интерорецептивные обменные рефлексы сформировались в ходе филогенетического развития и охватывают все звенья нейрогуморальных механизмов регуляции организма. Все эти регулирующие механизмы находятся под непосредственным контролем центральной нервной системы

В нашем организме имеются рецепторы для восприятия изменений, происходящих во внешней среде, а также экстеро- и интерорецепторы, служащие для реагирования на стимулы, рождающиеся внутри нашего организма. Интерорецепторы обеспечивают взаимодействие частей организма, без которого немислимо сохранение его целостности. Подобно этому, в тканевых клетках и одноклеточных организмах, помимо рецепторов, предназначенных для получения информации из внеклеточной среды, имеются рецепторы для взаимодействия со стимулами, возникающими внутри клеток. С их участием осуществляется регуляция и координация всех внутриклеточных процессов, в результате чего, клетка, не смотря на колоссальную сложность ее организации и технологии, функционирует как целостная система (Александров, 1985). Далее автор отмечает, что первым звеном в восприятии как клеточных, так и внутриклеточных раздражителей является рецепторный белок или рецепторная часть белковой молекулы. Они передают сигнал следующей инстанции языком конформационных перестроек. Структура

рецепторных белков настроена на определенную форму конформационного ответа на случай встречи со своим адекватным раздражителем. Однако, эти же изменения нередко могут быть спровоцированы неадекватными, по своей физической и химической природе ничего общего с естественными раздражителями. В сущности, на молекулярном уровне имеет место та же ситуация, что и на клеточном, когда адекватный раздражитель вызывает клеточную реакцию, сходную с той, которую дает приложение естественного адекватного раздражителя. Способность рецепторных белков отвечать одной и той же более или менее нормальной реакцией на действие совершенно различных агентов, может служить одной из причин неспецифического реагирования клеток и даже организмов. Не смотря на то, что в то время такие физико-химические свойства интерорецепторов не были известны академику А.И.Караеву, удалось сделать такое обобщение об интерорецептивных обменных процессах, что величина и характер интерорецептивных обменных рефлексов зависит от продолжительности раздражителей одного и того же интерорецептора, т.е. величина обменного рефлекса постепенно уменьшается. Такое уменьшение величины рефлекса получается при очень продолжительном раздражении и держится долгое время, что говорит об адаптивных возможностях интерорецептивных обменных рефлексов.

Академик А.И.Караев [1957] не случайно считал, что участие интерорецептивных стимуляций в регуляции обменных процессов происходит рефлекторно. Автор отмечает, что данные, полученные в контрольных опытах, говорят в пользу неоспоримости этого заключения. Эти рефлексы он называл – интерорецептивными обменными рефлексами, по существу они являются трофическими рефлексами, но понимая последние шире, мы считаем, что интерорецептивные обменные рефлексы являются одной из форм трофических рефлексов. Но следует отметить, что до последнего времени оставалось неясным, через какие структуры осуществляются трофические влияния на обменные процессы в тканях и печени, которые сопрягают сигнал, поступающий по вегетативным нервам и определенными метаболическими путями [Pinzani et al., 1998; Nakata, 1996]. Щелевые контакты – это специализированные области плазматической мембраны, которые формируются из межклеточных каналов соседних клеток в различных тканях у многих видов животных. С помощью этих каналов происходит взаимодействие между клетками путем обмена ионов и малых молекул. В возбудимых клетках (клетки сердечной мышцы, гладких мышц, нейроны), щелевые контакты играют главную роль в передаче электрического сигнала между клетками и синхронизируют клетки как функциональную единицу. В невозбудимых клетках каналы, по-видимому, вовлечены в обеспечение согласованного метаболического взаимодействия, другими словами – в регуляции обменных процессов в тканях. Печень – это одна из тканей, которая богата щелевидными контактами, и их белковые компоненты охарактеризованы. Считается, что щелевидные контакты в печени состоят, главным образом, из белка 27 кДа [Takeda et al. 1988]. А.И.Караев [1957] не случайно отмечает, что обширные и многочисленные зоны этих рефлексов находятся во внутренних органах, в их слизистых, серозных оболочках, мышечных слоях, стенках кровеносных сосудов, в тканях паренхиматозных органов и т.д.

Еще в начале 60-х гг. поперечная исчерченность щелевых контактов (ЩК) была интерпретирована как совокупность межклеточных каналов, пронизывающих прилегающие мембраны и объединяющих цитоплазмы контактирующих клеток [Payton et al., 1969]. По данным молекулярной биологии, каналы, входящие в состав ЩК, состоят из двух полуканалов, коннексонов, которые встроены в мембраны контактирующих клеток,

и расположены строго друг против друга [Dermietzel, 1998]. Полуканалы сформированы шестью специфическими белками – коннексинами, которые пространственно собраны в гексамеры. Каждый коннексин, входящий в состав гексамера, четыре раза пересекает плазматическую мембрану клетки, и выходит своими карбоксильными (COO^-) и аминокислотными (NH_2) концами на цитоплазматическую сторону мембраны. С наружной стороны мембраны этот белок образует петли, так называемые липкие концы, благодаря которым коннексоны, расположенные на мембранах контактирующих клеток, способны сцепляться между собой, формируя полноценный трансклеточный канал [Беркинблит, Чайлахян, 1979]. Наиболее отчетливо роль ЩК-каналов проявляется в электротонической синхронизации клеточных элементов мозга. В основе этого фермента лежит способность их к двустороннему поведению, что позволяет более деполяризованному, по сравнению с другими клетками, нейрону, шунтироваться остальными клетками, в то время как, нейрон, отставший в своей деполяризации, будет получать деполяризующий ток от своих соседей до тех пор, пока уровень его деполяризации не «подтянется» к общему уровню. В зрелом мозге феномен синхронизации был показан для клеток функциональных модулей коры [Kandler, Katz, 1998] гиппокампа [Perez-Velasques et al., 1994] и некоторых других структур.

Благодаря использованию методов внутриклеточной окраски удалось регистрировать активности ЩК-связанных нейронов. Удалось показать, что регуляция ЩК-взаимодействия представляет собой сложный и многоступенчатый процесс, который может запускаться разнообразными физиологическими факторами, в том числе и активацией различных рецепторов. В настоящее время, в регуляции ЩК-взаимодействия лучше всего изучена роль деформированных рецепторов. При использовании электрофизиологических подходов и методов визуализации межклеточной-цитоплазматической диффузии удалось показать, что дофамин в зависимости от используемого в тестах объекта, а также специфические агонисты D1 и D2-рецепторов могут приводить как к усилению, так и к ослаблению интенсивности электротонического и диффузного ЩК-взаимодействия [Цветков, 2001]. Полагают, что действие дофамина на ЩК-коммуникацию связано с активацией аденилатциклазного каскада реакций. В пользу этого предположения свидетельствует тот факт, что аналоги цАМФ и агенты, активирующие аденилатциклазу, например, фосфокоин, вызывают эффект, сходный с эффектом дофамина, тогда как разобщители аденилатциклазного пути нивелируют действие этого нейротрансмиттера [Rorig et al., 1995].

Конечным этапом формирования модуляции является, по всей видимости, фосфорилирование белков, коннексированных каналов и АМФ-зависимой протеинкиназой (ПКА) [Moreno et al., 1992]. Модулирующая роль этого фермента описана в частности на гепатоцитах крысы [Saez et al., 1988], в клетках сердца собаки [Burnt, Spray, 1988] и т.д.

Однако, биохимические процессы, регулирующие интенсивность ЩК-взаимодействия, могут запускаться не только в ответ на дофаминовую стимуляцию, но и при активации ряда других рецепторов и рецепторных групп. Так, Веласкез с авторами [Velasques et al., 1997] показали, что стимуляция мускариновых рецепторов, в частности, атропином оказывает аналогичное действие – снижение интенсивности ЩК-связи другие нейротрансмиттеры, как норадреналин, который изучен на клетках неокортекса крыс [Rorig, 1995 б]. Как и в случае с карбохолом, специфичность действия норадреналина была подтверждена в опытах с использованием агонистов и антагонистов адренорецепторов. Другой пример рецепторной стимуляции ЩК-взаимодействия представляют собой данные,

полученные на смещенных синапсах, которые образованы окончаниями волокон VII черепно-мозгового нерва на латеральных дендритах Маутнеровских клеток золотой рыбки [Pereda et.al.,1994]. На этой экспериментальной модели было обнаружено, что электротоническая передача (посредством ЦК), также, как и химическая передача (посредством химического сигнала), может быть модифицирована под действием различного рода афферентной активности. Механизм наблюдаемой потенциации окончательно не изучен, однако, показано, что быстрые и обратимые изменения ЦК-проводимости, вызываемые афферентной стимуляцией, обнаруживают зависимость от активации НМДА-рецепторов и могут быть предотвращены антагонистами НМДА или агентами, связывающими Са, например, ВАРТА [Цветков, 2001]. Автор далее отмечает, что внутриклеточные механизмы, лежащие в основе рецепторзависимой ЦК-регуляции, на данном этапе пока окончательно не изучены, поэтому во многих работах приводится лишь данные о специфичности рецепторных эффектов и их феноменологическое описание.

Автор, на основании литературных данных приходит к заключению о том, что в ЦНС позвоночных животных, механизмы ЦК-коммуникаций реализуются не только в структурах постнатального, но и зрелого мозга. Несмотря, на чрезвычайную вариабельность соотношения различных типов межнейрональной связи в разных системах и у разных позвоночных, можно считать доказанным, что по мере эволюционного развития мозга происходит уменьшение числа межнейрональных соединений с электрическим механизмом передачи, структурным коррелятом которого, являются высокопроницаемые контакты, обеспечивающие, помимо электрической связи, непосредственно межклеточный переход ряда низкомолекулярных веществ, минуя экстраклеточную среду [Шапавалов, Ширяев, 1987].

После анализа литературных данных о роли рецепторов для восприятия изменений, происходящих во внешней и внутриклеточной среде организма, а также после выяснения через какие структуры осуществляется трофическое влияние на обменные процессы в тканях межклеточными щелевыми контактами с непосредственно контролируемые сопряженными сигналами, которые поступают по вегетативным нервам, через ЦК и рецепторы клеток.

Поэтому академик А.И.Караев не случайно относил интерорецептивные обменные рефлексы к самым стойким реакциям и показывал их громадную биологическую значимость для организма. Правильность выдвинутых идей о биологической значимости интерорецептивных обменных рефлексов для организма подтверждена нашими многолетними морфохимическими исследованиями на уровне гипоталамических ядер на модели пищевой и питьевой мотивации. В результате этих исследований было подтверждено, что адаптационно-компенсаторские перестройки в ЦНС при пищевой и питьевой мотивации тесно связаны с информационной емкостью поступающей афферентации из висцеральной и соматической системы, т.е. модальности поступающей афферентной сигнализации, нейрохимической особенности трансформации (эргичности) с медиаторной и гормональной обеспеченностью и их соотношением на уровне данного образования мозга, с морфологическими связями воспринимающего нейрона с корковыми и подкорковыми образованиями (проекционными, ассоциативными и лимбико-ретикулярными системами мозга), а также с уровнем филогенетического развития данного образования гипоталамуса. Видимо, в основе этих механизмов лежат реактивность и

пластичность нейронов мозга, обеспечивающих его надежность при различных функциональных состояниях ЦНС [Аскеров, 1991].

Результаты наших многолетних исследований позволили выяснить факты о том, что на уровне гипоталамических ядер происходит формирование «структурного следа адаптации» в ответ на поступающей сенсорной информации из висцерально-соматической системы о состоянии интерорецептивных обменных процессов на уровне клеточных элементов гипоталамуса. Все эти адаптивные механизмы осуществляются при непосредственном участии медиаторной системы специфических гипоталамических ядер. Медиаторная система принимает участие в механизме восприятия сенсорной информации, организации целенаправленных реакций организма, а также в перестройке поведенческой деятельности животных в зависимости от уровня мотивации. В дальнейшем, медиаторы в клетках доминирующей пищевой функциональной системы активируют генетический аппарат, синтез белка, образуют ключевые структуры клеток и лимитируют адаптивную функцию. В итоге избирательного роста этих ключевых структур формируется так называемый «структурный след», ответственный за адаптацию, т.е. то, что составляет основу структурной пластичности нейрона. После формирования структурного следа в специфических нейронах гипоталамуса формируется первоначальная адаптация (первый этап), сформировавшаяся на уровне синаптического аппарата (след) и переходит в более устойчивую долговременную адаптацию (второй этап) на уровне генетического аппарата нейрона. Затем сформировавшаяся метаболическая рабочая интегративная нейрогуморальная программа на уровне нейронов гипоталамуса трансформируется на нервный аппарат эндокринных желез. Это в свою очередь, способствует мобилизации гормонального статуса организма для восстановления нарушенного гомеостаза, вызванного кратковременным 1-3 суточным голоданием. Однако, если голодание продолжается до 5 суток, эффективность адаптационных следовых реакций сохраняются. Поэтому после пятисуточного голодания и жажды на фоне восстановления питьевого и пищевого режимов почти во всех нейрональных элементах гипоталамических ядер нейродинамика медиаторных систем, и белковая пластичность восстанавливается до контрольного уровня [Аскеров, 1991].

При семисуточном голодании и жажды эффективность адаптивных реакций затормаживается, стресс-реакция становится необычайно длительной и именно тогда действие фактора голода из общего звена адаптации переходит в общее звено патогенеза, способствуя возникновению неинфекционных заболеваний – язвенной болезни желудка, гипертония и т.д. [Меерсон, 1987; Аскеров, 1991].

На основании этих экспериментальных данных можно сделать заключение о том, что адаптационно-компенсаторные реакции в ЦНС происходят не только под влиянием афферентных сенсорных потоков, но и зависят от уровня мотивационных реакций организма, которые способствуют более выраженному проявлению реактивности и пластичности внутриклеточных макромолекулярных организаций нейронов и глиальных клеток в мотивационных центрах гипоталамуса, одновременно в зависимости от вида мотивации более выраженные адаптационно-компенсаторные изменения происходят в специфических центрах гипоталамуса, в случае питьевой мотивации – на уровне ЛЯ, ЛПО, СОЯ, а при пищевой – в ЛЯ, ПВЯ, ВМЯ [Аскеров, 1991].

Анализ нейрохимических механизмов регуляции пищевой и питьевой мотивации свидетельствуют о том, что после одно-, трех- и пятисуточной пищевой и питьевой

депривации активность АХЭ и содержание катехоламинов норадреналина, дофамина и серотонина, и водорастворимых белков на пятые и седьмые сутки восстановительного периода в гипоталамусе и его ядрах достигают до уровня контроля. Активность нейтральных и кислых пептидгидролаз в гомогенате и субклеточных фракциях, содержание и концентрация структурных белков в цитоплазме и ядре нейронов и глиальных клеток ядер гипоталамуса, а в нейронных организациях 3 и 5 слоев сенсомоторной коры восстанавливаются на 15-30-е сутки, а морфологические признаки нарушения нейронов окончательно восстанавливаются после 50-70 дней восстановления пищевого и питьевого режимов. Следовательно, в экстремальных условиях (отсутствие пищи и воды и т.д.) в первую очередь необходимо информационное равновесие между медиаторной системой гипоталамических ядер, висцеросоматической сферой и эндокринными железами. Для восстановления нормального функционального взаимоотношения между ЦНС и гуморальными системами (гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, гипоталамо-тироидной, гипоталамо-поджелудочной и симпатoadреналовой), необходимо минимум 5-7 дней для уравнивания структурного равновесия (внутриклеточных пластических процессов) и обновления белков в нейронах отдельных классов, функции которых направлены для возобновления нового этапа формирования структурного следа адаптации – не менее 30 суток.

Таким образом, в любых экстремальных ситуациях адаптация организма к воздействию внешних и внутренних факторов протекает в два этапа. На первом этапе происходит информационное равновесие между медиаторной системой гипоталамических ядер и нервным аппаратом эндокринной системы, образованным на основе поступающей сенсорной информации из внешних и внутренних сфер организма в гипоталамусе. Он в свою очередь, воспринимает информацию, трансформирует ее на кору головного мозга при активном участии гуморально-гормональных и нервных сигналов, идущих через специфические осмо-, глюко-, стероидо- и пептидсенситивные рецепторы из висцеральной и соматической сфер организма. В дальнейшем под непосредственным контролем коры больших полушарий, гипоталамус – как структура выполняющая функцию высшей вегетативной интеграции и регуляции метаболических процессов и обладающая наибольшими возможностями для обработки поступающей нервной и гуморальной информации, образовании и секреции нейрогормонов, формировании мотивационных возбуждений (пищевых и питьевых и т.д.), переключает влияние ЦНС на все эндокринные железы, о чем подробно написано в начале обзора в работе Паша-заде Г.А. [1993].

Правильность выдвинутых положений в дальнейшем подтвердилось данными совместных исследований, проведенных в онкологическом центре АМН СССР [Шелепов и соавт., 1987] свидетельствующими о том, что в различные сроки голодания в зависимости от содержания энергетических субстратов в мозге и крови (артериовенозная разница) наблюдается последовательное переключение к регуляторным процессам таких гормонов энергообеспечения, как гормон роста, инсулин, кортикостероиды, тироксин, тиреотропин и т.д. Все эти механизмы мобилизуют центральные и периферические нейрогормональные звенья (системы) для обеспечения организма метаболитами с целью поддержания гомеостаза. С углублением действия голода под влиянием гормонов эндокринных желез на уровне гипоталамических ядер срабатывает механизм отрицательной обратной связи с активным участием глюкокортикоидов, моноаминов и других медиаторов, регуляторных

пептид гипоталамических ядер, активность которых направлены на перевод нейрона на низкий энергетический и частотный режим работы [Аскеров, 1991].

На втором этапе адаптивные механизмы нервных клеток гипоталамических ядер направлены на восстановление нарушенной пластичности внутриклеточных структур. После обновления пластичности внутриклеточных структур, т.е. стирания сформировавшегося системного структурного следа (адаптации), нейроны гипоталамуса в состоянии снова продолжать первоначальный цикл работы. Все эти механизмы лежат в основе внутриклеточных компенсаторных процессов, функции которых направлены на возврат нейрона в первоначальное структурное состояние. В системе ядер гипоталамуса при пищевой и питьевой мотивации – адаптация, возможно, вызвана необходимостью выполнения специфических функций системой образовавшихся в структурах мозга в ходе эволюционного развития направленную для выполнения доминирующей (пищевой и питьевой) потребности организма, способствующий извлечению генетически детерминированной функции, следов филогенетической памяти на основе которого, в дальнейшем формируется программа нейрогуморальных механизмов адаптивного поведения в виде «структурного следа адаптации». Результаты наших исследований подтверждают идеи и работы корифеев русской физиологической школы. Еще И.М.Сеченов в 1935 г. отмечал, что чувство голода, сытости, темное мышечное чувство и т.д. есть не что иное, как рефлекторное влияние с интерорецепторов. Все эти состояния, несомненно, характеризуются многочисленными сдвигами в обмене веществ, изучение которых представляет большой интерес для науки [Караев, 1957].

Благодаря работам И.П.Павлова [1952], затем академика К.М.Быкова [1947] и их многочисленных учеников [Черниговский, 1949; Курцин, 1952; Булыгин, 1951] было с достоверностью показано, что и внутренние органы являются источниками сигнализации организма, что кора больших полушарий головного мозга получает сигналы и от интерорецепторов, и что существуют различные интерорецептивные поля с которых можно выработать условные рефлексы на деятельность любых систем, в том числе на скелетную мускулатуру. Академик А.И.Караев [1957] в своей классической монографии отмечает, что школой К.М.Быкова показано, что интерорецептивные импульсы, исходящие из внутренней среды организма, объединяются с экстерорецептивными импульсами в центральной нервной системе в коре головного мозга, а их «удачное разрешение» по выражению А.И.Караева [1957], это необходимое раздражение, которых обуславливает сложнорефлекторную регуляцию обмена веществ.

Значение изучения рецепторов в рефлекторных актах подчеркивалось и И.П.Павловым, который придавал большое значение этим специфическим воспринимающим элементам рефлекторных дуг, рассматривая их как единственное место превращения внешнего раздражения в процессы нервного возбуждения.

Поскольку в основе выдвинутых нами научных положений «структурного следа адаптации» наши исследования, построены на моделях различных типов голодания (общего, белкового и витаминного), которые с активным участием интерорецептивных обменных рефлексов способствуют формированию пищевой мотивации. Поэтому, есть необходимость остановиться на тех работах, которые тесно связаны с пищевой мотивацией.

Для ясного представления о роли мотивации в условнорефлекторной деятельности и доминирующей в системных механизмах памяти и динамических стереотипов головного

мозга есть необходимость обратиться к работам К.В.Судакова [1996, 1997, 1999, 2005, 2008] посвященных нейрофизиологическим основам этих реакций ЦНС.

К.В.Судаковым [1996] было показано, что доминирующая мотивация изменяет различные свойства нейронов мозга, в том числе их чувствительность к нейромедиаторам и нейропептидам. Под влиянием предшествующих подкреплений изменяя свойства генетического аппарата, вовлеченных в доминирующую мотивацию нейронов, вследствие чего они при последующих формированиях соответствующей потребности под влиянием доминирующей мотивации начинают экспрессировать специфические информационные молекулы, организующие соответствующее поведение. Наиболее выраженные пластические свойства нейронов мозга проявляются в конфликтных ситуациях, порождающих эмоциональный стресс. При эмоциональном стрессе происходит реорганизация химической интеграции нейронов лимбико-ретикулярного комплекса. В этих процессах ведущая роль так же принадлежит олигопептидам. Показано, что олигопептиды способны компенсировать функции поврежденных лимбико-ретикулярных структур мозга.

К.В.Судаков [1999] отмечает, что согласно П.К.Анохину роль доминирующей мотивации в механизмах условного рефлекса, является ведущим компонентом стадии афферентного синтеза центральной системной архитектоники поведенческого акта. Она в значительной степени определяет «предпусковую интеграцию» возбуждений, складывающихся на стадии афферентного синтеза под влиянием сигнализаций из внутренней и внешней среды. Условный стимул по П.К.Анохину, только скрывает «предпусковую интеграцию». Однако, влияние мотивационного возбуждения не ограничивается стадией афферентного синтеза, оно распространяется на другие стадии системной организации поведенческих актов: на стадию принятия решения, акцептора результата действия и эфферентного синтеза, определяя тем самым направляющие компоненты поведения и его целенаправленность.

Доминирующие мотивации в отличие от рефлексорных реакций определяют такую форму деятельности, когда мотивированный исходной потребностью субъект активно взаимодействует с факторами внешнего мира в поисках специальных объектов, удовлетворяющих его исходную потребность.

Исследования, проведенные в лаборатории К.В.Судакова [1997] показали, что доминирующая мотивация существенно изменяет функции мозга. При этом изменяются конвергентные и дивергентные характеристики свойства отдельных нейронов разных структур мозга, особенно по отношению к нейромедиаторам и нейропептидам. Особенно значимо изменяется чувствительность нейронов мозга к действию соответствующих подкрепляющих раздражителей, при этом в различных структурах мозга экспрессия ранних генов, в частности *c-fos* генов [Анохин, Судаков, 1993]. Наряду с изменением физико-химических свойств нейронов мозга доминирующие мотивации направленно повышают чувствительность специальных периферических рецепторов, воспринимающих действия соответствующих подкрепляющих факторов [Есаков, 1987].

К.В.Судаков [2005] в обстоятельном обзоре «Доминирующая мотивация в системных механизмах памяти» отмечает о ведущей роли доминирующих мотиваций системных процессах фиксации и извлечения механизмов памяти. На основании активирующих механизмов доминирующих мотиваций в системные архитектоники поведенческих актов формируется многокомпонентный аппарат акцептора результатов

действия, широко представленный в различных анализаторных отделах мозга. Именно эти молекулярные энграммы извлекаются доминирующими мотивациями в той же пространственно-временной последовательности, в какой ранее происходит обучение и определяют целенаправленную деятельность животных. Показано, что извлечение генетической информации доминирующей мотивацией осуществляется с помощью ориентировочно исследовательской реакцией выраженной активации экспрессии ранних генов, в частности, гена белка c-fos. Врожденные мотивационные реакции не блокируются ингибиторами синтеза белка, например, циклогексамидом. В процессе обучения животных, т.е. при удовлетворении лежащих в основе доминирующих мотиваций потребностей, снижается экспрессия ранних генов и включается экспрессия поздних генов. Таким образом, под влиянием подкрепления на структурах головного мозга, и прежде всего акцептора результатов действия, отпечатываются своеобразные молекулярные энграммы памяти.

В заключении автор отмечает, что системной организацией целенаправленных поведенческих актов, мотивация выступает как ведущий фактор фиксации опыта в памяти, способности его удержания при наличии опережающего действительного события, извлечения из памяти накопленного опыта. Доминирующие мотивации составляют морфофункциональную основу формирования опережающих возбуждений на структурах акцепторов результатов действия.

Доминирующие мотивации и подкрепление формируют на структурах акцепторов результатов действия памятные следы – молекулярные энграммы (отпечатки действительности по Павлову), [Павлов, 1951]. Далее автор отмечает, что существенная роль в извлечении доминирующей мотивации энграмм памяти акцепторов результатов действия принадлежит эмоциональным реакциям. Доминирующие мотивации при наличии исходных потребностей формируют отрицательные эмоциональные ощущения, которые усиливаются при наличии препятствий к достижению потребных результатов, с другой стороны – достижение потребных результатов, удовлетворяющих исходной потребности, сопровождается положительными эмоциями. Положительные эмоции включаются в аппарат акцепторов результатов действия функциональных систем и в дальнейшем опережающе извлекаются из памяти доминирующими мотивациями [Судаков, 2005].

К.В.Судаков [2008] отмечает, что условнорефлекторные реакции животных тоже можно рассматривать как выработанные динамические стереотипы, при которых животные в ответ на условные сигналы опережающе реагируют на памятные следы предшествующих подкреплений. При этом также формируются эмоциональные отношения экспериментальных животных к условным сигналам – положительное при их награждающем действии, т.е. при удовлетворении исходных потребностей, и отрицательное – при повреждающих воздействиях.

Условные рефлексы, так же, как и динамические стереотипы головного мозга формируются на структурно-функциональной основе доминирующих мотиваций. При отсутствии исходной мотивации выработка условных рефлексов практически невозможна. На этот факт еще обратил внимание И.П.Павлов, когда он указывал на значение пищевой возбудимости для формирования пищевых условных рефлексов. Автор утверждает, что выработанные условные рефлексы представляют разновидность динамических стереотипов головного мозга.

Близкие представления развивают Соколова Е.Н. и Незлина Н.Н. [2007]. Авторы полагают, что у беспозвоночных животных инициация условного рефлекса по ходу определяется избирательными детекторными нейронами, а исполнительные механизмы реализуются командными нейронами. Авторы отмечают, что замыкание временной связи заключается в образовании контактов между детекторами и соответствующими командными нейронами. В зависимости от того, какие сенсорные нейроны подключаются к командным нейронам и к приходящим стимулам формируются условно-рефлекторные реакции. При этом пейсмекерные механизмы выступают в качестве усилителя синаптических воздействий. У позвоночных животных, по мнению Соколова и Незлиной, происходят структурные усложнения цепочек нервных элементов, формирующих условные рефлексы. Между рецепторами и детекторами появляются вставочные интернейроны, предваряющие реакции детекторов (предекторы). Вставочные нейроны, как указывают авторы, широко представлены у высших животных в базалатеральной амигдале.

Судаков К.В. [2008] далее отмечает, что доминирующие мотивации направленно изменяют свойства воспринимающих внешние воздействия структур головного мозга и соответствующих периферических рецепторов, избирательно подстраивая их на восприятие и взаимодействие с факторами, удовлетворяющими лежащие в основе этих мотиваций потребности. В результате, под влиянием доминирующей мотивации создается своеобразная канва, на которой внешняя среда формирует «отпечатки действительности» по Павлову, с помощью которых строятся соответствующие поведенческие динамические стереотипы.

Таким образом, на основе теории функциональных систем рассмотрены механизмы формирования в головном мозге динамических стереотипов. Приведенные в статье материалы свидетельствуют о том, что динамические стереотипы головного мозга строятся на его системной организации [Судаков, 2008].

Доминирующая мотивация извлекает из акцептора результатов действия целостный «образ» подкрепления со всеми присущими ему параметрами. При каждом очередном возникновении соответствующей потребности доминирующая мотивация последовательно приводит к возбуждению элементов выработанной на основе предшествующего опыта энграммы, опережаясь возбуждая ее до конечного пункта, связанного с получением необходимой информации об удовлетворении соответствующей потребности. Этот комплекс избирательно возбужденных корково-подкорковых аппаратов представляет собой информационную архитектуру акцептора результатов действия и направляет поведение субъектов к удовлетворению доминирующей на каждый данный момент времени потребности.

За счет тесного обратного взаимодействия нейронов, акцептора результата действия с нейронами, вовлеченными в стадию афферентного синтеза, происходит постоянная динамическая перестройка этой стадии системной организации проведенных актов и на этой основе – принятие решения. Иными словами, в поведенческих актах под влиянием обратной афферентации, поступающей к акцептору результатов действия, все время происходит динамическая перестройка системных механизмов поведения до тех пор, пока не будет получен адаптивный результат, удовлетворяющий исходную доминирующую потребность.

Доминирующая мотивация извлекает из памяти, содержащие в структурах акцептора результата действия энграммы ранее сформированных динамических

стереотипов, в которых заключены свойства, как потребных результатов, так и специальных условных раздражителей, и способов, ранее содействующих или препятствующих достижению субъектами полезных для организма приспособительных результатов, удовлетворяющих их ведущие потребности.

В зависимости от функционального состояния животных и от влияния внешних и внутренних экстремальных факторов на уровне ЦНС с целью регуляции адаптивного поведения формируются «структурный след адаптации», как основа программы нейрогуморальной регуляции организма [Аскеров и др., 2010].

В биотическом круговороте пища является связующим звеном между неживыми и живыми системами. Достаточно остановиться на одном изречении И.П.Павлова о роли пищи в организме человека и животных. Существенной связью живого организма с окружающей средой, писал И.П.Павлов, – является связь через известные химические вещества, которые должны поступать в состав данного организма, т.е. через пищу.

Однако, пища принципиально отличается от других факторов внешней среды: в процессе поглощения она превращается из внешнего фактора во внутренний; более того, ее элементы трансформируются в энергию физиологических функций и структурные элементы живого тела [Слоним, 1976].

Формирование адаптивных процессов во многом зависит от способностей и характера миграции химических элементов в пищу, воду, атмосферу и т.д. Экстремальные воздействия приводят к нарушению сопряженности катаболических и анаболических процессов на уровне, как регуляторного гормонального звена, так и метаболизма, что вызывает переход открытой системы на различные стационарные уровни [Конькова и др., 1987, Sandero et.al., 2004, Semenza 2000].

Основой адаптивных процессов является энергообеспечение организма для поддержания оптимального функционирования его системы в экстремальных условиях. Экстремальные вызывают в организме ответную адаптивную реакцию двух типов: адекватную и неадекватную. Неадекватная ответная реакция характеризуется дисбалансом между гормонами катаболического и анаболического действия с последующим изменением в процессах метаболизма и отклонением в стационарном состоянии биосистемы.

Нарушение сопряженности катаболических и анаболических процессов, проявляющееся в чрезмерной интенсификации катаболических реакций и снижений анаболических, приводит к системному субстратному и энергетическому истощению [Теодореску-Экзарку, 1973; Панин, 1983].

В экстремальных условиях организм использует молекулы глюкозы не для энергетических нужд, а для синтеза дикарбоновых кислот. Для энергетических целей используются жирные кислоты или белковые молекулы. Происходит накопление неиспользованного пирувата и лактата, а также конечных продуктов окисления жирных кислот, что приводит к выраженному метаболическому ацидозу. Генерализованный катаболический процесс, интенсифицированный постагрессивной эндокринно-вегетативной реакцией, приводит к накоплению продуктов катаболизма липидов (жирных кислот, кетонных тел), белков (аминокислот) [Хорст, 1967]. Совокупность указанных явлений представляет собой мощный фактор внутри- и внеклеточного снижения рН, нарушения внутри- и внеклеточного ионного состава, проявляющихся в накоплении внутриклеточного натрия, снижения уровня внутриклеточного калия, увеличении числа ионов калия и уменьшении ионов натрия вне клетки. Это приводит к активации Na, K-АТФ-

азы с соответствующим усилением гидролиза АТФ и снижением коэффициента $k = \text{АТФ}/\text{АДФ}$, рН, что способствует интенсификации окислительных процессов. Подобная ситуация выводит энергетический метаболизм клетки за границу физиологического диапазона, переключая его низкоэнергетическое состояние [Laborik, 1965], т.е. адаптацию.

При неадекватной адаптивной реакции (гиперкатаболизме) в сочетании с гипоанаболизмом, энергообеспечение системы осуществляется за счет протеолиза с последующим вовлечением аминокислот в процесс глюконеогенеза. О наличии правомерности подобного механизма адаптивной реакции организма при голодании говорят и Панин [1978] и Конышев [1985].

По данным В.П.Шелепова, В.А.Чекулаева, Г.Р.Паща-заде, В.С.Шапот (1987), головной мозг крыс поглощает максимальное количество глюкозы на 3 день голодания, концентрация кетоновых тел в их крови в 20 раз выше, чем у сытых животных. Имеются прямые данные [Bernhant, Siesjo, 1978] относительно снижения уровня глюкозы в артериальной крови и возрастания пирувата, лактата, промежуточных продуктов Кребса, аланина, аспартата, после одно-двухсуточной пищевой депривации, изменению соотношения НАДН/НАД в мозге за счет лактата, малата и β -оксибутиратдегидрогеназы. Это свидетельствует о том, что при голодании повышенное потребление глюкозы в мозге поддерживается за счет липолиза, кетолиза и гликогенолиза.

Таким образом, в экспериментальных условиях (голод, жажда и т.д.) энтропия биосистемы должна возрастать [Панин, 1983].

Над биосистемой нависает угроза перехода в равновесное состояние с окружающей средой. Однако, этому препятствует работа всех гомеосоматических систем организма, в частности, систем, обеспечивающих энергетический гомеостаз. Среди различных физиологических механизмов адаптации организма человека и животных, на первый план выдвигаются нервные механизмы адаптационного реагирования. Исследование нервных механизмов адаптации предполагает не только выявление связей между состоянием мозга и действующими факторами внешней и внутренней среды (питанием), но и определение механизмов управления адаптационными процессами на системном и клеточном уровнях.

Нарушение гомеостаза, вызванное факторами внешней и внутренней среды, или сигналы о возможности подобного нарушения через высшие уровни регуляции, активируют ответственные за адаптации системы, высшие регуляторные центры метаболизма организма – гипоталамус [Судаков, 1971; Меерсон, 1987]. Такое положение гипоталамуса среди образований ЦНС тесно связано с эволюционно обусловленным единством нервных и гуморальных механизмов регуляции функций гомеостатических систем организма – энергетических, водно-солевых, температурных, иммунобиологических и т.д. [Корнева, 1979; Акмаев, 1987; Алешин, 1987].

При адаптации кроме стабилизации гомеостатических систем организма необходимо уравнивание информационных систем, т.е., взаимодействие информации, опосредуемой нервной системой, с висцеро-соматической сферой, что внешне проявляется в адаптивном поведении и т.д. Последнее и составляет феномен гомеостатических реакций, регулируемых нервной системой [Василевский, 1979].

Уместно и необходимо отметить, что И.П.Павлову, принадлежит удивительное предсказание перспективы и значения физиологии клетки, которая дополнит физиологию органов. ««Ведь организм произошел», – говорил И.П.Павлов в речи, посвященной памяти Гейденгайна, – развился из клетки: все, что есть в организме, было в клетке. В грандиозных

размерах организма, микроскопическая клетка выдает нам ее приемы, средства, ее механизм, но еще невидимые, недоступные в ней самой», и далее – «орган есть сожительство клеток, его свойства, деятельность, зависят от свойств и деятельности составляющих его клеток» [Павлов, 1952].

Ряд авторов отмечают, что если мотивационные структуры жажды и голода находятся в доминантном состоянии, а подкреплением служит прекращение этого состояния подачи соответственно воды или пищи, то происходит быстрое формирование условного рефлекса [Павлыгина, 1985, 1987].

Р.А.Павлыгина и Э.В.Любимова [1997] провели интересные опыты по изучению погашения условных пищевых рефлексов, выработанных на основе доминанты. Авторы считают, что условные рефлексы, выработанные на основе прекращения доминанты и иницируемые внутренним состоянием структуры мозга, обозначаются как эндогенные рефлексы.

Известно, что в нашем организме имеются рецепторы для восприятия изменений, происходящих во внешней и внутренней среде – экстерорецепторы и интерорецепторы, служащие для реагирования на стимулы, рождающиеся внутри нашего организма, без которого немислимо сохранение частей организма. Подобно этому, в тканевых клетках и одноклеточных организмах помимо рецепторов, предназначенных для получения информации из внеклеточной среды, имеются рецепторы для взаимодействия со стимулами, возникающими внутри клеток. С их участием осуществляется регуляция и координация всех внутриклеточных процессов, в результате чего клетка, не смотря на колоссальную сложность ее организации и технологии, функционирует как единая целостная система, о чем говорилось ранее. Также известно, что первым звеном в восприятии как внеклеточных, так и внутриклеточных раздражителей является рецепторный белок или рецепторная часть белковой молекулы. Они передают сигнал следующей инстанции языком конформационных перестроек. Структура рецепторных белков настроена на определенную форму конформационного ответа на случай встречи со своим адекватным раздражителем. Однако, эти же изменения не редко могут быть спровоцированы неадекватными агентами, по своей физической и химической природе ничего общего не имеющими с естественными раздражителями. Для того, чтобы такая подмена могла реализоваться, чуждый агент в дозе, еще не нарушающей переработку сигнала и не препятствующей осуществлению рабочего акта, должен вызывать сигнальные конформационные изменения в рецепторном белке. В сущности, на молекулярном уровне, имеет место та же ситуация, что и на клеточном, когда неадекватный раздражитель вызывает клеточную реакцию, сходную с той, которую дает приложение естественного адекватного раздражителя. Способность рецепторных белков отвечать одной и той же более или менее нормальной реакцией на действие, совершенно различных агентов может служить одной из причин неспецифического реагирования клеток, и даже организма [Александров, 1985]. Такое состояние воспринимающего рецептора, т.е. неспецифического реагирования клеток и даже организма, мы связываем формированием адаптивной реакции организма в виде «структурного следа адаптации» [Аскеров, 1991]. Следует отметить, один важный момент о том, что для выявления функциональной деятельности мозга, условно-рефлекторный подход является самым надежным. Здесь уместно отметить упоминание П.К.Анохина [1968] о том, что единственным физиологическим принципом деятельности мозга, обеспечивающим целостное поведение животных и человека, является принцип

условного рефлекса. П.К.Анохин [1970] рассматривает замыкание внешней связи как процесс химического «сцепления» в теле нейрона, возникающего на основе сочетания условного и безусловного возбуждения. Специфика и модальность раздражителя при конвергенции возбуждений на одном нейроне, как показывают многочисленные исследования лаборатории П.К.Анохина [1968], может быть сохранена за счет химической специфики субсинаптических мембран и химических реакций протоплазмы нейрона. «Истинное замыкание условно-рефлекторной связи, – указывает П.К.Анохин – это в конечном итоге, всегда тонкий протоплазматический процесс, а вся анатомия, биофизика, энергетика, передача, распространение и взаимодействие возбуждений является лишь средством доведения различных информации до тех пунктов организма, где она может быть фиксирована и «упакована» в «прочные химические констелации» [Анохин, 1970].

Результаты серий работ по онтогенезу [Гринкевич, 1989, 1990, 1991], показывающих корреляцию появления белка Rf-0,58 с формированием механизмов поведенческой и клеточной сенситизации, лежащей в основе образования оборонительного условного рефлекса после 4-х месячного возраста, позволили автору высказать предположение о ключевой роли белка Rf-0,58 в формировании оборонительного условного рефлекса. В наших экспериментах выявлено, что содержание структурных цитоплазматических и ядерных белков, у 12-ти месячных животных относительно высокое, по сравнению с 3- и 6-ти месячными подопытными животными, а концентрация ядерных белков почти не изменяется. У годовалых животных после месячного белкового голодания появляется определенная целенаправленность в исполнении рефлексов. На основании полученных данных делается предположение, что белковое голодание приводит к снижению содержания структурных белков в мозге, в первую очередь, кислых хроматиновых белков.

Ранними работами Ф.Б.Аскерова [1991] показано, что в поведении животных направляющую роль играют так называемый «структурный след адаптивного процесса» образованный определенной группой специфических структурных белков. Этот механизм является главным моментом в формировании приспособительного поведения животных в различных ситуациях.

В экспериментах на крысах было показано, что после голодания в течение 1,3,5,7 суток, содержание водорастворимых белков в ядерных фракциях повышается, в митохондриальных и цитозольных фракциях снижается, а содержание структурных белков в начале (1-3 суток) повышается, затем после 5-7 суток голода понижается. В то же время увеличивается время предпочтения темноты во время обучения пассивному избеганию и усилению его следов памяти, но ухудшается формирование активного избегания до полного прекращения. 30-дневный белковый голод у 3-6 месячных животных увеличивал содержание водорастворимых белков, но снижал содержание структурных белков. У годовалых животных содержание структурных цитоплазматических белков снижается, а ядерных белков сохраняется на уровне контроля. У молодых животных белковый голод препятствовал формированию УРПИ, облегчал формирование УРАИ, но снижал время его сохранения. У годовалых животных различий в поведении с контролем не наблюдалось. Предполагается, что в ранние сроки голодания за счет внутриклеточных механизмов обновления белков в нейронах гипоталамуса и третьего слоя сенсомоторной коры происходит проявление и формирование структурного следа адаптации, а в поздние сроки голода, наблюдается его стирание [Аскеров, Мовсумов, Магеррамова, 2002., Аскеров, Мовсумов, Алиев, 2005].

Таким образом, результаты наших многолетних исследований свидетельствуют о том, что «структурный след адаптации» формируется на базе в филогенетической и онтогенетической памяти с вовлечением следов памяти индивидуального опыта, под влиянием внешних и внутренних факторов среды. Структурной основой этого следового процесса составляет «филогенетическая память» сформировавшаяся как следовая макромолекула на уровне одноклеточных. Этот следовой процесс в про- и эукариотических клетках формируется на уровне цитоплазмы, как последовательные химические реакции, функция, которых направлена на сохранение последовательности химических реакций. У клеток млекопитающих структурный след формируется в виде ключевых структур, на уровне цитоплазмы, внутриклеточные специфические обменные процессы на уровне отдельных органов. Сформированная программа обменных процессов отдельных органов в виде филогенетического следового процесса с активным участием рецепторного аппарата формируется следовая программа, т.е. системный структурный след адаптации отдельных органов и тканей организма, которая трансформируется в ЦНС.

На уровне ЦНС формируется интегрированная программа структурного следа адаптации. Созданная программа составляет молекулярную основу «нейрогуморального статуса организма», которая мобилизует гомеостатические системы организма для адаптации к действию экстремального фактора. В центральной нервной системе на основании поступающей сенсорной информации о состоянии обменных процессов из рецепторного аппарата сомато-висцеральной сферы организма на уровне гипоталамических ядер происходит формирование информационного равновесия в нейродинамике между висцеро-соматической системой гипоталамуса и нейротрофикой эндокринных желез. Оно обеспечивает мобилизацию гормонального фонда организма, лежащего в основе механизмов неспецифической адаптации организма. Эта реакция регулируется структурным следом адаптации, формирующейся на уровне нейронной организации сенсомоторной коры головного мозга, которая является основной программой нейрогуморальной регуляции организма. В дальнейшем, созданная программа трансформируется на вегетативную сферу организма, т.е. на уровень вегетативной нервной системы, где формируется нейрогуморальный статус организма, который способствует мобилизации внутриклеточных гомеостатических систем, направленных на реализацию адаптивно-компенсаторных реакций отдельных тканей и органов организма. При продолжительном действии действующего фактора, структурный след адаптации, образованный на уровне вегетативной нервной системы, теряет свое регулирующее значение, т.е. «системный структурный след» стирается. Организм для выживания переходит на стволовой уровень регуляции, т.е. самый нижний или изначальный эмбрионный уровень регуляции – рецепции, так как «внутренние» рецепторы являются родоначальными функциональными элементами системы опознания нервных клеток [Гудвин, 1979, с.255]. Эти данные свидетельствуют о том, что созданный в эволюции структурный след адаптации на уровне низших животных в ходе филогенетического развития трансформируется до млекопитающих на уровне неокортекса. Как известно, генетическая память млекопитающих, от дождевого червя до человека развивалась всего на 20%, т.е. 80% нашей генетической памяти составляет память дождевого червя. Отсюда возникает логический вывод, сформированный на уровне неокортекса, «структурный след адаптации» является интегративной программой целого организма, направленного на регуляцию обмена веществ и реализацию адаптивного поведения. На организменном

уровне, при экстремальных ситуациях его регулирующее влияние направлено на перевод в их функции на низкий энергетический и частотный режим работы.

Таким образом, анализ литературных и наших собственных данных свидетельствует о том, что гомеостатическая регулирующая система обменных процессов в организме, начиная от соматических клеток до клеток ЦНС, контролируется «структурным следом адаптации», созданной в ходе филогенетического развития животных.

Мы считаем, что в эволюционном плане первичным уровнем адаптивных следовых процессов начинается на уровне рецепторного аппарата стромальных клеток тканей организма. Сформировавшаяся адаптивная программа, сначала формируется на уровне вегетативной нервной системы. Эта программа регулирует нейрогуморальный механизм – трофику отдельных тканей организма. Но сформировавшийся на уровне вегетативной ганглии нервной системы – «системный структурный след адаптации» в дальнейшем трансформируется в ЦНС и способствует формированию «структурного следа адаптации» на уровне ЦНС, которая является общей программой нейрогуморальной регуляции целого организма. Следует отметить, что эта целостная адаптивная программа, при нормальных адекватных реакциях организма, при умеренных экстремальных реакциях, сформированный уже на уровне неокортекса «структурный след адаптации», запускает нейрогуморальный механизм адаптивных реакций, который мобилизует неспецифические гормональные реакции организма. В случае экстремальных реакций организма, срывается формирование структурного следа адаптации на уровне ЦНС. При этом организм снова переходит на первоначальную неадекватную программу действия. Таким образом, организм переключается на первоначальный уровень регуляции адаптации, т.е. на уровень стволовых клеток отдельных тканей организма. Если «стволовой» уровень структурного следа адаптации активизируется, тогда организм способен снова мобилизовать адаптивную программу действия. В случае возобновления химически детерминированных программ на уровне стволовой клетки, эволюционно-запрограммированный следовой процесс восстанавливается во всех уровнях ЦНС и активизируется филогенетический следовой процесс, начиная от вегетативной нервной системы до неокортекса.

Есть необходимость отметить то, что правильность выдвинутых идей подтверждается новейшими литературными данными, где показано, что изменение качества питания (особенности соотношения белков и углеводов), в эти критические периоды развития потомства, приводит к нарушению метаболического программирования деятельности различных органов и систем, что может способствовать развитию во взрослой жизни потомства таких заболеваний, как ожирение, гипертензия, диабет [Goldfrey et.al., 2000].

Н.М.Тимофеевой [2000] в опытах на животных обнаружено, что недостаток белка в питании матери в период беременности и лактации вызывает изменение функционирования ферментных систем пищеварительных и непищеварительных органов потомства не только в раннем онтогенезе, но и во взрослой жизни. Автор отмечает, что в раннем онтогенезе имело место изменение соотношения мембранной и растворимой форм пищеварительных ферментов тонкой кишки и сроков их матурации. У потомства, родившегося от крыс-самок, которое, во время беременности или лактации содержалось на дефицитном белковом рационе, во взрослой жизни наблюдалось, как правило, значительное снижение их активности. Вследствие этого, функционирование ферментных систем пищеварительных и

непищеварительных органов осуществлялось в ином режиме, по сравнению с животными, развитие которых происходило в условиях сбалансированного питания.

Н.М.Тимофеевой, В.В.Егоровой, А.А.Никитиной [2008] обнаружены интересные изменения у потомства третьей генерации, а именно, изменения структурных показателей и функционирование ферментных систем пищеварительных и непещеварительных органов, причем, изменения были более существенными у животных, чьи «прабабушки» испытывали белковое голодание во время лактации в большей степени способствуют развитию ожирения у потомства по сравнению с нарушением питания в период беременности.

Авторы считают, что о более выраженном изменении функционирования ферментных систем висцеральных органов у потомства третьей генерации, чьи прабабушки испытывали белковое голодание во время лактации, в какой-то мере согласуется с этой точкой зрения. Однако, изменения активности ферментов пищеварительных и непещеварительных органов у потомства первого и второго поколений в результате нарушения качества питания матери во время беременности или лактации были сходными [Sayer et.al., 2004; Никитина, Егорова, Тимофеева, 2005].

Возникает вопрос, каким образом происходит ранее метаболическое программирование ферментных систем пищеварительных и непещеварительных органов у потомства различных генераций. Изменение функционирования ферментных систем различных органов не только первого поколения, но и у последующих поколений, чьи «матери», «бабушки», «прабабушки», испытывали белковое голодание в критические периоды развития потомства (беременность и лактация), дает возможность предполагать, что это осуществляется на генетическом уровне. На это указывают, и другие исследователи [Desai et.al., 1997].

Н.М.Тимофеева, А.А.Егорова и В.В.Никитина [2008] считают, что у 2- и 4-месячного потомства первой генерации, матери которого испытывали дефицит белка в питании во время беременности или лактации преимущественно снижают активность ферментов в пищеварительных и непещеварительных органах, а у потомства последующих генераций, изменение активности ферментов в исследуемых органах были менее значительными. Возможно, это происходит за счет изменения активности различных генов, в том числе и регулирующих синтез ферментов. Иными словами, в основе нарушения каскада метаболических реакций, из-за чего функционирование ферментных систем различных органов осуществляется в ином режиме, по сравнению с контрольными животными, лежат не только генетическое, но и эпигенетические механизмы. Следует отметить, что вышеуказанные научные предположения подтверждают правильность выдвинутых нами положений о том, что «структурный след адаптации» на уровне ЦНС, является общей программой нейрогуморальной регуляции целого организма.

Таким образом, сенсорные сигналы о состоянии гомеостаза в организме поступающих от периферических и центральных звеньев интерорецептивных обменных рефлексов на уровне ЦНС формируют нейрогуморальную программу адаптивного поведения. Основу всех этих явлений составляют метаболические реакции, протекающие на уровне цитоплазмы соматических клеток различных тканей организма. Трансформация их в виде сенсорных сигналов о состоянии метаболитов в организме на уровне ЦНС формируют программу нейрогуморальной регуляции адаптивного поведения. Становится очевидным, что существует универсальный механизм регуляции адаптивных процессов,

возникший и развивающийся в ходе филогенеза живых организмов, так называемый «структурный след адаптации». Этот механизм представляет собой постоянно образующийся и обновляющийся комплекс, состоящий из специфических белковых молекул, регулирующих конкретную ответную реакцию организма на изменения условий внутренней и внешней среды [Аскеров, Мовсумов, Абушов, 2010].

Список использованной литературы Углавы

1. Агаев Т.М., Тагиев Ш.К., Асланова М.А. О научном наследии академика А.И.Караева. История развития физиологической науки в Азербайджане в XX веке, Баку, 1999, с.20-36.
2. Акмаев И.Г. Структурные основы механизмов гипоталамической регуляции эндокринной функции. М.: Наука, 1979, 227с.
3. Александров В.Я. Реактивность клеток и белки. Л.: Изд-во «Наука» ЛО, 1985, 317с.
4. Алешин Б.В. Понятие о гормонах и их критериях в современной эндокринологии // Успехи физиол. наук, 1987, т.18, №4, с.19-36.
5. Анохин К.В., Судаков К.В. Системная организация поведения: новизна как ведущий фактор экспрессии ранних генов в мозге при обучении // Успехи физиол. наук, 1993, т.24, №3, с.53-77.
6. Анохин П.К. Биология и нейрофизиология условного рефлекса. М.: Медицина, 1968, 517с.
7. Анохин П.К. Химический континуум мозга как механизм отражения действительности // Вопросы философии, 1970, №6, с.107-118.
8. Аскеров Ф.Б. Морфохимические закономерности адаптационно-компенсаторных реакций ядер гипоталамуса при изменении пищевой и питьевой мотивации. Автореферат докторской диссертации, Киев, 1991, 50с.
9. Аскеров Ф.Б., Джафаров Ф.И., Кадымова С.О., Гаибова Г.Р. Динамика изменений содержания глюкозы при различных сроках пищевой и питьевой мотивации. Матер. научной конфер. посвящен. 100-летию со дня рождения А.С.Гасанова, 2000, с.70-72.
10. Аскеров Ф.Б., Мовсумов Г.Д., Абушов Б.М. «Структурный след адаптации» как основа нейрогуморальных механизмов адаптивного поведения // Proceedings of the 4-th Symp. Of Azerb. Physiolog. Society, dedicated to the 100-th Anniversary of Academician A.I. Garayev. Baku, 2010, p.108-111.
11. Аскеров Ф.Б., Мовсумов Г.Д., Алиев М.А. Роль водорастворимых белков и структурных белков в механизме формирования мотивационно-условнорефлекторных реакций организма. Научные труды I съезда Физиологов СНГ, 2005, т.2, с.23.
12. Аскеров Ф.Б., Мовсумов Г.Д., Магеррамова Л.М. Роль белков в реализации центральных механизмов самосохранения. IV съезд Физиологов Сибири. Новосибирск, 2002, с.18.
13. Базанова И.С., Меркулова О.С., Черниговский В.Н. О явлениях «адаптации» в сосудодвигательном центре и двигательных соматических центрах при длительном раздражении афферентных центров. В кн.: Вопросы физиологии интэрорецепции. Труды Инс-та физиол. им. И.П.Павлова, АН-СССР, т.11, Л., Наука, 1965, вып.2, с.20-43.
14. Баклаваджян О.Г., Аствацатрян Э.Г. Сравнительное электрофизиологическое исследование гипоталамической проекции афферентных систем чревного и седалищного нервов / Физ. журн. СССР, 1973, т.59, с.1326-1337.
15. Балаболкин М.И. Диабетология. М.: Медицина, 2000.

16. Беркинблит М.Б., Чайлахян Л.М. Электрические синапсы. Руководство по физиологии. Общая физиология нервной системы / Ред. П.Г.Костюк, А.И.Ройтбак, В.Н.Черниговский. Л., 1979, с. 398-448.
17. Булыгин И.А. Аfferентные пути интерорецептивных рефлексов. Минск, 1966, 330с.
18. Булыгин И.А. Замыкательная и рецепторная функции вегетативных ганглиев. Минск, 1964, 251с.
19. Булыгин И.А. Кортиковая дифференциация интерорецептивных импульсов с желудка и двенадцатиперстной кишки / Бюлл.эксперим.биол. и медиц. 1951.
20. Булыгин И.А. Рецепторная функция симпатических ганглиев. Изд-во «Наука и техника». Минск, 1974, 288с.
21. Быков К.М. Кора головного мозга и внутренние органы. М.-Л., 1947.
22. Василевский Н.Н. Экологическая физиология мозга. Л.: Медицина, 1979, 198с.
23. Глушков В.С., Сторожок С.А., Панченко Л.Ф., Силина Е.Г. Роль деформаций цитоплазматических мембран в регуляции функций клеток // Биомедицинская химия, 2005, т.51, вып. 5, с.473-480.
24. Григорьев Н.Р., Сергеевич А.А. Физиологические особенности поведения поиска и продолжительности выживания при голодании у крыс. Матер. IV съезда физиологов Сибири, Новосибирск, 2002, с.62.
25. Гринкевич Л.Н. Динамика включения (³H)-лейцина в белки ЦНС виноградной улитки при обучении // Нейрохимия, 1989, т.8, №1, с.56-59.
26. Гринкевич Л.Н., Лисачев П.Д. Helixromatia: онтогенез, пластичность, возбудимость. III всесоюз. конф. по нейронаукам. Киев, 1990, с.70-91.
27. Гринкевич Л.Н., Лисачев П.Д. The influence of adenylate cyclase activation on the learning – related protein (Rf-0,58) in adult and juvenile snails (Helixromatia). Региональная конф. междунар. общества нейробиологии беспозвоночных (ISIN). М.: Наука. 1991, с.32.
28. Гудвин Б. Аналитическая физиология клеток и развивающихся организмов / изд-во: «Мир», Москва, 1979, с.255.
29. Есаков А.И. Системные механизмы организма. М.: Медицина, 1987, с.201-223.
30. Ибрагимова С.А. Межполушарные различия содержания общего белка в интегративно-пусковых отделах мозга и печени у стрессустойчивых и стресснеустойчивых 3-х месячных крыс на фоне безбелкового питания аудиогенном стрессе. НАНА, Труды Ин-та Физиол. им.А.И.Караева и общ. Физиологов Азерб. «Проблемы Физиологии. и биохимии», Баку, 2008, т.26, с.263-272.
31. Каплан Е.Я., Цыренжанова О.Д., Шантанова Л.Н. Оптимизация адаптивных процессов организма. М., Наука, 1990, 92с.
32. Караев А.И. Интерорецепторы и обмен веществ. Изд-во АН АЗ ССР, Баку, 1957, 380с.
33. Коньшев В.А. Питание и регулирующие системы организма. М.: Медицина, 1985, 221с.
34. Конькова А.Ф., Магай А.И., Шехаева О.М. и др. Энергетический гомеостаз и адаптационные возможности человека в экстремальных условиях // Изв. АН СССР, Серия биол., 1987, №4, с.506-519.
35. Корнева Е.А. О взаимодействии нервной и иммунной системы // Мат XII конф. по физиологии и патологии кортико-висцеральных взаимоотношений, Л.: 1986, с.62.
36. Курцин И.Т. Механорецепторы желудка и работа пищеварительного аппарата. М.-Л., 1952.
37. Лебедева В.А. Проблема функциональной адаптации интерорецепторов к восприятию раздражений различной модальности. Из кн.: Проблемы interoцепции регуляции физиологических функций поведения, 1976, с.126-140.
38. Мартинович Г.Г., Черенкевич.... Редокс-гомеостаз клеток // Успехи Физиол. наук, 2008, т.39, №3, с.29-44.

39. Меерсон Ф.З. Адаптация организма к стрессорным ситуациям и предупреждения нарушений ритма сердца // Успехи физиол. наук, 1987, т.18, №4, с.56-79.
40. Мовсумов Г.Д. Влияние полного голода на формирование реакции самосохранения у белых крыс. Проблемы Физиологии и Биохимии. Труды Ин-та физиологии им. А.И.Караева НАНА, т. XXI, 2003, с.304-314.
41. Мовсумов Г.Д., Аскеров Ф.Б. Формирование механизмов рационального поведения обученных животных в условиях полного голода. "Biokimya bu gün və sabah", Elmi konfransın material., Bakı, DPU, 2003.
42. Мусящикова С.С., Черниговский В.Н. Кортикальное и субкортикальное представительство висцеральных систем. Л., 1983, 280с.
43. Никитина А.А. Егорова В.В., Тимофеева Н.М. Недостаточность белка в питании беременных крыс изменяется активность ферментов пищеварительных и непещеварительных органов у второй генерации потомства // Современные проблемы физиологии и санокреталогии. Кишинев, 2005, с.161-164.
44. Ньюсхолм Э., Старт К. Регуляция метаболизма. М.: Мир, 1977, 480 с.
45. Павлов И.П. Главнейшие законы деятельности центральной нервной системы, как они выясняются при изучении условных рефлексов / Полное собрание сочинений, М-Л, 1949, т.3, с.155-170.
46. Павлов И.П. Динамическая стереотипия высшего отдела мозга // Двадцати летний опыт объективного изучения высшей нервной деятельности (поведение) животных. М.: Медицина, 1951, с.397-410.
47. Павлов И.П. Полное собрание сочинений. т.9, М-Л., 1952.
48. Павлыгина Р.А. Любимова Ю.В. Условные пищевые рефлексy, выработанные на основе доминанты. Журн. Высшей нервной деятельности, 1989, т.39, №3, с.478-487.
49. Павлыгина Р.А. Любимова Ю.В. Условные эндогенные рефлексy. Тез. докл. XV съезда Всесоюзн. Физиол. общества. Л.: Наука, 1987, с.266.
50. Павлыгина Р.А. Роль доминанты в замыкании условного рефлексy. Доминанты и условный рефлекс. М.: Наука, 1987, с.48-87.
51. Павлыгина Р.А. Стадия специализации, доминанты и целенаправленное поведение // Журн. Высшей нервной деятельности, 1985, т.35, №4, с.611-624.
52. Панин Л.Е. Биохимические механизмы стресса. Новосибирск: Наука, 1983, 232с.
53. Панин Л.Е. Энергетические аспекты адаптации. Л.: Медицина, 1978, 190с.
54. Паша-заде Г.Р. Некоторые показатели энергетического обмена при различных сроках голодания. Автореферат канд. диссертации, Баку, 1993, 25с.
55. Райцес В.С. Механизмы взаимодействия внутренних и внешних анализаторов. Л.: Наука ЛО, 1980, 148с.
56. Сеченов И.М. (1868) Избранные произведения. Часть 1, М., 1952, 358 с.
57. Сеченов И.М. Рефлексy головного мозга. Л., 1968, 121с.
58. Слоним А.Д. Среда и поведение, формировании адаптивного поведения. Л.: Наука, 1976, 210с.
59. Соколов Е.Н., Незлина Н.И. Условный рефлекс: детектор и командный нейрон // Журн. ВНД им. И.П.Павлова, 2007, т.57, №1, с.5-22
60. Стабровский Е.М. Роль серотонинергической структуры гипоталамуса в регуляции функции эндокринных органов при холодовом стрессе // Криобиология, 1987, №3, с.41-44.
61. Судаков К.В. Биологические мотивации. М.: Наука, 1971, 255с.
62. Судаков К.В. Доминирующая мотивация в механизмах условного рефлексy // Журн. высш. нервн. деятельн. 1999, т.49, вып.6, с.843-883.
63. Судаков К.В. Доминирующая мотивация в системных механизмах памяти // Успехи физиол. наук, 2005, т.36, с.13-36.

64. Судаков К.В. Пластичность системных механизмов мозга // *Успехи физиол. наук*, 1996, т.27, №2, с.3-27.
65. Судаков К.В. *Рефлекс и функциональная система*. Новгород: Изд-во Нов. ГУ им.Я.Мудрого, 1997, 399с.
66. Судаков К.В. Системное построение динамических стереотипов головного мозга // *Успехи совр. Биол.*, 2008, т.128, №3, с.227-244.
67. Телушкин П.К., Ноздрачев А.Д. Гипогликемия и мозг. Метаболизм и механизмы повреждения нейронов // *Успехи физиол.наук*, 1999, №4, с.14-27.
68. Телушкин П.К., Ноздрачев А.Д., Патапов П.П. Показатели энергетического и азотистого обмена у крыс при инсулиновой гипогликемии. *Известия АН, серия биологическая* 2008, №3, с.324-332.
69. Теодореску-Экзарку И. *Общая хирургическая агрессология*. Бухарест, 1973, 365с.
70. Тепперман Дж., Тепперман Х. *Физиология обмена веществ и эндокринной системы*. М.: «Мир», 1989, с.470-477.
71. Тимофеева Н.М. Метаболическое/пищевое программирование ферментных систем тонкой кишки потомства // *Росс.Физиол.журн. им. И.М.Сеченова*, 2000, т.86, с.1531-1538.
72. Тимофеева Н.М., Егорова В.В., Никитина А.А. Качество питания во время беременности или лактации программирует функционирование ферментных систем пищеварительных и непищеварительных органов у «правнуков» во взрослой жизни // *Ж. Эвол.биол. и физиол.*, 2008, т.44, №2, с.214-215.
73. Угрюмов М.В. *Механизмы нейроэндокринной регуляции*. М.: Наука, 1999, 299с.
74. Угрюмов М.В. Эндокринные функции мозга у взрослых млекопитающих в онтогенезе // *Онтогенез*, 2009, т.40, №1, с.19-29.
75. Хорст А. *Молекулярная патология*. М.: Медицина, 1967, 199с.
76. Цветков Е.А. Щелевидные контакты: структура, функции и регуляции // *Журн. эволюцион. биохимии*, 2001, т.37, №5, с.349-355.
77. Черниговский В.Н. *Афферентные системы внутренних органов*. Киров, Изд-во: Военно-Морск. мед-акад., 1943, 214с.
78. Черниговский В.Н. Значение интерорецептивной сигнализации в пищевом поведении животных. М.-Л., 1962, 52с.
79. Черниговский В.Н. *Интерорецепторы – М., Мед гиз*, 1960, 659с.
80. Черниговский В.Н. *Интерорецепторы*. Труды ВММА, 1949, т.17,
81. Черниговский В.Н. К истории возникновения и развития одной из идей И.М.Сеченова. В кн.: *Рефлексы головного мозга. Междунар. коф. посв. 100-летию выхода в свет одноименного труда И.М.Сеченова*. М., «Наука», 1965, с.158-166.
82. Черниговский В.Н. Мысли И.М.Сеченова о «Темных» ощущениях и их дальнейшее развитие / Изд-во АН СССР, *Сер.биол. наук*, 1977, №1, с.18-30.
83. Черниговский В.Н. *Нейрофизиологический анализ кортиковисцеральной рефлекторной дуги*. Л., 1967, 120с.
84. Шапавалов А.И., Ширяев Б.И. Передача сигналов в межнейронных синапсах. Л., 1987, 231с.
85. Чекулаев В.А., Шелепов В.П., Паша-заде Г.Р., Шапот В.С. Взаимосвязь нарушений обмена глюкозы и секреции соматотропного гормона, тироксина, тиротропина, показателя гематокрита у крыс с гепатомами // *Экспериментальная онкология*, 1987, т.9, №6, с.62-67.
86. Шеперд Г. Соматическая чувствительность. Из книги: *Нейробиология*. Москва, «Мир», 1987, с.318-366.
87. Agnati L.F., Leo G., Zanardi A. et.al. Volume transmission from cellular to molecular networks: history and perspectives // *Acta Physiol. (Oxf)*, 2007, v.187, N1-2, p.329-344.

88. Ames A. *CNS energy metabolism as related to function // Brain Res. Rev.* 2000. v. 34. p.42-68.
89. Amiel S.A. *Studies in hypoglycaemia in children with insulin-dependent diabetes mellitus // Horm. Res.*, 1996, v.45, p.285-290.
90. Anderson B. *Receptors subserving hunger and thirst handbook of sensory physiology vol3/1. Enteroreceptors, Berlin-Heidelberg. New York, 1972, p.187-216.*
91. Auer R.N. *Hypoglycemic brain damage // Stroke*, 1986, v.17, p.699-708.
92. Balazs R., Machiyama V., Hammoun B.L. et.al. *The operation of the gamma-amino butyrate by path of the tricarboxylic acid cycle in brain tissue in vitro // Biochem. J.* – 1970 – 116, - p.461-467.
93. Bernhart L., Siesjo B.K. *Cerebral metabolic and circulatory changes induced by hypoxia in starved rats // J. Neurochem.*, 1978, v.31, N5, p.1265-1276.
94. Boelli G.B., Fanelli C.G., *Physiology of glucose counterregulation to hypoglycemia // Endocrinol Metab. Clin.*, 1999, v.28, p.467-493.
95. Burt J.M., Spray D.S. *Ionic agents modulate gap junctional conductance between cardiac myocytes // Am. J. Physiol.*, 1998, v.254, p.1206-1210.
96. Chandel N.S., Maetepe E., Coldwasser E. *Mitochondrial reactive oxygen species trigger hypoxia induced transcription // PNAS.* 1988, v.95, p.11715-11720.
97. Dermietzel R. *Gap junction wiring: a "new" principle in cell-to-cell communication in the nervous system // Brain Res. Rev.*, 1998, v.26, p.176-183.
98. Desai M., Byrne C.D., Zhang J., Petry C.J., Lucas A., Hales C.N. *Programming of hepatic insulin-sensitive enzymes in off-spring of rat dams fed a protein-restricted diet // Am. J. Physiol.*, 1997, v.272, N5, Pt.1, p.1083-1090.
99. Eskay R.L., Mical R.S., Porter J.C. *Relationship between luteinizing hormone releasing hormone concentration in hypophysis portal blood and luteinizing hormone release intact, castrated and electrochemically-stimulated rats // Endocrinology*, 1977, v.100, p.263-270.
100. Garcia-Ruiz C., Fernandez Checa J.C., Kaplowitz N. *Bidirectional mechanism of plasma membrane transport of reduced glutathione in intact rat hepatocytes and membrane vesicles // J. Biol. Chem.*, 1992, v.267, p.22256-22264.
101. Goldfrey K.M., Barker D.J.P. *Fetal nutritional and adult disease // Am. J. Clin. Nutr.* 2000, v.71, Suppl. p.13445-13525.
102. Hagen T.M., Aw T.Y., Jones D.P. *Glutathione uptake and protection against oxidative injury in isolated kidney cells // Kidney Int.*, 1988, v.34, p.74-81.
103. Hellon R.F. *Central thermoreceptors and thermoregulation In: Handbook of sensory physiology vol3/1. Enteroreceptors, Berlin-Heidelberg. New York, 1972, p.161-186.*
104. Jackson I., Mueller G.P. *Neuroendocrine interrelationships // Biological regulation and development hormone action. N.Y.: Plenum Press, 1982, p.127-202.*
105. Jones D.P. *Redox potential of GSH/GSSG couple: assay and biological significance // Methods Enzymol.*, 2002, v.348, p.93-112.
106. Kandler K., Katz L. *Coordination of neuronal activity in development visual cortex by gap junction mediated biochemical communication // J. Neurosci.*, 1998, v.18, p.1419-1427.
107. Kannan R., Yi I.R., Tang D. et.al. *Identification of a novel, sodium-dependent, reduced node in the circuitry for biologic redox signaling and control // FASEB, J.*, 2004, v.18, p.1246-1248.
108. Laborik H. *Regulations metaboloques et tissue conjonctif // Agressologic*, 1965, N5, p.301-307.
109. Lienhart G.E., Kim H.H., Rausome K.J., Gorge J.G. *Immunological identification on insulin responsive glucose transporter. -Biochem. Biophys. Res., Commun.*, 1982, v.105, p.1150-1156.

110. Mandarino L., Ibo M., Blanchard W. et al. Stimulation of insulin release in the absence of extracellular calcium of isobutylmethylxanthine and its inhibition by somatostatin // *Endocrinol* -1990 -106 – p.123-136.
111. Meyers C., Arimura A., Gordon A. Somatostatin analogs which inhibit glucagon and growth hormone more than insulin release // *Biochem. and Biophys. Res. Commun* -1977 -74. p.630-635.
112. Moreno A.P., Fishman G.I., Spray D.C. Phosphorylation stiffens unitary conductance and modifies voltage dependent kinetics of human connexin 43 gap junction channels // *Biophys. J.*, 1992, v.62, p.51-54.
113. Nakata V., Iwai M., Kimura S., Shimazu T. Prolonged decrease in hepatic connexin 32 in chronic liver injury induced by carbon tetrachloride in rats // *J.Hepatol*, 1996, v.25, p.529-573.
114. Payton B.W., Bennett M.V.L., Pappas G.D. Permeability and structure of junctional membranes at an electronic synapse // *Science*, 1969, v.166, p.1641-1643.
115. Pereda A., Wolzson D.S., Faber D.S. Postsynaptic modulation of synaptic efficacy at mixed synapses on the Mauthner cell // *J.Neurosci*, 1994, v.14, p.3704-3712.
116. Perez-Velasquez J.L., Valiante T.A., Carlen P.L. Modulation of gap junctional mechanisms during calcium-free induced field burst activity; a possible role electrotonic coupling in epileptogenesis // *J.Neurosci*, 1994, v.14, p.4308-4317.
117. Pinzani M., Marra F., Carloni V. Signal transduction in hepatic stellate cells // *Liver*, 1998, v.18, N1, p.2-13.
118. Risch S.C., Kalin N.H., Cohen R.M. et al. Muscarinic cholinergic influences on ACTH and β -endorphin release mechanisms in human subjects // *Peptides*. – 1981, -2, suppl. N1 – p.95-97.
119. Root A.W., Shulman D., Root J., Diamond F. The interrelationships of thyroid and growth hormones: effect of growth hormone releasing hormone in hypo and hyperthyroid male rats // *Acta, endocrinol* – 1987, -113, suppl. N279, p.367-375.
120. Rorick B., Klaus G., Sutor B. Beta adrenoceptor activation reduces dye-coupling between immature rat neocortical neurons // *Neuroreport*, 1995, v.6, p.1811-1815.
121. Rorick B., Klaus G., Sutor B. Dye coupling between pyramidal neurons in developing rat prefrontal and frontal cortex is reduced by protein kinase A activation and dopamine // *J.Neurosci*. 1995, v.15, p.7386-7400.
122. Rumsey S.C., Kwon O., Xu G.W. et al. Glucose transport isoforms GLUT-1 and GLUT-3 transport dehydroascorbic acid // *J.Biol.Chem*. 1997, v.272, p.18982-18989.
123. Saez J.C., Spray D.C., Nain A.C., Hertzberg E.L. et al. cAMP increases junctional conductance and stimulates phosphorylation of the 27kDa principal gap junction polypeptide // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1988, v.83, p.2473-2477.
124. Sanders N.R., Knott G.W., Dziegielewska K.M. Barriers in the Immature Brain // *Cell. Mol. Neurobiol.*, 2000, v.20, N1, p.29-40.
125. Sayer A.A., Sydale H.E., Dennison E.M., Gilbody H.J., Duggleby S.L. et al. Birth weight at 1 of age and body composition in older men, findings from the Hertfordshire Cohort Study // *Am.J.Clin.Nutr*. 2004, v.80. p.199-203.
126. Semenza G.L. HIF-1 mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia // *J.Appl Physiol.*, 2000, v.88, p.1474-1480.
127. Sokolov L. Measurement of local glucose utilization and its use in mapping local functional activity in the central nervous system // *In: Neurosurgical treatment in psychiatry, pain and epilepsy / W.H.Sweet et al. eds, - Baltimore; Univ. Press, 1977 – 3. - p. 5394.*
128. Sopwith A.M., Penny E.S., Besser G.M., Rees L.H. Stimulation by food of peripheral plasma immunoreactive growth hormone releasing factor // *Clin. Endocrinol*, -1985, -22, N3 – p.337-340.

129. Takeda A., Kanoh M., Shimazu T., Takuchi N. Monoclon antibodies recognizing different epitopes of the 27kDa gap junction protein from liver // *J.Biochem.*, 1988, v.10, p.901-907.
130. Velasques J.L., Han D., Carlen P.L. Neurotransmitter modulation of gap junctional communication in the rat hippocampus // *Eur.J.Neurosci*, 1997, v.9, p.2522-2531.
131. Vinsent I.D., Simmonet G. Les neurohormones // *J.Physiol. Paris*, 1981, v.81, p.51-87.
132. Wheeler T.J., Simpson I.A., Sogin D.C. et.al. Detection of the rat adipose cell glucose transporter with antibodies against the human red cell glucose transporter – *Biochem. Biophys. Res., Commun.*, 1982, v.105, p.89-95.

Глава VI

ЭВОЛЮЦИОНИРУЮЩАЯ РОЛЬ СОСТАВА ПИЩИ В ФОРМИРОВАНИИ МЕХАНИЗМОВ ПРОГРАММЫ НЕЙРОГУМОРАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ НА УРОВНЕ ЦНС АДАПТИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ – «СТРУКТУРНОГО СЛЕДА АДАПТАЦИИ»

В течение многих лет в нашей лаборатории на моделие общего, белкового и витаминного голодания сформировалось представление, согласно которому в ЦНС функционируют специфический механизм «структурного следа адаптации», сформировавшийся в результате эволюции живых систем и является последствием проявления генетически детерминированных физико-химических следовых процессов. Этот универсальный механизм является основным звеном во всех видах приспособительного поведения. Его основу составляют метаболические реакции, протекающие на уровне цитоплазмы клеток органов, от которых идут сигналы о состоянии гомеостатических систем в организме, которое воспринимаются специфическими интерорецепторами на уровне ЦНС и формируют программу нейрогуморальной регуляции адаптивного поведения – «структурного следа адаптации» [Аскеров, 1991].

Известно, что в результате межклеточных и межтканевых взаимодействий определяет в многоклеточном организме состояние разнообразных специализированных рецепторов, или, вернее, рецепторов в большом количестве разбросанных по всему организму и расположенных как в кровяном русле, так и в других общеорганизменных средах и различных структурах [Черниговский, 1960].

В свою очередь состояние этих многочисленных интерорецепторов (хемо-, баро-, термо-, механо-, вестибуло-рецепторов и ряда других) по многочисленным центростремительным или афферентным нервным волокнам непосредственно или через ряд переключателей сообщается в соответствующие отделы мозга определенным клеточным представительствам. В соответствующие отделы мозга также поступают сообщения от различных экстерорецептивных структур (органы зрения, слуха, обоняния и т.д.), а также болевых рецепторов [Куффлер, Николс, 1979].

Таким образом, в определенные отделы мозга по строго специфическим путям [Сперри, 1959, с.53] поступает вся информация о внешнем и внутреннем мире через соответствующие состояния специфических рецепторов, также, по-видимому, к соответствующим специфическим клеточным представительствам. А это значит, что между всеми рецепторами многоклеточного организма и мозгом осуществляется информационно-энергетическое взаимодействие. Несомненно, что на таком же лиганд-рецептором уровне осуществляется работа мозга и по дальнейшей обработке поступающей информации, и по выработке при ее участии решающей о дальнейшем поведении живой системы, и для создания программы по ее реализации. Таким образом, кажется убедительным предположение, что на всех уровнях работы мозга его клеточными элементами имеет место информационно-энергетическое взаимодействие и такое же взаимодействие имеет место между клетками мозга и остальными клетками, и тканями организма. Итак, самоорганизация на основе информационно-энергетического взаимодействия – вот краеугольный камень, лежащая в основе становления организации и поведении живых систем. Это первое положение о принципах работы живых систем, которым мы придерживались в наших работах.

Как известно эволюционные идеи, выдвинутые в трудах И.М.Сеченова, И.П.Павлова, А.Н.Северцова, Л.О.Орбели, П.К.Анохина, А.А.Волохова, Е.М.Крепса и др. русских ученых явились основополагающими в установлении закономерностей функционирования систем высокоорганизованного организма животных и человека, особенно нервной системы. Значительный вклад в понимании эволюции сложных форм нервной деятельности вносит онтогенетический подход наблюдения за количественными и качественными изменениями структуры и функции ЦНС в процессе индивидуального развития организма. Это второе положение о принципах работы живых систем, которых мы придерживались в наших работах.

Следующий важный аспект (момент) – роль пищи в биологическом круговороте между неорганическим миром и жизнью, т.е. взаимосвязь между первыми и вторыми термодинамическими законами (между неживыми и живыми существами) – это третий аспект в наших работах. О важности этого аспекта в живых системах А.Д.Слоним отмечает, что «Существенной связью живого организма с окружающей средой, писал И.П.Павлов – является связь через известные химические вещества, которые должны поступать в состав данного вещества, то есть связь через пищу. Однако, пища принципиально отличается от всех других факторов внешней среды: в процессе поглощения она превращается из внешнего во внутренний фактор, и более того, ее элементы трансформируются в энергию физиологических функций и структурные элементы живого тела. Именно, поэтому влияние пищи является определяющим в обеспечении оптимального роста и развития живого организма адаптации к воздействию различных агентов внешней среды [Слоним, 1976].

Дело в том, что каждая физиологическая функция протекает с потреблением энергии. Энергетика охватывает практически все физиологические и биологические проблемы жизни, от процессов репродукции до причин смерти, от проблем питания при голоде до нарушений питания при ожирении, от процессов адаптации к различным условиям существования живого организма до причин деградации живой материи, от причин возникновения различных болезней и до фазы их окончательного исхода. Все эти крупные проблемы современной физиологии и патологии в настоящее время интенсивно изучаются и могут, представлены в виде предположений, постулатов и окончательных выводов связанные энергетическими проблемами [Иванов, 2010].

Согласно 2-му закону термодинамики, энергия в закрытых системах с течением времени уменьшается и становится равной нулю. Живые организмы представляют собой открытые системы, существование которых поддерживается за счет притока энергии извне. Энтропия в таких системах не увеличивается, поскольку компенсируется притоком негэнтропии, источником которой является поступающая извне и перерабатываемая внутри пищи. В живых организмах в результате окислительного метаболизма происходит деградация пищи, в результате которой энтропия в окружающем организма пространстве возрастает. Таким образом, живой организм можно рассматривать как донор энтропии и как акцептор негэнтропии относительно окружающего пространства, он же является акцептором пищи и донором продуктов ее переработки [Климов, 2008].

Метаболический гомеостаз находится под постоянным транскрипционным контролем [Desvergne, Michalik, Wahli, 2006]. В том числе транскрипционной регуляции подвергается промежуточный метаболизм глюкозы, аминокислоты, липидов и холестерина. При этом факторы транскрипции интегрируют сигналы, поступающие из других путей регуляции [Wormuthet.al. 2006] обеспечивая гомеостаз.

Большинство метаболических путей тесно связано с первичным энергозапасанием или потреблением. Поэтому, ферменты и кофакторы, включенные в эти процессы, очевидно, могут также функционировать как модификаторы экспрессии генов. Была выдвинута гипотеза об их роли в прямой связи метаболизмом и транскрипцией [Shi, Shi, 2004].

В.А.Яковлева [1973] отмечает, что большинство коферментов находятся в тесной связи с витаминами, коферменты являются активными центрами многочисленных ферментов. Особенностью кофермент содержащих ферментов является то, что в комплексе апофермент-кофермент, т.е. оба компонента ферментов существенно влияют на свойства друг друга. Белковая структура апоферментов в наименьшей мере, чем структура кофермента влияют на каталитическую активность многих ферментов.

Коферментные витамины, т.е. витамины, которые используются во внутриклеточном обмене веществ, как структурные блоки в биосинтезе коферментов – наиболее четко ограниченная группа соединений. К ним относится тиамин, рибофлавин, никотиновая кислота, никотинамид, пиридоксин, биотин, липоевая, пантатеновая и фолиевая кислоты и цианокобаламин [Чаговец, Лахно, 1974]. В этом перечне отсутствуют холин, аскорбиновая кислота, инозитол, *n*-аминобензойная и пангамовая кислоты, т.е. водорастворимые витамины группы В, для которых еще не окончательно установлена коферментная функция. В настоящее время стало известно, что витамины, являясь неотъемлемым компонентом пищи и участвуют во всех жизненных процессах гомеостатических реакций, а также вовлечены в регуляцию внутриклеточных регуляторных механизмов, от сигнальных до реализации генетической программы трансляции и транскрипции. В реализации этих механизмов особую роль отводится витаминам А, Д, Е [Сторожок и др., 2005; Власова, Аврова, 2010; Никольский, Василенко, 2000].

Следует отметить, что согласно традиционным представлениям небольшие липофильные сигнальные соединения как стероидные и тиреоидные гормоны, 1- α , 25-дигидроксивитамин Д₃, ретиноевая кислота (витамин А) и витамин Е, легко проникают в клеточную мембрану и взаимодействуют с локализованными в цитоплазме и/или ядре рецепторными белками, выполняют функции факторов транскрипции непосредственно регулирующих активности промоторов компетентных генов [Смирнов, 2002].

Следует отметить, что в настоящее время подобные данные получены в отношении негеномного действия андрогенов [Castoria et. al, 2003], прогестерона [Ballareetal., 2003], гормональной формы витамина Д₃ [Ahola et. al., 2003], возможно ретиноидов [Teruel et.al., 2003].

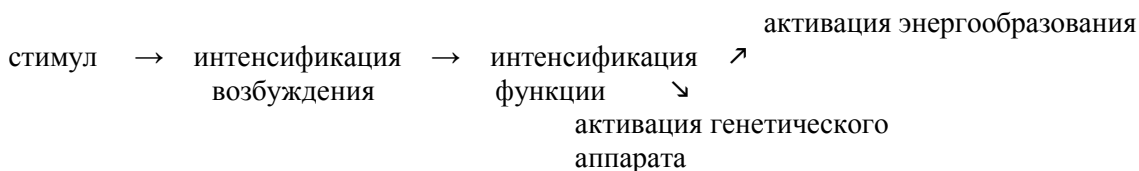
Ф.З.Меерсон [1967] говорит, о влиянии на обмен, и, в конечном счете, на структуру и функцию клеток и органов набора метаболитов, поступающих во внутриклеточную среду из внутренней среды организма. Этот набор, очевидно, является интегративным итогом состава пищи, поступающей из внешней среды, совершенства процесса пищеварения и всасывания и способности различных органов осуществлять захват веществ из притекающей крови. Значение данного фактора в регулировании метаболизма клетки, по-видимому, очень велико, так как неспециализированные метаболиты, о которых здесь идет речь, могут фигурировать в клетке в нескольких различных ролях. Эти вещества могут являться субстратами, расщепление, которых обеспечивает образование энергии в клетке; предшественниками, из которых синтезируются молекулы жизненно важных соединений;

не образующимися в организме кофакторами жизненно важных реакций; наконец, они могут быть специфическими активаторами ферментов или специфическими индукторами их синтеза (стр. 35)

Все вышеизложенные факты могут быть основанием для высказывания мыслей о роли витаминов в регуляции жизненно важных реакций организма и обмена веществ.

Другим важным требованием предъявляемым организмом к физиологической функции клетки, обычно реализуется в форме регуляторных стимулов, например, нервных. Так нервные импульсы, приходящие к мышечной или нервной клетке, через процесс возбуждения вызывают немедленную мобилизацию функции этих клеток: мышечная клетка сокращается, а нейрон начинает генерировать и приводить возбуждение. Последующая мобилизация энергообразования и синтеза белков в этих клетках является в значительной мере следствием первично возросшей функции. Эта мобилизация обеспечивает восстановление сократительных структур в мышцах, ресинтез медиатора и ферментов калий-натриевого насоса в нейроне: она составляет пластическое и энергетическое обеспечение функции (стр.34).

Ф.З.Меерсон (1967) считает, что любая функция в основном протекает по этой схеме:



Автор считает, что все механизмы целого организма реализуют свой эффект в клетке через взаимосвязи между основными внутриклеточными процессами и через филогенетически более древние механизмы и регуляции которые становятся, таким образом, звеньями регуляторной системы организма. Это положение в полной мере относится к процессу синтеза нуклеиновых кислот и белка, составляющего основу пластического обеспечения функций организма (стр. 37). В настоящее время также известны две основные рецепторные системы регуляции обменных процессов в клетке. Рецепторы первого типа (А) связаны с локализованным в мембране ферментом аденилатциклазой, превращающим АТФ в цАМФ, который активирует протеинкиназу А. Последняя, в свою очередь, активирует ферментные системы углеводного и липидного обмена и провоцирует интенсификацию энергетического обмена. Рецепторы второго типа (В) взаимодействуют с другим мембрано-связанным ферментом фосфолипазой С, который образует из фосфатидилинозитилфосфата (ФИФ) диацилглицерол (ДАГ) являющийся активатором протеинкиназы С. Этот фермент способен активировать систему биосинтеза белка вследствие фосфорилирования гистонов и некоторых других белков генетического аппарата клетки, приводя в результате к интенсификации пластических процессов и к индукции ферментов, в частности, ферментов системы метаболизма адаптогенов ксенобиотиков [Каплан и др., 1990].

Сейчас стало известно, что сформировавшийся в филогенетическом развитии и хранимый в памяти поведенческий акт приводит к выживанию при определенных условиях, согласованию функций, активностей, функциональных синаптических полей и метаболизму многих элементов нейрона. Обстановка действует на иерархию жизненного опыта в противоположном направлении: определенная организация внешних воздействий

через синаптические влияния на определенные функциональные синаптические поля соответствующим образом влияет и на согласование метаболизмов нейронов.

Все эти соотношения осуществляются только через системные процессы: локальные изменения тканевого метаболизма, например, в гипоталамусе становятся мотивацией, только через межнейрональные и межтканевые согласования метаболизма в масштабе мозга и организма; внешние воздействия эффекта дефицита питания в данном случае учитываются как обстановочный фактор и только через сопоставление воздействий с функциональным синаптическим полем, которые в свою очередь определяются характером метаболизма нейронов, что составляет метаболическую основу интегративных процессов мозга [Швырков, 1978, с. 128].

Учитывая важность вышеуказанных научных положений в наших модельных опытах, мы использовали влияние 2-х основных рецепторных систем регуляции обменных процессов в клетке, т.е. интенсификацию пластических процессов и индукцию ферментов энергетического обмена в клетках организма. Для интенсификации этих процессов мы воспользовались адекватными физиологическими моделями: общим, белковым и витаминным голоданием.

В настоящее время можно считать доказанным, что высокий уровень энергетического обмена характерная черта нервной ткани [Balazs et.al., 1970; Sokolov, 1977]. Также известно, что около 70% всей глюкозы, поступающей с пищей, утилизируется этим органом. В условиях длительного голодания мозг человека в состоянии утилизировать кетоновые тела в качестве энергетического субстрата, удовлетворяя около 60% всех затрат [Ньюсхолм, Старт, 1977].

Следует отметить, что в последнее время появилась современная концепция об астроцитарно-нейрональном шаттле лактата [Зильбертер, Зильбертер, 2012], где отмечается, что астроциты вносят существенный вклад в захват глюкозы вовремя глутаматергической активности. Глюкоза, захваченная астроцитом, преобразуется в лактат, транспортируемый во внеклеточное пространство. Параллельно идет захват лактата нейронами, которые используют его в дополнение к глюкозе, чтобы покрыть свои высокие энергетические потребности [Magistretti, 2009] и на экспериментах на свободно передвигающихся крысах обнаружили, что лактатный астроцитарно-нейрональный шаттл необходим для формирования долгосрочной памяти [Suzuki, Stern, Bozdagiet.al, 2011].

Таким образом, современные данные подтверждают ведущую роль лактата как энергетический субстрат (ЭС), поддерживающий нейрональную активность и что существенная часть лактата поставляется к нейронам астроцитами.

Результаты наших экспериментов на модели безбелкового питания подтверждают предположение о том, что в ЦНС при экстремальных условиях энергообеспечения переключается на новый уровень, а именно на лактатный цикл. Именно переход механизма энергообеспечения вызывает изменение в изоферментном спектре LDH и, в том числе, ферментном спектре гликолиза – фермента PPi-ase, поддерживающий генерацию АТФ в гликолизе, где 70% энергии, образующийся из глюкозы, расходуется на поддержание функции глутаматергических нейронов через ЦТК с активным участием фермента GDH. Заметное повышение активности аэробного изоферментного спектра LDH является доказательством механизма генерации АТФ непосредственно из молекулы глюкозы. Одновременно, это свидетельствует о том, что 10 дневное безбелковое питание существенно не нарушает механизм энергообеспечения и внутриклеточную белковую

пластичность нейронов. Таким образом, внутриклеточная адаптивно-компенсаторная реакция протекает в 2 этапа: на первом – внутриклеточный компенсаторный процесс поддерживается за счет запасных свободных фондов метаболитов, который в течение 5-7 суток сохраняет информационное равновесие на уровне основных образований ЦНС; на втором – реакция протекает за счет катаболических ферментативных процессов, сопровождающихся интенсивным обновлением структурных и интегральных белков нейрональных элементов основных образований мозга, ответственных за регуляцию центральных механизмов адаптивного поведения [Аскеров и др., 2006]. Наблюдаемые в наших экспериментах на фоне безбелкового питания активности ферментов LDH, PP_i-ase и повышение активности анаэробного изоферментного спектра LDH, свидетельствует о том, что ЦНС переходит на другой уровень энергообеспечения, т.е. при нормальном адекватном состоянии организма ЦНС свою энергетическую потребность обеспечивает за счет глюкозы. При нарушении этого режима ЦНС переходит на другой уровень энергообеспечения. Это четко проявляется в работе ключевых механизмов энергообеспечения, таких как ферментативные реакции, непосредственно связанные с пентозомонофосфатным шунтом и циклом Кребса на уровне ЦНС. Заметное уменьшение активности ферментов мы объясняем тем, что нарушение транспортных механизмов глюкозы из крови в ЦНС связано с механизмами внутриклеточного транспорта энергообеспечения, необходимого для генерации АТФ и активацией ферментов обеспечивающих нормальное течение первого этапа гликолиза. Правильность мнения, что PP_i-ase и глюкоза транспортируются специальными белковыми молекулами, подтверждаются литературными данными [Shepherd, Kahn, 1999; Simpson, Cushman, 1986; Suzuki, Kono, 1980]. Реактивация комплекса Е-АДР может быть достигнута либо при связывании PP_i, либо медленным АТФ-зависимым освобождением АДР. Заметное повышение содержания водорастворимых белков в наших экспериментах на 20- и 30-ые сутки БП и снижение структурных белков в нейронных организациях сенсомоторной и лимбической коры может способствовать нарушению физико-химических свойств белков и в том числе фактора транспорта PP_i. Это также может быть причиной нарушения генерации АТФ из глюкозы и перехода на лактатный цикл [Магеррамова, Аскеров, 2002; Курбанова, Рашидова, Аскеров, 2005]. Все вышеизложенные факты и литературные данные показывают, что 10-дневное БП при заметном повышении содержания водорастворимых белков в механизме энергообеспечения ЦНС существенных изменений не вызывает. Углубление сроков БП способствует переключению ферментной системы гликолиза. При этом механизм энергообеспечения мозга из фондов глюкозы переключается на использование лактата и аминокислот как источника энергии с помощью изоферментного спектра LDH и механизмов глюконеогенеза с вовлечением ферментов цикла Кребса, т.е. ЦНС в механизме энергообеспечения из глюкозы переключается на альтернативные источники энергообеспечения, в дальнейшем, переключается на глиальные. Следует отметить, что эти уровни механизмов энергообеспечения четко коррелируют с уровнем различных пулов водорастворимых и структурных белков нейронов и глиальных клеток.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что ферментативная система энергообеспечения тесно связана с физико-химическим состоянием периферических водорастворимых и интегральных (структурных) белков органов и ЦНС.

Для ясного представления изучаемого нами научного направления нам необходимо иметь ясное представление об особенностях регуляции биологических систем

энергообеспечения на модели белкового и витаминного голодания. При исследовании регуляции биологических систем необходимо учитывать существование иерархии регуляторных механизмов, которая соответствует иерархии уровней материальной организации [Гаджиев, Чернышев, 1976; Конев, 1979; Афанасьев, 1986].

Регуляторные механизмы, реализующиеся на нижних уровнях материальной организации, имеют подчиненное значение по отношению к регуляторным механизмам, действующим на более высоких структурных уровнях. С учетом существования иерархии регуляторных механизмов последние могут быть разделены на два этапа: механизмы гомеостаза и механизмы слежения [Waterman, 1968; Розен, 1969]. К первым относят регуляторные механизмы, обеспечивающие поддержание на постоянном уровне ключевых параметров системы и, следовательно, обеспечивающие возможность существования системы как таковой, например, в клетке существуют гомеостатические механизмы поддержания отношения $[NAD]/[NADH]$ соотношения между одинаковыми нуклеотидами. С помощью механизмов слежения осуществляется контроль функционирования структурного уровня как единой системы. Эти системы реализуются с помощью сигналов, поступающих от более высоких уровней материальной организации. Благодаря этим механизмам происходит переключение системы на новый режим функционирования в соответствии с требованиями внешней среды. Регуляторные факторы, обеспечивающие контроль функционирования системы как целью, является внешними по отношению к системе.

Деление регуляторных механизмов на механизмы гомеостаза и механизмы слежения относительно. Все зависит от того, какого уровня системы мы рассматриваем, например, если мы рассматриваем уровень, соответствующий ферменту, то аллостерический механизм регуляции является для фермента механизмом слежения (контроль сверху). Если мы рассматриваем уровень клетки, то аллостерический механизм попадает в группу механизмов, обеспечивающих гомеостаз.

Механизмы регуляции, реализующиеся на разных уровнях материальной организации, имеют различное быстроедействие. Общепринятой является точка зрения, согласно которой чем более высокое положение в иерархии занимает регуляторный механизм, тем выше скорость его реализации. Это объясняется тем, что в высших иерархических уровнях регуляции в большей степени, чем в низких, представлены быстроедействующие процессы [Антомонов, 1977; Конев, 1979].

Важной особенностью структурной организации биологических объектов как управляемых систем является пространственная разделенность рабочих центров и центров управления. Рабочие центры выполняют основную функцию данного структурного уровня, а через центры управления реализуются механизмы слежения, т.е. механизмы контроля функционирования структурного уровня как единой системы. Рабочую часть структурного уровня А.М.Уголев предложил называть *эргомом* [Уголев, 1977]. Б.И.Курганов, А.Е.Любарев [1991] по этому поводу отмечают, что к структурному уровню, соответствующему биомакромалокулам, а именно к ферментам. Для фермента рабочий центр – это активный центр, где происходит химическая трансформация субстрата, центр управления – это аллостерический центр, где происходит связывание метаболита-регулятора (аллостерического эффекта). Аллостерический механизм регуляции активности ферментов может быть классифицирован как механизм слежения, обеспечивающий

оптимальное функционирование фермента в системе более высокого уровня сложности – в метаболической системе.

Какие взаимоотношения существуют между аллостерическими и изостерическими механизмами в регуляции активности ферментов? Изостерический механизм регуляции реализуется путем воздействия модификатора на активный центр фермента. Этот тип регуляции характерен для низкомолекулярных катализаторов. Переход от низкомолекулярных катализаторов на более высокий уровень материальной организации соответствующий высокомолекулярным катализаторам – ферментам, обеспечивает возможность реализации иерархически более высокого, аллостерического механизма регуляции. Это становится возможным благодаря тому, что достаточно большие размеры белковой молекулы допускают размещение в ней центра управления системы – центра связывания модификаторов, отличных по химической структуре от субстратов ферментной реакции. Таким образом, изостерический и аллостерический механизм регуляции имеют различное иерархическое значение.

Р.М.Меджитов [1991] отмечает, что главной особенностью в молекулярных механизмах регуляции является способность определенного класса белков (для удобства будем называть их регуляторными белками – РБ), изменять свою активность при взаимодействии с сигнальными лигандами. Примерами РБ являются аллостерические ферменты, белки-активаторы и репрессоры транскрипции, мембранные рецепторы, внутриклеточные рецепторы и т.д. Далее автор отмечает, что часто предшественниками сигнальных молекул являются субстраты, которые не синтезируются самим организмом и являются, таким образом, лимитирующим фактором в метаболизме.

Это, безусловно, сыграло роль при выборе их в качестве биорегуляторов из числа других метаболитов. По-видимому, с этим связано и различие сигнальных молекул растений и животных. Такими активными сигнальными молекулами могут быть витамины Е, Д, А и группы В [Спиричев, 2005; Капралов, Донченко, Петрова, 2003; Власова, Аврова, 2010; Сторожок, Дарюхина, Цветкова, Цымбаль, 2005]. Помимо низкомолекулярных лигандов активность ферментов может регулироваться белок-белковыми взаимодействиями [Фридрих, 1986]. Автор отмечает, что по всей видимости регуляторные лигандсвязывающие домены РБ происходят от каталитических доменов того самого или другого фермента, либо в результате дубликации генов [Engel, 1973], либо путем объединения с другими генами [Fletterick, Sygusch, Semple, Madsen, 1976]. Это дает основание сделать заключение о том, что гены ферментов одновременно могут свое регуляторное действие оказать на апоферментную и коферментную регуляторному центру. Это активность ферментов появилось в эволюции как регуляторных белков [Меджитов, 1991, с.5]. Автор отмечает, что если к одному и тому же простому ферменту присоединятся разные акцепторные домены, то образуются изоферменты с различной регуляторной специфичностью. В качестве примера можно привести фермент 3-дезоксид-арабиногептулозонат-7-фосфатсинтетазу (КФ 4.1.2.15), одна из изоформ, которая ингибируется фенилаланином, а другая – тирозином. Такой способ образования изоферментов отличается от случая, когда изоферменты возникают в результате дубликации и последующей дивергенции гена, кодирующего исходный фермент. Такие изоферменты (например, лактатдегидрогеназа (КФ 1.1.1.27) характеризуются различными кинетическими параметрами (K_m , оптимум рН и т.д.), но не специфичностью к сигнальным молекулам. Уместно отметить, что к настоящему времени известно 7 разновидностей

сигнальных STAT белков, близких друг к другу по молекулярной массе функциональным свойствам. Они характеризуются общностью плана строения и высокой степенью гомологии, особенно в N-концевой части [Schindler, 1999]. STAT белки (signal transducers and activators of transcription) насчитывается от 750 до 950 аминокислотных остатков и содержит нескольких консервативных доменов. Консервативный N-концевой участок служит для кооперативного взаимодействия STAT белков с ДНК. В средней части молекулы находится ДНК-связывающий домен. Ближе к С-концу расположена SH2 (Src. homology 2), наличие, которого имеет особое значение для функционирования STAT белков. Первоначально он необходим для взаимодействия с фосфолированными по тирозину рецепторами, что дает возможность тирозинкиназе рецептора активировать молекулу STAT фосфолированием по тирозину, расположенному на С-конце молекулы STAT. Далее, SH2 домены двух молекул STAT связывается с фосфотирозином друг друга, что приводит к образованию стабильного димера. Именно в виде димера STAT белки транспортируются в ядро и активируют транскрипцию определенных генов [Shuai, Horvath, Huanget.al, 1994].

Р.М.Меджитов [1991] отмечает, что действие биорегуляторов должно быть строго специфичным, и такая специфичность обеспечивается комплементарным взаимодействием лиганда с аллостерическим центром РБ. Если сигнальные молекулы произошли от метаболитов, то, вероятно, аллостерические участки произошли от каталитических центров тех ферментов, для которых эти метаболиты являлись субстратами. Поскольку между первичной и третичной структурами белков существует врожденная корреляция [Шульц, Ширмер, 1982], точечные мутации в каталитическом центре фермента могут приводить к тому, что каталитическая активность исчезнет, а комплементарное соответствие метаболиту-регулятору или специализированному сигнальному лиганду останется. Останется и возможность аллостерического перехода при комплементарном взаимодействии лиганда с таким участком [Р.М.Меджитов 1991, с.4].

Далее автор отмечает, что образующиеся таким путем акцепторные лигандсвязывающие домены, соединяясь с различными эффекторными доменами в результате слияния генов в различных комбинациях, образуют различные РБ. Акцепторные домены могут образовывать и отдельные регуляторные субъединицы, как например, в сложных ферментах. Все вышеизложенные научные суждения автора дают основание сделать заключение о том, что в эволюции РБ путем объединения акцепторных и эффекторных доменов в различных комбинациях позволяют сделать выводы относительно координации и интеграции метаболических процессов. Эволюция регуляции метаболизма связана с образованием новых зависимостей между различными метаболическими процессами. Общий принцип заключается в том, что функциональная активность РБ в результате присоединения к нему акцепторного домена (ковалентной или в виде отдельной субъединицы) становится зависимой от соответствующих молекул. Последние в свою очередь несут информации о состоянии тех или иных метаболических процессов или изменениях во внешней среде. Акцепторный домен или регуляторная субъединица могут придавать чувствительность не только сигнальным молекулам, но и другим регуляторным параметрам, например, мембранному потенциалу. Следует отметить, что на наших модельных опытах на фоне дефицита питания в ЦНС проявил себя сформировавшийся ранее «структурный след адаптации» как регуляторный (специфический) белок, функция которого направлена на реализацию тех регуляторных механизмов, которые

сформировались в процессе эволюции живых систем при действии фактора питания, как субстрата «энграмм» способных фиксировать информацию и весь ход развития живых организмов в виде «структурного следа адаптации».

Таким образом, эволюция регуляторных систем связана с образованием всех новых комбинаций акцепторных и эффекторных доменов. Кроме того, расширяется круг процессов и явлений, информация о которых кодируется в виде концентрации сигнальных молекул или других регуляторных параметров. Такими параметрами могут стать также белки и витамины, которые являются важными компонентами метаболического состава пищи, о чем подробно сказано выше.

Различные комбинации акцепторных и эффекторных доменов могут образовываться в результате альтернативного сплайсинга тканеспецифично и в зависимости от стадии эмбриогенеза, чем, вероятно, и объясняется синтез разных подтипов рецепторов в разных тканях в результате альтернативного сплайсинга. Автор считает, что существуют общие механизмы регуляции альтернативного сплайсинга для РБ и иммуноглобулинов.

Насколько на основе наших экспериментальных опытах лежит изменение трофики клетки путем общего голодания (полное) и изменением различных компонентов метаболитов, поступающих в составе пищи (белков, витаминов, углеводов и т.д.) с целью влияния на адаптивно-компенсаторной возможности ЦНС направленное для реализации центральных механизмов адаптивного поведения в условиях дефицита компонентов пищи. Поэтому для ясного представления реализации этих механизмов нам необходимо остановиться над вопросами связанные трофикой клетки целостного организма и механизмами связанные саморегуляцией гуморального и структурного компонентов кодированными генетически детерминированными программами саморегуляции.

Понятие о трофике клетки в медицинскую литературу впервые ввел Р.Вирхов в 1858 году. По его мнению, раздражимость каждой самостоятельно существующей клетки выражается в трех планах: функциональном, трофическом (нутриативном) и пластическом (формативном), причем нутриативная (питательная) является ведущей. На любое, тем более чрезвычайное, раздражение клетка реагирует повышением обмена веществ, усиление питания (гипертрофия) переходит затем в противоположный процесс – дегенерацию, дистрофию.

Потребление клеткой питательных веществ не только обеспечивает энергетику жизни, но и создает материальную базу для усвоения поступающих низкоэнтропийных белков в процессе непрерывного самообновления ее структуры. На уровне клетки таким механизмом, который реализует непрерывное самообновление структур, является, так называемый генетический аппарат, представленный нуклеотидами ДНК, РНК и ядерной субстанции и РНК – в рибосомах [Watson, 1965; Crick, 1966; Baserga, Stein, 1971].

Выявляется замкнутый круг сопряженного функционирования трех видов биологических механизмов на основе кругооборота обменяемых веществ: транспортный механизм, механизмы энергообеспечения и механизмы самообновления на уровне соответствующих трех видов ультраструктурных образований клетки: митохондрий и лизосомы; ядро и рибосомный ретикулум (генетический аппарат); клеточные (цитоплазматические) мембраны. В отличие от гипотетической «минимальной клетки» в реально существующих имеются ультраструктуры, специфические для отдельных видов клеточных групп и расцениваемые как результат эволюции – клеточной дифференцировки:

протомиофибриллы (например, мышечная ткань и т.д.). Эти специфические субклеточные образования представляют материальный субстрат (структурный компонент) спорадически запускаемый специфической функцией клетки, тогда как деятельность неспецифических ультраструктур является непрерывной. Эти три вида ультраструктур, по мнению многих авторов, представляют тот неспецифический комплект, без которого невозможно существование клетки [Франк, 1969, Green, Goldberger, 1967]. В самом кратком изложении следует подчеркнуть, что именно эти ультраструктуры являются материальным обоснованием ранее рассмотренной биологической спирали кругооборота обмениваемых веществ.

Каналами связи для осуществления обсуждаемой тройственной саморегуляции клетки являются гуморальные и структурные ее компоненты, где кодирование информации в соответствии со своеобразием неспецифических биоэнергетических, биоэлектрических и пластических (репликационных) процессов может быть представлено соответственно в виде химического, биоэлектрического и белкового (генетического) информационных кодонов. Именно эти три вида кодирования информации учитывает Г.М.Франк (1969), интерпретируя фактический материал по саморегуляции клетки. В свете выше изложенного отчетливо выявляется цель регуляторных процессов. Есть основания утверждать, что в основу биологической целесообразности существования клетки при взаимодействии со средой заложена термодинамическая целесообразность.

Любая функция клетки может расцениваться как «нагрузочный» физиологический механизм по отношению к трофике клетки, поскольку деятельность специфических ультраструктур не осуществляется сама по себе без взаимодействия с остальными ультраструктурами клетки. Любое возбуждение включает в себя не только проявление специфической функции, но и неспецифические процессы: энергообеспечение (повышение обмена веществ), пластическое обеспечение (рабочую гипертрофию) и деполяризацию (изменение мембранного потенциала).

Разительные примеры такого тройного внутриклеточного сопряжения можно наблюдать при возбуждении и эпителиальной [Франк, 1971], и мышечной [Меерсон, 1976], и нервной ткани, где, в частности, биоэлектрические параметры возбуждения нейрона неразрывно сопряжены с изменением и пластической функции, и метаболизма [Анохин, 1975; Laborit, 1965; Hyden, 1970; DeRobertis, 1971].

Следует отметить, что трофический механизм каждой клетки направлен на поддержание существования самой клетки, тогда как функциональный (специфический) ее аппарат реализует действие в интересах всего организма. Кстати, в целостном организме деятельность клеточных специфических ультраструктур запускается не самой клеткой, а централизованным сигналом – через нервные проводники и синаптические приборы [Пшеничный, 1978] т.е., основой нейрогуморальной программой поведения «структурным следом адаптации» [Аскеров, 1991].

При взаимодействии животного организма со средой предъявляются жесткие требования к градиентам внешнего обмена, так как, несмотря на меняющиеся условия внешней среды, термодинамические потребности организма по материальному обеспечению внутренней среды не изменяются и даже более того – возрастают. В связи с этим определяющее значение для выживаемости организма приобретает эволюционирование локомоторного аппарата, который в конечном итоге занимает большую часть организма и имеет наиболее совершенный регуляторный механизм –

анимальную нервную систему [Пшеничный, 1978, с.32]. Если учесть все возможности, которые приобретает организм в процессе эволюции двигательных функций, то следует подчеркнуть, что в термодинамическом плане реализация функции локомоторного аппарата представляет качественно новый уровень интеграции организма, обновленный приспособительным взаимодействием организма со средой и направленный, прежде всего на оптимизацию внешнего обмена.

Термодинамические потребности в поведенческой реакции высокоразвитого организма отражены в работе И.П.Павлова «Рефлекса цели» [1916] и в последующем учении о биологических мотивациях организма [Судаков, 1971; Анохин, 1968; MacLean, 1959].

Если клеточный уровень обмена находится в непосредственной зависимости от внутренней (межклеточной) среды, то все последующие уровни обмена (тканевой, гемоциркуляторный, внешний и уровень по оптимизации внешнего обмена) представляют интегративный биологический механизм по материальному обеспечению этой среды за счет взаимодействия с внешней сферой. Эти уровни представлены различными органами и специализированными в данном направлении физиологическими системами, которые сами, в свою очередь, состоят из клеток. Здесь специфика функционирования органов и систем основывается на степени дифференцирования клеточных групп и, в конечном итоге, на деятельности специфических ультраструктур этих клеток [Пшеничный, 1978, с.33]. При голодании (общем, белковом и витаминном) организма мы целенаправленно переводим организм в механизмы эндогенного питания, при этом повышаем реактивность и пластичность интегративных биологических механизмов к материальному обеспечению ЦНС за счет взаимодействия с внешней сферой.

Есть основание полагать, что трофическая функция организма реализуется на тканевом уровне обмена веществ и что исполнительным механизмом реализации этой функции на территории организма является строма-трофическая ткань внутренней среды [Заварзин, 1945], или, по терминологии А.А.Богомольца [1926], – физиологическая система соединительной ткани.

Естественно, что с тканевым уровнем обмена веществ теснейшим образом сопряжен и гемоциркуляторный обмен. С одной стороны, структурно-функциональные обеспеченности этой системы имеют непосредственное отношение к строме, с другой, по наличию высокоспециализированных клеточных групп – к паренхиме [Пшеничный, 1978, с.35].

Автор далее отмечает, что и, наконец, строго специализированы проявления «функционального обмена», включающего системы, обеспечивающие внешний обмен и, естественно, системы, ответственные за оптимизацию внешнего обмена. Специфичность физиологической деятельности этих систем базируется на специфичности паренхимы. Однако любая специализированная деятельность организма включает и неспецифический компонент – эквивалентную термодинамическую функцию стромы. С другой стороны, в любой специфической функции можно найти трофическое (питательное) назначение по отношению к организму, тем более, что трофическая функция соединительной ткани, объединяющей организм, не может быть реализована без специфических функций.

Представления о разделенности неспецифической тканевой трофической функции стромы и специфической деятельности паренхимы сочетаются с представлениями об их неразрывном единстве. Этот интегратизм отчетливо реализуется на уровне тканевого

обмена. В настоящее время есть основания полагать, что все три компонента тканевого интегрона: паренхима, строма и сосуды ангиомы – подвержены нейрогенному контролю, при этом между центром и периферией реализуются в двухстороннем порядке. Так контролируются, например, функционирование паренхимы и, в частности, мышечный двигательный акт осуществляемый организмом [Бернштейн, 1965]. На базе закономерностей регулирования любой специализированной функции организма, разработано учение о функциональной системе [Анохин, 1968]. Не вызывает сомнения и наличие нервной регуляции в области микрососудов ангиона, которые снабжены гладкой мускулатурой: прекапилляров, капиллярных сфинктеров, посткапиллярного отдела [Zweifach, 1973].

Известно, что нервные рецепторы локализуются во всех без исключения тканях животного организма [Черниговский, 1960]. Пронизывают они и соединительную ткань, включая ретикулярные образования кроветворных органов, лимфатические узлы, основную ткань и капиллярную систему [Лаврентьев, 1946; Черниговский, Ярошевский, 1953]. Действительно, известно, что все компоненты тканевого обмена веществ, которые определяют трофическую функцию соединительной ткани, подвержены центральному, нейровегетативному контролю [Гринштейн, Попова 1971; Arseni, Botez, 1971]. В частности, установлен факт непосредственного влияния нервной системы на проницаемость капилляров [Могильницкий, 1956; Чернух с соавт., 1975]. Не менее детально описана и нервная регуляция такого неотъемлемого компонента соединительной ткани, как системы крови [Черниговский, Ярошевский, 1953; Федоров, 1955].

В свое время И.П.Павловым обсуждался тройной нервный механизм эфферентного влияния на периферию посредством физиологически и структурно обособленных нервных образований (функциональных, сосудистых и трофических нервов). Есть основания полагать, что нейровегетативная регуляция трофической функции соединительной ткани и представляет собой сферу проявления трофических нервов, выражение нейротрофического контроля, а представления о нервной регуляции функционального элемента необходимо рассматривать как современное выражение Павловского учения о тройном нервном контроле. В частности, в функциональном элементе и представлен тот тройственный интегративно увязанный исполнительный механизм, который подвергается этому тройному нейрогенному контролю [Пшеничный, 1978, с.55].

Нельзя забывать, что во всех случаях нервная система выполняет регуляторную (сигнальную) роль по отношению к периферии. Классическим вариантом такого управления является принцип рефлекса. Специфику подобного управления (и, следовательно, специфику рефлекса) определяет периферия: «рабочий орган», или «эффектор» как, например, при функциональных (двигательных, секреторных и т.д.) или нейро-сосудистых эффектах. Анализируя трофическую функцию нервной системы, мы также встречаемся с убедительно обоснованным положением о трофическом рефлексе [Зайко, 1966; Аничков с сотр., 1969]. Подобным «рабочим органом» является строма, выполняющая трофическую функцию по отношению к паренхиме [Пшеничный, 1978, с.57].

Таким образом, именно теория нейрогенной регуляции функционального элемента намечает наиболее перспективные пути для суждения о реализации нервной трофики в организме.

Материальными компонентами всех биологических регуляторных систем являются клеточные образования и межклеточная (гуморальная) среда. Как гуморальная, так и

нервные компоненты биологических каналов связи обладают высокой степенью специализации для осуществления информационных процессов. При изучении взаимодействия частей в биологической среде детально разработаны представления о «химическом» [Пасынский, 1968; Krebs, Kornberg, 1957], «генетическом» [Watson, 1965; Crick, 1966] «нервном коде» [Rushton, 1961; Hodgkin, 1964] и «гуморальном коде» [Дыгало, 2010].

При этом «нервный код» имеет доминирующее значение при регулировании целостного организма. Наличие датчиков для восприятия информации из внешней среды организма, а также специализированного алгоритма для переработки и хранения информационных программ, универсальность распространения прямых и обратных связей между центром и периферии, срочность, строгая заадресованность информационных процессов – все эти показатели обязывают считать нервную систему животного организма одной из наиболее сложных и наиболее совершенных информационных систем живого организма. Вся эта информация собрана в ходе эволюции в генетической памяти нервных клеток в виде «структурного следа адаптации», как основа нейрогуморальных механизмов адаптивного поведения [Аскеров, Мовсумов, Абушов, 2010]. Важнейшим постулатом исследования механизма поведения является метод условных рефлексов. Практически все существующие сейчас предположения о природе и временной организации памяти получены с помощью этих методов. Известно, что в процессах образования и закрепления временной связи важная роль принадлежит белковому метаболизму мозга [Кругликов, 1981].

Главным постулатом рефлекторной теории является ведущее значение стимула в различных формах деятельности живых существ, вызывающего через возбуждение соответствующей рефлекторной дуги рефлекторное действие. Признание рефлекторной дуги как структурной основы рефлекса привело к необходимости принятия другого постулата рефлекторной теории – поступательного движения возбуждения по рефлекторной дуге от рецепторов, через афферентные пути, нервные центры и эффекторные пути к эффекторам. Понятие рефлекторной дуги потерпело существенную эволюцию. Классическая рефлекторная дуга имеет 3 звена: афферентное, центральное и эффекторное [Судаков, 1997].

В.Н.Мац, О.Л.Сегал [1989] провели оригинальное исследование на модели рефлекса двухстороннего избегания и выявили, что количество структурных белков III слоя сенсомоторной коры существенно увеличивается по сравнению с V слоем. Авторы считают, что метаболическая активность пирамид III слоя, вероятно, способствует более быстрой «вырабатываемости» нейронов в формировании временной связи. Реакция крупных пирамид V слоя на выработку рефлекса двухстороннего избегания на фоне пептида циклического анализа энкефалина (ЦАЭ), возможно, также отражает повышенную их активность, способствующую более быстрой выработке рефлекса, но уже на стадии завершения ее консолидации.

О роли взаимосвязи между генетическим аппаратом и физиологической функцией нейрона в механизме условных рефлексов и памяти [Меерсон, Кругликов, 1966] отмечается, что функция головного мозга, обеспечивающая образование условных рефлексов и осуществление основных механизмов условного рефлекса элементарной формы памяти связано с синтезом нуклеиновых кислот и белков. Изучение влияния месячного безбелкового питания на условнорефлекторную деятельность у животных

различных возрастов показало, что в ходе индивидуального развития животных белки играют исключительную роль в механизме формирования взаимосвязи между эволюционной памятью и условнорефлекторной деятельностью. У молодых животных (3 и 6 месяцев) дефицит белка в пище нарушает взаимосвязь между врожденными и приобретенными рефлексам, реализация которых связана с проявлением следов эволюционной памяти, сформировавшаяся в ходе филогенетического развития животных [Аскеров, Мовсумов, Магеррамова, 2000]. Возможно, в наших экспериментах дефицит белка в пище у 3- и 6-ти месячных животных нарушает механизмы вовлечения генетически детерминированных подкрепляющих систем мозга в условнорефлекторную деятельность, нарушая механизмы формирования следов памяти. У молодых животных видимо, не происходит переход краткосрочной памяти в долгосрочную, а у годовалых опытных в индивидуальном развитии на уровне генетического аппарата мозга происходит консолидация памяти, формирующейся между «ранними» и «поздними» генами, вовлеченных в подкрепляющую систему мозга [Анохин, 1997].

По данным Ф.Б.Аскерова [1993] выявлено, что при различных сроках голодания в субклеточных фракциях гипоталамуса в пластичности нейронных организациях происходят существенные изменения на уровне цитоплазматических водорастворимых белков. При этом, более интенсивный синтез белка происходит в ядерной фракции всех исследованных отделов коры головного мозга, и он направлен на поддержание специфической функции. Относительно более заметное повышение содержания белка в сенсомоторной и лимбической коре свидетельствует о том, что эти области больше вовлечены в регуляцию различных уровней пищевой мотивации и гомеостатических механизмов организма по сравнению с орбитальной корой. Ранее Ф.Б.Аскеровым и соавт. [1990] установлено, что функции протеолиза внутриклеточных структур в ранние сроки пищевой депривации направлены на формирование структурного системного следа, а длительные сроки – на стирание этого следа, то есть на завершение механизма формирования адаптации.

По данным Л.М.Магеррамовой, Ф.Б.Аскерова [2002] содержание и концентрации структурных ядерных и цитоплазматических белков в нейронах и глиальных клетках III и V слоев сенсомоторной коры (СМК) на фоне месячного безбелкового питания существенно снижается у 3 и 6 месячных животных. Результаты исследований у 12 месячных животных содержание и концентрация цитоплазматических и ядерных структурных белков в нейронных организациях III и V слоев СМК существенно отличается. Следует отметить, что содержание белка у 12 месячных животных в опытной группе и группе УРПИ выше по сравнению с группой УРАИ. Такое состояние структурных белков в опытной группе УРПИ связано с тем, что в обеих группах животных преобладает степень сохранности структурных ядерных белков, обеспечивающих реализацию генетически детерминированных врожденных механизмов условного рефлекса. У животных этого возраста вероятность сохранения врожденных следовых механизмов представлена лучше. Это положение подтверждается поведением этих животных, т.е. у 12 месячных животных безбелковое питание не нарушает формирования и воспроизведения условного рефлекса УРАИ и УРПИ по сравнению с 3 и 6 месячными животными. В случае с рефлексом УРАИ, относительно меньшее содержание структурных белков, связано с тем, что процесс обучения и формирования УРАИ требует более длительный рефлекторный акт и подопытные животные большее время находятся в активном, возбужденном состоянии.

Поэтому, при белковом дефиците, внутриклеточные структурные белки в организме под влиянием пептид-гидролаз гидролизуются до уровня низкомолекулярных пептидов, в нейронах из этих же структурных белков синтезируются низкомолекулярные пептиды, аналогичные известным биорегуляторам: ангиотензину, брадикинину, энкефалину и др. [Jornval et.al., 1981] необходимые для обеспечения синаптической пластичности нейронов, вовлеченных формированию временных связей и замыканий рефлекторной дуги при выработке УРАИ и УРПИ. Это положение совпадает с гениальной мыслью И.П.Павлова [1951, с.252] о том, что возбуждение и торможение являются двумя разными сторонами одного процесса. Наиболее четко это разграничение по определению И.П.Павлова возбуждение – как процесс диссимиляции, а торможение – как ассимиляции. Вследствие чего длительное возбуждение приводит к истощению нервных клеток, а внутреннее торможение в случае УРПИ играет сохранительно-восстановительную роль. Накопленные данные позволяют прийти к заключению, что процессы формирования и фиксации (консолидации) временных связей сопровождаются изменениями в содержании нуклеиновых кислот и белков. Так, долгое время считалось, что выработка временных связей непременно сопровождается активацией синтеза РНК и белка в мозге. Н.Н.Иден, Р.Ланге [1970] обнаружили, что при выработке локальных двигательных-пищевых условных рефлексов может иметь место не активация, а снижение синтеза белка в церебральных структурах. Аналогичные данные получены Р.И.Кругликовым и др. [1975]. Высказано предположение о реципрокных отношениях между процессами синтеза суммарных и «специфических» белков (S-100, 14-3-2, 10Б и др.), так что снижение синтеза суммарных белков может даже служить обстоятельством, благоприятствующим синтезу «специфических» белков, имеющих более непосредственное отношение к процессам памяти. Уровень сохранения ядерных белков в нейронах и глиальных клетках относительно выше, по сравнению с цитоплазматическими белками. Сохранение на относительно высоком уровне ядерных белков нейронов у 12 месячных животных связано с сохранением генетически детерминированных следовых механизмов, которые необходимы для реализации целенаправленных реакций организма, необходимые для выживания [Меерсон, Кругликов, 1966]. Таким образом, анализ полученных наших данных у крыс различных возрастов (3, 6 и 12 месяцев) на фоне месячного безбелкового питания, а также подвергавшихся влиянию рефлексов УРАИ и УРПИ, свидетельствует о том, что структурные белки в нейронах и глиальных клетках III и V слоев СМК играют существенную роль в механизме формирования долгосрочных следовых процессов в условнорефлекторной деятельности животных.

Изучение межполушарного различия в содержании белка в структурах мозга и печени у стрессустойчивых и неустойчивых крыс при условнорефлекторной деятельности показало, что в правом и левом полушариях у стресснеустойчивых крыс повышение содержания белка в лимбической коре 158,8-144,1%, орбитальной до 135,7-144,8%, сенсомоторной до 145,8 и 152,9% выше, чем в соответствующих областях полушарий у стрессустойчивых крыс. Результаты этих исследований свидетельствуют о том, что существует межполушарное различие в содержании белка стрессустойчивых и неустойчивых животных, содержание белка выше в правом полушарии во всех исследованных группах животных (контрольных, стрессустойчивых и неустойчивых). Эти факты дают основание сделать определенное заключение о том, что за стресс-реакции организма более ответственно правое полушарие коры головного мозга. Относительно

высокое содержание белка в правом полушарии, в гипоталамусе и печени стресснеустойчивых животных, свидетельствует о том, что при более продолжительном действии стресс-фактора адаптивные механизмы лучше представлены у стресснеустойчивых по сравнению с стрессустойчивыми животными [Аскеров, Мовсумов, Ибрагимова, 2005].

Вышеизложенные факты, свидетельствуют о том, что за стрессустойчивость животных, видимо, более ответственно левое полушарие, а за стресснеустойчивость – правое полушарие. Есть определенные факты, о том, что стрессустойчивость генетически детерминирована, т.е. у этих животных существуют различия, но внутри отдельных линий существуют индивидуальные различия, которые были приобретены в ходе жизненного опыта (фенотипичные различия). Есть прямые экспериментальные данные [Лурия, Смерчинская, 1975; Bogen, 1969], что левое и правое полушария по-разному участвуют в зрительном и слуховом восприятии, а также в формировании эмоций. Доказано, что синтез стрессорных белков определяется не только экспрессией ядерного генома, но и геном субклеточных структур, в частности, митохондрий [Маслова, 2005].

Как показали эксперименты с выработкой рефлекса пассивного избегания, у стрессустойчивых животных наблюдалось нарушение сохранения рефлекса. Эти животные при помещении их в светлый отсек камеры через некоторое время вновь заходили в темную часть камеры. Этот факт свидетельствует о том, что у стрессустойчивых животных поведение пассивного избегания контролируется и направляется инстинктивными компонентами условного рефлекса.

Противоположные данные получены на стресснеустойчивых животных. Эксперименты показали, что эти животные большую часть времени тестирования проводят в светлом отсеке камеры. Анализ поведенческих показателей показывает, что у этих животных поведение пассивного избегания направляется приобретенными компонентами условного рефлекса. Этот факт показывает, что у стресснеустойчивых крыс при очень высоком (продолжительном) уровне реагирования на стресс-фактор выявляется значительный потенциал механизмов самосохранения, способствующий выработке условного рефлекса и контроля над приобретенными навыками. При этом происходит существенное повышение количества неспецифического белка в структурах мозга и печени животных. Следует отметить, что результаты наших исследований согласуются с развивающейся в последнее время гипотезой, о том, что правое полушарие участвует в основном в восприятии пространства, времени и имеет особое значение в эмоциональных проявлениях [Bogen, 1969; Penfield, Roberts, 1959]. Большинство гностических функций, некоторые виды праксиса обеспечиваются преимущественно правым полушарием [Боголепова, Малофеева, 2004].

Результаты наших исследований – соответствуют представлениям [Пшенникова и др., 1999] о том, что в процессе повторных факторов исходно высокая активность стресс-лимитирующих систем истощается и не может обеспечить стресс-ограничивающую защиту, а исходно более низкая активность стресс-лимитирующих систем может повышаться в процессе адаптации и обеспечивает защиту от стрессорных повреждений. Так в наших экспериментах выявлено, что у контрольных животных в спокойном состоянии содержание неспецифического белка преобладает в правом полушарии орбитальной коры головного мозга. Такое состояние белка свидетельствует о том, что при обычном состоянии организма орбитальная кора, ответственная за обеспечение взаимодействия между

висцеральными и соматическими афферентами, как ассоциативная кора играет важную роль в осуществлении ряда поведенческих реакций [Булыгин и др., 1981; Данилова, 1980; Пшенникова и др., 1974]. Орбитальная кора, наряду с другими корковыми подкорковыми структурами, имеет непосредственное отношение к процессу интеграции соматических и вегетативных компонентов целестной рефлекторной деятельности животных [Адрианов, 1976; Суворов, 1974]. У стресснеустойчивых животных наблюдается более заметное повышение содержания белка в правом полушарии сенсомоторной коры, что можно связать с тем, что в поведении этих животных в основном преобладают приобретенные компоненты условного рефлекса, направленные на восприятие пространства, которое сопровождается компонентами поисковой двигательной активности животных, что и является причиной повышения содержания белка в правом полушарии сенсомоторной коры. Есть прямые данные [Глушенко, Кулагин, Лопатина, Певзнер, 1978; Самко, 1985; Тимофеева, 1985] согласно которым, при выработке различных форм условного рефлекса содержание общего белка в сенсомоторной коре повышается.

Заметное повышение содержания общего белка в правом полушарии лимбической коры у стресснеустойчивых животных, возможно, обусловлено тем, что в ходе эволюции лимбическая кора формировалась как ответственный центр, за такие неспецифические реакции, как стресс [Конорский, 1970] и, возможно, поэтому у стресснеустойчивых животных наблюдается заметное повышение содержания общего белка в правом полушарии лимбической коры головного мозга, что четко согласуется с поведением стресснеустойчивых животных под влиянием звукового стресса. Эксперименты, показали, что у стресснеустойчивых животных наблюдалось нарушение сохранения рефлекса. Эти животные при помещении их в светлый отсек камеры через некоторое время вновь заходили в темную часть камеры. Это говорит о том, что у стресснеустойчивых животных поведение пассивного избегания контролируется и направляется инстинктивными компонентами условного рефлекса. Это дает нам основание сделать заключение о том, что лимбическая кора играет важную роль в механизмах сенсорного анализа и интеграции соматических висцеральных воздействий, как высшее неокортикальное звено лимбической системы мозга [Караев, Гасанов, Ага-Ализаде, 1969].

По данным Н.Н.Беллера [1977] эфферентная функция особенно присуща передней области лимбической коры, которую автор называет специальным эфферентным полем; отсюда идут «команды» на исполнительные эффекторные механизмы, реализующие соответствующие вегетативные и поведенческие реакции. Это еще раз подтверждает правильность полученных фактов в наших экспериментах о том, что за стресс-реакции среди корковых отделов мозга более ответственна лимбическая кора, как «внутренний мозг» [Симонов, 1987]. Следует отметить немаловажный факт, что у стресснеустойчивых животных на фоне звукового стресса содержание белка в правом и левом полушарии, гипоталамуса и печени выше, чем у стрессустойчивых животных. Эти факты дают нам основание сделать определенное заключение о том, что возможность адаптации организма лучше представлена у стресснеустойчивых животных. Это, видимо, связано с синтезом определенных пептидов в исследуемых отделах животных.

Резюмируя вышеизложенные, можно сделать вывод о том, что в зависимости от функционального состояния ЦНС и от влияния различных внешних и внутренних эстремальных факторов на уровне ЦНС и внутренних органах формируются «структурный след адаптации», ответственный за реализацию центральных и периферических

механизмов адаптивного поведения организма [Аскеров, Мовсумов, Ибрагимова, 2005]. Главное в концепции условного рефлекса, по Ухтомскому, ее глубокий внутренний историзм: весь смысл этой концепции состоит в ответе на вопрос, как в ходе определенной деятельности возникает временная связь. В историзме концепции условного рефлекса нашел свое конкретное воплощение общий принцип историзма в изучении физиологических явлений, неоднократно рефлекторных актов является в первую очередь приобретенная субстратом способность устраивать все новые раздражители. Дефицит витаминов в функциональном плане более существенно изменяет внутренний субстрат, поэтому при дефиците витаминов в организме преобладает приобретенная форма рефлекса. При этом усвоенный раздражитель, став первичным, не перестает действовать на субстрат и вызывает в нем реакцию, «но он производит совсем новую реакцию, превратившись в совершенно обязательный для данной возбудимой системы компонент среды». Вот так, по-видимому, – продолжает далее Ухтомский, – закладывается новый условный рефлекс – наслаивание на доминирующий фокус подкрепляющих его некогда «мелочей – среды» [Ухтомский, 1962, с.176].

Гениальная догадка одного из корифеев русской Физиологической школы А.А.Ухтомского подтвердилось нашими экспериментальными фактами. Результаты исследований Ф.Б.Аскерова, Г.Д.Мовсумова, Б.М.Абушова и др. [2008] показали, что 30 суточное безвитаминозное питание приводит к развитию полиморфных дистрофических изменений в нейронах – уменьшению количества вещества субстанции Нисселя, хроматолизу и вакуолизации цитоплазмы и др. Надо учесть и то, что в развитии дистрофических изменений, немаловажную роль играют количественные и качественные нарушения ферментативных (СДГ, ЛДГ, ГДК и др.) процессов, за счет исчерпания внутренних белково-энергетических ресурсов. При 20-ти и 30-ти суточном витаминном питании в нейронах все выявленные морфологические изменения носят репаративный характер, в виде увеличения количества субстанции Нисселя и гипертрофия некоторых крупных нейронов в исследуемых образованиях мозга. Видимо, эти репаративные изменения происходят за счет внутреннего механизма самосохранения и повышения активности определенных ферментных систем.

В условнорефлекторной деятельности животных на модели пассивного избегания (УРПИ) наблюдалось усиление реакции предпочтения темноты, по сравнению с контрольной группой. Тестирования на сохранения УРПИ показало, что у «безвитаминовых» животных усиливается инстинктивная реакция избегания из экспериментальной камеры как таковой. На модели активного избегания (УРАИ) «безвитаминовые» животные быстро обучались по сравнению с контролем, и у них значительно повышалось количество межсигнальных реакций, что, по-видимому, есть усиление врожденных реакций самосохранения. Тестирование на сохранения УРАИ показало, что у «безвитаминовых» значительно облегчается угашение рефлекса. На фоне витаминной пищи у животных происходит тенденция на снижение времени предпочтения темноты, а время сохранения УРПИ не отличается от «безвитаминовых». В поведении животных не наблюдается резкое отличие от поведения контрольных. Обучение УРАИ показало, что «витаминовые» животные быстрее обучаются рефлексу, чем «безвитаминовые» и контрольные, а время сохранения УРАИ значительно превышает это же времени у контрольных и еще больше чем «безвитаминовых». Повторное тестирование на сохранение УРАИ через 10 дней показало, что «витаминовые» хорошо помнят

выработанные навыки, в то время как контрольным и «безвитаминовым» нужны были напоминание удары тока. Как видно у «витаминовых» животных усиливается целенаправленное поведение, что, видимо, является отражением развития репаративных процессов в нейронах исследуемых структур мозга, выявленных при морфологических и биологических исследованиях. На основании вышеизложенных можно заключить, что в зависимости от изменений в окружающей и внутренней среде организма «структурный след адаптации» генерирует динамику активности «реакции самосохранения», которая сопровождается интенсификацией или подавлением компенсаторных возможностей организма, что в свою очередь выражается регуляцией механизмов энергообеспечения узкой программы на выживание в конкретных ситуациях.

Известно, что витамины участвуют во всех звеньях окислительно-восстановительных возможностей мозга, участвуют в формировании потенциала действия и являются стабилизаторами структуры плазматических мембран. Они принимают участие в функционировании транскрипционных факторов и экспрессии генов. Особую регуляторную роль в механизме энергообеспечения и энергозатрате играют ферменты Na, K, Mg-АТФ и изоферментный спектр лактатдегидрогеназы (ЛДГ). В условиях дефицита жирорастворимых витаминов в пище в течение 30 суток приводит к увеличению времени обучения УРПИ. Если у контрольных животных эти показатели в среднем равны 8 сек., то у подопытных это время увеличивается до 32 сек., а у витаминных снижается до 3 сек. При этом увеличивается количество вертикальных и горизонтальных поисково-исследовательских реакций. Если показатели у контрольных и у витаминных животных были 6 и 4, то у экспериментальных 13 и 12 соответственно. У подопытных животных наблюдается развитие и доминирование дистрофических процессов (уменьшение вещества Ниссля, хроматолиз, вакуолизация и т.д.) над компенсаторными. Эксперименты выявили уменьшение активности Na, K-АТФ-азы и увеличение активности Mg-АТФ-азы в зрительной коре и сетчатке. В структурах мозга происходило снижение активности аэробной изофракции (ЛДГ_{1,2}) и повышение активности анаэробной изофракции (ЛДГ_{4,5}). В цитозольной фракции сенсомоторной и орбитальной коры повышается активность промежуточной изофракции (ЛДГ₃). Эти данные свидетельствуют, что сенсомоторная кора как проекционная, а орбитальная как ассоциативная кора более ответственны за регуляцию центральных механизмов пищевой функциональной системы, где энергообеспечение реализуется в основном за счет гликолиза. А в лимбической коре, гипоталамусе и мозжечке, ответственных за общее состояние метаболизма и координации движения, механизмы энергообеспечения реализуются в основном за счет окислительного фосфорилирования метаболитов ткани мозга. Исходя из вышесказанного, в механизме энергообеспечения важную роль играют водорастворимые витамины, а жирорастворимые – в процессах энергозатраты на уровне плазматической мембраны нейрона. Таким образом, на фоне дефицита витаминов нарушаются процессы энергообеспечения и энергозатраты, что приводит к нарушению механизмов извлечения следов инстинктивной памяти из генетического аппарата и десенситизации рецепторов плазматической мембраны [Аскеров, Мовсумов, Абушов и др., 2010].

Известно, что витамины, являясь неотъемлемым компонентом пищи, участвуют во всех жизненных процессах гомеостатических реакций и вовлечены в регуляцию внутриклеточных регуляторных механизмов от сигнальных и до реализаций генетических программ нервных клеток. Как показали эксперименты с увеличением сроков кормления

пищей без жирорастворимых витаминов (20, 30 и 40 суток) у подопытных животных на модели УРПИ в течение 20 суток увеличивается количество реаринга, происходит их уменьшение на 30-40 сутки, но увеличивается количество и время умывательных реакций. У животных в светлой камере отсутствует чувство беспокойства, страха и агрессии. Подопытные животные быстрее обучались УРАИ и практически достигли критерий обученности на 5-ый день (9-10 прыжков на предъявления стимула), в то время как у контрольных животных на 12-13 сутки во время обучения происходило увеличение количества межсигнальных реакций. Часто в промежутках между подачей условных сигналов животные занимались грумингом. Более того, создавалось такое впечатление, что животные получают определенное удовольствие прыгать на спасательную платформу. Тестирование на сохранение рефлекса показало, что у подопытных животных по отношению к другим группам количество правильных ответов значительно больше. Эксперименты показали, что во время тестирования эти животные, в отличие от других групп, в межсигнальных паузах часто занимались грумингом. Параллельно проведенные морфологические исследования показали, что на фоне такого питания (30-40 суток) в структурах головного мозга у некоторых нейронов наблюдаются дистрофические изменения, репаративные процессы в эти периоды доминируют. По-видимому, репаративные изменения отражают повышение энергообеспечения, что приводит к усилению у животных двигательной активности.

Известно, что в основе эмоциональных реакций мозга лежат потребностно-информационный и информационно-энергетический процессы. Поэтому тотальная витаминная депривация вызывает негативную, а дефицит жирорастворимых – позитивную эмоциональную реакцию на фоне повышенной энтропии организма, которая направлена на удовлетворение потребности, т.е. реализацию программы поведенческого эквивалента – «структурного следа адаптации» [Аскеров, Мовсумов, Абушов, Кадымова и др., 2011].

На данном этапе работы изучали влияние жирорастворимых витаминов на фоне отсутствия водорастворимых на условнорефлекторную деятельность и на развитие эмоционально-мотивационного состояния. Эксперименты показали, что 30 суточное кормление пищей без водорастворимых витаминов у животных вызывает усиление врожденной реакции предпочтения темноты во время обучения УРПИ. Если контрольные (интактные) заходили в темный отсек за 7,8 сек., контрольные получившие полноценную пищу за 5,6 сек., то подопытные за 2,8 сек. Следует отметить, что все подопытные животные проявляли беспокойство и агрессию. Примечателен тот факт, что при 30 суточном кормлении пищей с жирорастворимыми витаминами, время инстинктивного захода в темную часть камеры составляла 39 сек. Тестирование на сохранение рефлекса показало, что если контрольные группы животных всё тестируемое время (900 сек) находились в светлом безопасном отсеке камеры, то подопытные через 160 сек. в поведении подопытных животных наблюдался повышенный страх и агрессия. При помещении животных в новую обстановку они часто впадали в состояние фризинга. Биохимические исследования выявили, что у контрольных животных получивших пищу с полным набором витаминов повышалась активность Na, K-АТФ-азы зрительной коры (ЗК) и сетчатки соответственно на 14% и 16% и незначительно подавлялась активность Mg-АТФ-азы в ЗК на 5%, в сетчатке на 7% по сравнению с контрольными животными содержащихся в условиях вивария. Также происходило подавление активности Mg-АТФ-азы в ЗК на 8%, в сетчатке на 10% по сравнению с контрольными и интактными животными. Полученные данные показывают,

что наличие в пище жирорастворимых витаминов вызывает развитие отрицательного эмоционального состояния, что усиливает врожденные реакции самосохранения. На этом фоне нарушается сохранение следов приобретенных навыков. Подавление активности ферментов на фоне отсутствия водорастворимых витаминов позволяет сделать предположения, что нарушается генерация и синтез АТФ на митохондриальном уровне, что вызывает определенную цель нарушений в нормальном функционировании ЦНС. Эти нарушения являются причиной развития отрицательно-эмоционального состояния и снижения времени сохранения следов памяти. В литературе имеются данные, что витамин Е тесно связан с генетическим аппаратом, а витамин Д играет чрезвычайно важную роль в процессе транскрипции и трансляции. Можно предположить, что при отсутствии водорастворимых витаминов повышается эффективность действия витамина Е, что на фоне нарушения генерации и синтеза АТФ усиливает инстинктивные формы самосохранения. Повышенная их активность приводит к снижению времени сохранения следов выработанных навыков и развитию отрицательно-эмоционального состояния с проявлением агрессии [Аскеров, Мовсумов, Азимова, Абушов, 2012].

Отсутствие в пище водорастворимых витаминов на модели УРПИ приводит к развитию беспокойства (20 суточное питание), затем агрессии и боязни (30 суточное питание), а в конце страх и фризинг в новой обстановке (40 суточное питание), а с увеличением времени питания повышается латентное время инстинкта и уменьшается время сохранения следов памяти.

Отсутствие в пище водорастворимых витаминов на модели УРАИ с увеличением времени питания (30 и 40 суточное питание) развивает агрессивное поведение и страх, на фоне которых облегчается формирование УРАИ, увеличивается количество правильных ответов и количество межсигнальных реакций, существенно повышается время сохранения рефлекса и количество межсигнальных реакций.

Полученные данные указывают, что отсутствие в пище водорастворимых витаминов усиливает инстинктивные формы самосохранения, на фоне чего развивается отрицательное эмоциональное состояние, которое на модели УРПИ снижает, а на модели УРАИ увеличивает время сохранения рефлекса. Если водорастворимые витамины развивают положительное эмоциональное состояние и при этом определенным образом облегчают выработку условных рефлексов, то жирорастворимые витамины развивают отрицательное эмоциональное состояние, так как усиливают врожденные механизмы (инстинкты) самосохранения. В таком случае возникает вопрос о действии полного комплекса всех витаминов.

Как было выявлено, питание пищей, содержащей весь комплекс витаминов в условнорефлекторной деятельности животных, возникают такие изменения, которые очень похожи на слабое действие жирорастворимых витаминов. Так, животные при обучении быстрее заходят в темный отсек камеры и сохраняют рефлекс все тестируемое время (УРПИ), а вовремя УРАИ раньше обучаются рефлексу и имеют тенденцию к долгому его сохранению, при этом наблюдается некоторое повышение количества межсигнальных реакций. Можно предположить, что в нормальных жизненных условиях водорастворимые и жирорастворимые витамины, находясь в определенных реципрокных взаимоотношениях, при которых жирорастворимые, в зависимости от меняющихся новых условий, могут оказывать доминирующее действие. Известно, что для выживания и нормальной жизнедеятельности в любой новой ситуации главную роль играют все

инстинкты, связанные с самосохранением. Как показали наши эксперименты, эти инстинкты активируются жирорастворимыми витаминами. Справедливость подтверждается литературными данными [Сторожок, Дарюхина, Цветкова, Цымбал, 2005; Власова, Аврова, 2010], согласно которым витамины, являясь неотъемлемыми компонентами пищи. Они участвуют во всех жизненных процессах гомеостатических реакций и вовлечены в регуляции внутриклеточных регуляторных механизмов от сигнальных и до реализации генетической программы трансляции и транскрипции. В реализации этих механизмов особый роль отводится витаминам А, Д, Е.

Результаты исследований показали, что на фоне 20 дневного безвитаминого питания (БВП) активность фермента Na, К-АТФ-азы в гипоталамусе (Г) и в сенсомоторной коре (СМК) снижается на 15% и 32%. В тоже время активность Mg-АТФ-азы повышается в Г на 7%, а в СМК понижается на 36% по сравнению с контролем. На фоне 30 дневного БВП активность Na, К-АТФ-азы в Г снижается уже на 20%, в СМК на 3%, а активность Mg-АТФ-азы в Г повышается на 14%, а в СМК понижается на 32%. На этом фоне происходит заметное снижение активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ) в Г на 24%, а в СМК на 46%. Эксперименты выявили, что на фоне 20 дневного БВП активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в гомогенате Г и СМК снижается до 70 и 80%, а в митохондриальной фракции соответственно до 24 и 48%. В тоже время ее активность повышается в цитозольной фракции до 118 и 137%. На фоне 30 дневного БВП активность ЛДГ в гомогенате Г и СМК соответственно повышается до 183 и 141%, в митохондриальной снижается до 44 и 71%, а в цитозольной повышается соответственно 184 и 121%. Результаты этих исследований свидетельствуют о том, что мозг на фоне 20 и 30 дневного БВП переключается на альтернативные механизмы энергообеспечения, т.е. из глюкозного на лактатный цикл энергообеспечения. Это четко проявляется в заметном снижении активности ферментов вовлеченных в механизмы энергообеспечения и энерготраты Na, К-АТФ-азы, СДГ и повышением активности ЛДГ в цитозольной фракции в Г и СМК. На фоне отсутствия жирорастворимых и сохранения водорастворимых витаминов в рационе в цитозольной фракции активность аэробной изофракции (ЛДГ_{1,2}) снижается, повышается активность анаэробной изофракции (ЛДГ_{4,5}) и промежуточной изофракции (ЛДГ₃). Эти данные свидетельствуют, что в исследованных отделах мозга механизмы энергообеспечения реализуются в основном за счет окислительного фосфорилирования метаболитов ткани мозга. Исходя из вышесказанного, в механизме энергообеспечения важную роль играют водорастворимые витамины, а жирорастворимые – в процессах энерготраты на уровне плазматической мембраны нейрона.

Таким образом, на фоне дефицита витаминов нарушаются процессы энергообеспечения и энерготраты, что приводит к нарушению механизмов извлечения следов инстинктивной памяти из генетического аппарата и десенситизации рецепторов на уровне плазматической мембраны. При отсутствии жирорастворимых витаминов развивается положительное эмоциональное состояние, а при десенситизации рецепторов на уровне микросомальных рецепторов, на фоне отсутствия водорастворимых витаминов развивается отрицательно-эмоциональное состояние в поведении животных [Аскеров, Мовсумов, Абушов, Азимова, Панахова, Кадымова, 2013].

Известно, что условный рефлекс пассивного избегания строится на врожденной реакции животного предпочтения темноты, где решающую роль играют пространственно-обстановочные раздражители [Гасанов, Меликов, 1986, с.183; Мовсумов, 1988]. В таком

случае блокирование формирования УРПИ можно классифицировать как усиление врожденной реакции самосохранения. Показано, что любая последовательность нескольких воздействий на организм вызывает в нем протекающие в той же последовательности соответствующие химические реакции, специфическая для каждого из этих взаимодействий [Анохин, 1968]. По данным Андрианова В.В. [1994], в зависимости химического состава пищи происходит трансформация с различными нейромедиаторными системами мозга, где выявлены группы «нейронов оценки» регулирующие согласно химическому составу пищи и которые автор тесно связывает с подкрепляющей системой мозга и синтезом специфического белка.

Можно предположить, что в наших экспериментах дефицит белка и витаминов в пище у 3 и 6 месячных животных нарушает механизмы формирования следов памяти, в генетически детерминированных подкрепляющих систем мозга. У молодых животных, видимо, не происходит переход краткосрочной памяти в долгосрочную, а у годовалых подопытных животных в индивидуальном развитии на уровне генетического аппарата мозга происходит консолидация следов памяти между «ранними» и «поздними» генами, вовлеченными в формирование подкрепляющей системы мозга [Анохин, 1997].

В наших экспериментах животные различного возраста находятся на определенной фазе эволюционного развития, т.е. когда их строение отражает всю историю их выживания, поскольку в процессе эволюции отбирались и структурно фиксировались только целенаправленные формы активности организма. Поэтому в генетической памяти организма могут содержаться только потенциально целенаправленные формы поведенческого акта, которые при каких-либо условиях проявляют себя и, в конечном счете, приводят к выживанию организма. Индивидуально приобретенные поведенческие акты настраивались над врожденными в соответствии с тем же эволюционным принципом выживания. Совокупность всех врожденных и приобретенных актов составляют общий фонд приспособительного поведения животных организмов, который различен у разных видов и отдельных особей. Этот фонд является жизненным опытом или памятью организма [Ebisuzaki, 1963]. Видимо, в наших экспериментах особенно дефицит белка в пище становится причиной нарушения формирования временных связей, зависящих от «ранних» белков с некоторыми дефектами, которые в свою очередь являются причиной нарушения синтеза долговременных структурных белков. Видимо, появление «ранних» белков с дефектами становятся причиной, ведущей к нарушению механизмов консолидации следов памяти между «ранними» и «поздними» генами вовлеченных в подкрепляющую систему мозга [Анохин, 1997].

Восстановление полноценного питания приводит к нормализации синтеза «ранних» полноценных белков, создающих условия для синтеза нормальных структурных белков, являющихся ключевым звеном в механизмах консолидации следов долговременной памяти. Отсюда и нормальный ход течения эксперимента, т.е. полная идентичность полученных данных в опытах с восстановлением полноценного пищевого режима с контрольными животными, получающими также полноценное питание.

Таким образом, все вышеизложенное дает нам основание сделать заключение о том, что в ходе индивидуального развития памяти животных, белки играют ключевую роль в молекулярных основах формирования генетически детерминированной эволюционной памяти в условнорефлекторной деятельности. У молодых животных (3 и 6 месяцев)

дефицит белка в пище нарушает взаимосвязь с проявлением следов эволюционной памяти, сформировавшаяся в ходе филогенетического развития [Мовсумов, Аскеров, 2000].

Результаты исследований Г.Д.Мовсумова [Мовсумов, Аскеров, 2003] показывают, что в начальных сроках голодания (1-3 сутки) поведения самосохранения в ситуации пассивного избегания определяется приобретенными навыками. Углубление пищевой мотивации (4-7 сутки) приводит к доминированию в поведении животных врожденных компонентов самосохранения, что выражалось в малоподвижности животных. Это состояние можно определить, как переключение рефлекса пассивного и активного избегания в рефлексе экономии сил, который в первом случае облегчал проявление навыка, а во втором ухудшал проявление рефлекса. В обоих случаях наблюдается переключение одного рефлекса в другой, который, по-видимому, осуществляется в экстремальных ситуациях и является составной частью комплексной реакции самосохранения. Таким образом, в зависимости от внешней ситуации и от внутреннего состояния организма самосохранение строится и проявляется в соответствующей форме в зависимости от доминантного состояния одного из составляющих ее компонентов.

Выдвинутое научное положение хорошо подтверждается поведением животных. Следует отметить, что животных вначале обучали, затем подвергли на воспроизведение и сохранение выработанного рефлекса. Было показано, что при обучении животных обеих групп не наблюдались какие-либо различия. Время инстинктивного захода в темную часть камеры составляло в среднем 3-5 сек. Тестирование на воспроизведение и сохранение рефлекса после 1 и 3 суточного голода показало, что в обеих группах животные все тестируемое время сидят в светлом безопасном отсеке камеры. При этом у голодных животных повышалось количество поисковой активности вертикального типа (в среднем 12), груминг реакций – в среднем 9, а горизонтальная поисковая активность в среднем 9-11, в то время как эти показатели у контрольных животных были соответственно 6-7; 3,4-5,6. Дальнейшее углубление пищевой мотивации после обучения показало, что время сохранения рефлекса у контрольных животных через 5 суток снижается до 764 сек., а на 3 сутки до 689 сек., то подопытные животные все 900 сек. сидят в светлом безопасном отсеке камеры. При этом в поведении подопытных животных происходило снижение всех инстинктивных и мотивационных показателей, в то время как все поведенческие показатели у контрольных животных наоборот повышалось. На седьмые сутки у подопытных животных все поведенческие показатели почти исчезли.

Малоподвижность животных дает основание думать, что нахождение в светлом безопасном отсеке является не сохранением следов памяти пассивного избегания, а трансформация одной формы поведения в другую, т.е. условнорефлекторные поведения переходят в рефлекс экономии сил. Трансформация одной формы поведения в другую осуществляется только в экстремальных ситуациях и является одним из компонентов целостного поведения самосохранения.

Таким образом, общее, белковое и витаминное голодание способствует проявлению различных функциональных компонентов «структурного следа адаптации» в виде адаптивного поведения животных. Поэтому есть необходимость остановиться на вероятных механизмах формирования «структурного следа адаптации» на уровне целостного организма, который составляет и является основной программой нейрогуморальных механизмов адаптивного поведения.

Гипотеза «Структурный след адаптации» как основа нейрогуморальных механизмов адаптивного поведения выдвинута мною [1991] на основании проведенных многолетних экспериментов в системе гипоталамических ядер при различных уровнях пищевой и питьевой мотивации, выявлялась как последствие в виде морфохимических изменений, являющихся следовыми физико-химическими процессами в активности гипоталамических нейронов под влиянием интерорецептивных сигналов, поступающих из сомато-висцеральной сферы организма.

Анализ полученных данных позволяет предположить, что все эти изменения составляют первичную основу информационного этапа адаптации, осуществляется непосредственным участием медиаторной системы, которая принимает активное участие в механизме восприятия и фиксации сенсорной информации в организации целенаправленных реакций организма, а также перестройке поведенческой деятельности животных в зависимости от уровня мотивации. В синаптических аппаратах специфических полисенсорных нейронов латерального ядра гипоталамуса, где генерируются потенциалы действия и формируются начальный этап адаптации на дефицит питания, которая в дальнейшем перестраивается и фиксируется информация о состоянии гомеостаза, уже на уровне генетического аппарата. В дальнейшем медиаторы в клетках доминирующей пищевой функциональной системы активируют генетический аппарат, т.е. синтез белка и нуклеиновых кислот. В итоге избирательного синтеза специфических пептидов формируются так называемый структурный след, ответственный за адаптацию, т.е. то, что составляет основу структурной пластичности нейрона – как «структурного следа адаптации» к конкретному фактору. Этим завершается формирование нейрогуморальной программы адаптации (на уровне гипоталамуса). Сформировавшаяся адаптивная программа по восходящим путям трансформируется в сенсомоторную кору, где формируется интегрированная программа, которая по нисходящим путям трансформируется на нервный аппарат эндокринных желез. Это, в свою очередь, способствует мобилизации гормонального статуса организма, для восстановления нарушенного гомеостаза, вызванного кратковременным (1-3 суток) голоданием. Тем не менее, если голодание продолжается пять суток, эффективность адаптивных реакций сохраняется.

Как следствие, после 5-суточного голодания на фоне восстановления пищевого режима почти все структуры нейронных организаций, нейродинамика медиаторных систем, и белковая пластичность восстанавливаются до контрольного уровня. Следует отметить, что эти адаптивно-компенсаторные механизмы направлены на восстановление энергетических и пластических процессов и регулируются на уровне рецепторного аппарата за счет отрицательных обратных связей между гормонами, медиаторами и специфическими пептидами и поддерживаются за счет внутриклеточных ферментативных (анаболических и катаболических) процессов, что составляет основу внутриклеточной компенсации. При 7-суточном голодании эффективность адаптивных реакций не регрессируется, стресс-реакция становится не адекватно-длительной и именно тогда действие фактора голода из общего развития адаптации переходит в фазу патогенеза [Аскеров, 1991].

Исходя из вышесказанного, становится очевидным, что существует универсальный механизм адаптивных процессов, возникающий в ходе филогенеза живых организмов, так называемый «структурный след адаптации». Этот механизм представляет собой

постоянно образующийся и обновляющийся комплекс, состоящий из специфически следовых белковых молекул, регулирующих конкретную ответную реакцию организма на изменения условий внутренней и внешней среды [Аскеров, Мовсумов, Абушов, 2010].

В.Г.Кассиль, А.М.Уголев, В.Н.Черниговский [1970] в заключительной части обзорной статьи «Регуляция выбора и потребление пищи и обмене веществ» отмечают, что в конце становится все более очевидным, что для понимания связей между обменом веществ и пищевым поведением, прежде всего, следует обращать внимание не на гомеостатирование состава циркулирующей жидкости, а на поддержание постоянства важных параметров клетки. Об этом, в частности, свидетельствуют данные о влиянии натриевого насоса на уровень солевых appetites. Обращают на себя внимание эффекторные функции пищевого центра, который наряду с регуляцией пищевого поведения принимает непосредственное участие в контроле над вегетативными – факторами поддержания гомеостаза. Одной из важнейших задач физиологии аппетита является также разработка проблемы участия интерорецепторов в формировании общих и специализированных appetites.

Большая пластичность, характерная для регуляции потребления пищи, достигается не только за счет изменения сигнальной роли многих раздражителей, на основе которых формируется пищевое возбуждение, но также и благодаря возможности перестройки структуры регулирующей системы в результате возрастания или уменьшения роли различных поведенческих и вегетативных компонентов в поддержании гомеостаза.

В заключении, авторы отметили следующее обобщение о том, что ни одна биологическая система не может существовать сколько-нибудь продолжительное время без совершенного восполнения энергетических и пластических затрат. Анализ имеющихся факторов показывает, что на всех этапах эволюции осуществляются процессы, обеспечивающие экономичное и эффективное восполнение этих затрат, что в конечном счете отражает тесные функциональные связи между метаболизмом и пищевым поведением. Таким образом, проблема механизмов, связывающих обмен с потреблением пищи, является одной из фундаментальных не только для физиологии и нейрофизиологии, но и для биологии в целом. По-видимому, разработка этой проблемы имеет существенное значение для понимания физиологической стороны инстинктивной деятельности, а также того, что принято обозначать как «внутренние потребности организма».

Приведенные данные [Райцес, 1980] в монографии показывают сложные, многоуровневую организацию механизмов интеграции интеро-экто-рецептивных сигналов. Вместе с тем на каждом уровне имеются свои особенности конвергенции, зависящие от количества и разнообразия синаптических входов и распределение выходов, а также от внутренней специфики нейронной организации в каждой исследуемой структуре той или иной сенсорной системы, в результате чего создаются условия для более сложной обработки поступающих афферентных сигналов и более дифференцированного реагирования на них.

Установлено, что интерорецептивные афферентные сигналы в значительной мере определяют рефлекторную возбудимость и функциональную настройку внешних сенсорных систем. Показана выраженная конвергенция висцеральных сигналов и различных форм их синаптического взаимодействия с соматосенсорными, вестибулярными и другими афферентными сигналами.

Приведенные данные в монографии В.С.Райцес [1980] показывают, что важнейшей особенностью анализаторов как сенсорных каналов является их специфичность в

отношении категории раздражителя, а также генетически детерминированное относительное постоянство их настройки [Кратин, 1977]. Эти свойства лежат в основе объективной оценки внешнего мира. В тоже время в любой анализаторной системе имеются внутренние механизмы регуляции чувствительности, адаптирующие анализаторную систему к работе, т.е. соответственно к действию внешних факторов и играющих, как теперь выясняется, все более значительную роль в регуляции сенсорного восприятия. Однако, помимо специфических проявлений деятельности, характеризующих отдельные анализаторы, имеются иные, не менее важные для организма функции, которые обычно в физиологии сенсорных систем не рассматриваются. Эти функции связаны с внеанализаторным распространением афферентной импульсации. Показано, что наряду с проекциями в специфические ядра таламуса и в кору мозга афферентные сигналы различной сенсорной модальности идут в другие отделы в структуры мозга – ретикулярную формацию ствола и таламуса, гиппокампа и другие звенья лимбической системы, базальные ядра, мозжечок и др., и посредством этих образований – в кору больших полушарий [Кратин, 1977]. Автор далее отмечает, что исходя из этого, естественно задается вопрос: где висцеральные сигналы, постоянно несущие в мозг информацию о состоянии внутренней среды организма, включаются в процессы межсенсорной интеграции.

Анализ данной литературы и собственных результатов автора показал, что конвергенция и функциональное взаимодействие висцеральных и сенсорно-специфических (зрительных, слуховых, вестибулярных и др.) афферентных посылок может происходить на различных – прекортикальных и кортикальных – уровнях, как самой анализаторной системы (внутрианализаторные механизмы интеграции) так и во внеанализаторных инстанциях, особенно в структурах ретикулярной формации ствола мозга.

Далее автор отмечает, что нейронным субстратом, на котором конвергируются висцеральные сенсорно-специфические афферентные послылки, являются неспециализированные полисенсорные нейроны. Известно, что такого рода нейроны типичны для неспецифической активирующей системы, но они найдены в большом количестве и в специализированных структурах отдельных анализаторов, в их релейных и проекционных звеньях, особенно в корковых ассоциативных полях. Как было показано автором ранее, большое количество таких полисенсорных нейронов, к которым конвергируют сигналы различной модальности, в том числе и висцеральные (точнее, висцерасоматические), имеются, например, в НКТ, в переднем двухолмии, вестибулярных ядрах, гипоталамусе и др. В этих структурах обнаружено представительство висцеральных афферентных систем, а также изучены нейронные механизмы их взаимодействия с другими сенсорными системами.

Активно взаимодействуя на нейронах релейных и проекционных структур внешних анализаторов, особенно во внеанализаторных сигналах, висцеральная афферентация, оказывая выраженное корригирующее влияние на поведения и анализ, может существенным образом облегчить или тормозить способность той или иной сенсорной системы, реагировать на модально-специфические стимулы. Как указывает О.С.Адрианов [1976], «эта динамичность служит целям лучшей информативности восприятия и несомненно основана на сложных, но упорядоченных взаимоотношениях анализатора с другими образованиями прежде всего, вероятно, со структурами лимбикоретикулярного комплекса. Особую роль в этой динамике играют процессы кортикофугальной регуляции, а также обратной афферентации от совершенного действия (с.234).

В.С.Райцес [1980] отмечает, что наряду с этим висцеральная сигнализация, возможно, способствует повышению общей активности коры головного мозга, в особенности ее ассоциативных областей, и тем самым созданию более благоприятных условий для проявления ответов на сенсорно-специфические сигналы, а также вызывает активацию афферентных выходов (моторных и вегетативных), необходимых для обеспечения целостных поведенческих актов.

Все эти данные показывают, что висцеральная сигнализация принимает активное участие в процессах межанализаторной интеграции и, следовательно, в нейрофизиологических механизмах формирования и реализации целенаправленной деятельности организма. Есть необходимость, остановиться на интересном факте приведенное автором в данной монографии [1980].

Э.Ш.Айрапетьянц [1952] высказал следующие соображения, имеющие прямое отношение к развиваемым мнениям о закономерностях высшей нервной деятельности в связи с интероресепцией: «Взаимодействие экстеро- и интерорецептивных сигнализаций в коре головного мозга представляет некую подвижную систему, где в конечном итоге разрешается и оформляется только одна рефлекторная установка. Форма взаимоотношений разнородных импульсов, их стремление дать о себе знать в эффекторном аппарате, борьба этих стремлений, в результате чего намечаются конфликты возбуждений и соподчиненность мотивов возбуждений, находят свое выражение в принципе общего конечного пути, специально примененном для кортикальных аппаратов. В этой системе кортикальные условные механизмы складывающихся или сложившихся векторов действия есть результат, с одной стороны, филогенетически закрепленных отношений рецепторных аппаратов, а с другой – тех отношений, которые находятся в зависимости от доминант, ближайших установок нервных центров» (с.118).

Анализ материалов относительно биологической значимости интерорецептивной сигнализации в регуляции мотивационно-эмоционального поведения свидетельствует о том, что интерорецептивная сигнализация, будучи неотъемлемым компонентом афферентного синтеза и функции акцептора результата действия, оказывает существенное модулирующее влияние на активность зон (систем) мозга, участвующих в формировании мотивационно-эмоциональных реакций, что проявляется, в частности, в изменении их порогов, поведенческих, вегетативных и биологических коррелятов.

Возникает вопрос, какие структуры мозга принимают участие в реализации висцеральных модулирующих влияний на внешние сенсорные системы. Анализ литературы и собственный экспериментальный материал автору позволил считать, что одной из основных центральных структур, через которые реализуются эти влияния, является ретикулолимбический комплекс. Такое предположение подтверждается, во-первых, данными о наличии в этих структурах представительства висцеральных, афферентных систем, в частности, блуждающего нерва, во-вторых, наличием прямых афферентных связей этих структур (например, гипоталамус) с таламическим реле и проекционными зонами коры; в-третьих, результатами многочисленных исследований, в которых обнаружены модулирующие влияния ретикулолимбических структур мозга на активность нейронов релейных и особенно кортикальных зон различных анализаторов. Далее автор отмечает, что такое взаимодействие гетеросенсорных афферентных входов играют важную биологическую роль, так как, являясь выражением процессов отбора (подбора) и анализа специфической информации об окружающем мире, оно имеет место

при формировании и реализации целостных поведенческих актов – ориентировочно-исследовательских, пищедобывательных, оборонительных и др. К примеру, при возникновении пищевой мотивации у голодного животного усиливается не только двигательная активность и ее вегетативные корреляты (так как животное должно искать пищу и т.д.), но при этом «обостряется» деятельность сенсорных систем, участвующих в анализе окружающего мира (зрения, обоняния, вестибулярной функции и др.) [Райцес, 1980, с.131].

Таким образом, интерорецептивная сигнализация, не являясь экстренной, первостепенной и специфичной для внешних сенсорных систем и даже чаще всего не доходя до уровня сознания, т.е. будучи «темным» ощущением, модулирует деятельность функциональную настройку этих систем в соответствии с меняющимся внутренним состоянием организма. Иначе говоря, функциональный смысл наблюдаемого взаимодействия висцеро- и экстерорецептивной сигнализации заключается в приведении к взаимному соответствию внутренней среды организма и функциональной настроенности его сенсорных систем, обеспечивающему биологически адекватное пространственное положение и физиологическую активность организма [Райцес, 1980, с.131].

Интерорецептивные рефлексy образуются при сочетании раздражения внутренних органов с каким-либо безусловным рефлексом. Соответственно, наличие разных типов интерорецепторов (механорецепторов, хеморецепторов, осморорецепторов и рецепторов объема) вырабатываются условные рефлексy при механическом раздражении внутренних органов, увеличение в них давления, изменения химизма крови, осмотического давления, температуры и т.д. Интерорецепторы всех типов выполняют две основные функции: во-первых, они составляют афферентное звено специальных вегетативных рефлексов (организуемых относительно автономными функциональными системами), играющими важную роль в поддержании гомеостаза в организме; во-вторых, посылая информацию о состоянии внутренних органов, они влияют на состояние центральной нервной системы и оказывают воздействие на высшую нервную деятельность. У человека интерорецептивная импульсация остается в сфере бессознательного, однако, часть ее осознается, например, связанная с голодом, жаждой и др. Условнорефлекторная реакция на интерорецептивный раздражитель наиболее диффузная и генерализованная, чем на экстерорецептивный раздражитель.

Интерорецептивные и экстерорецептивные условные рефлексy находятся в тесной взаимосвязи. Соотношения рефлексов на внешние раздражители и раздражители внутренней среды (вегетативные рефлексy) может меняться. Они могут усиливать и ослаблять друг друга в зависимости от условий окружающей среды и внутренней потребности организма. При исследовании взаимоотношений этих рефлексов необходимо учитывать силу условных и безусловных раздражителей: при специально подобранных раздражителях можно преобладание более сильного рефлексa (Данилова, Крылова, 2005, с.131). Следует отметить историческое высказывание А.А.Ухтомского о том, что организм, будучи на ранних этапах эволюции тесно «привязанным» к среде, организм в ходе дальнейшего развития все больше обособляется и приспособливает себе среду. Качественная определенность организма – это накопление и «овеществленная» история взаимодействия и среды, след того «через какие среды провела его жизнь» [Ухтомский, 1954]. Эта накопленная история частично реализуется во врожденных формах поведения, представляющая собой актуализация генетически детерминированных программ, видовой

филогенетической памяти. Хотя при осуществлении врожденных форм поведения реализуются программы, направленные на приспособление к стабильным, постоянным факторам среды, детерминизм и здесь отнюдь не исчерпывается однозначной, жесткой причинно-следственной связью и выходит далеко за его пределы. Даже при реализации врожденных форм поведения в одних и тех же внешних условиях они будут отличаться друг от друга в той мере, в какой различаются состояния организма в моменты реализации врожденных программ. Разумеется, врожденные поведенческие акты (актуализация генетически детерминированных программ) сохраняют свое адаптивное значение потому, что в основном эти акты соответствуют определенным, сформировавшимся в ходе эволюции соотношением организма и среды. Далее автор отмечает, что врожденная филогенетическая память является основой памяти. Именно о детерминирующей роли этой индивидуальной, онтогенетической памяти пойдет речь [Кругликов, 1988, стр.147].

Далее автор отмечает, что вся текущая деятельность организма, как известно, детерминируется не только наличными факторами, действующими «в настоящем» но и прошлым организма, его «накопленной» историей. Таким путем осуществляется детерминация «из настоящего» и «из прошлого». В детерминации поведения в этих условиях выступают как реальные раздражители, действующие «теперь» так и следы взаимодействия организма с раздражителями, действовавшими в прошлом. Эти следы при определенных условиях могут приобретать роль и функции реальных раздражителей. Гораздо важнее, однако, то, что следы модифицируют реакции на текущие воздействия. Такая детерминация из прошлого, неизбежно включаясь в тенденцию детерминации, неизмеримо обогащает, углубляет и расширяет объем и содержание текущих поведенческих актов, выводя их далеко за рамки схемы «стимул-реакция». Мы считаем, что таким детерминантом из прошлых следовых реакций организма могут быть информации в находящихся стволовых клетках мезенхимного происхождения. Мы считаем такая детерминация, как основа генетических и онтогенетических следовых процессов способствуют формированию нейрогуморальной программы составляющих нейродинамическую основу адаптивно-компенсаторных приспособительных реакций организма, необходимых для реализации и регуляции программы адаптивного поведения – «структурным следом адаптации» [Аскеров, 1991].

Далее автор отмечает, что организм строит свое поведение так, чтобы добиться определенных целей удовлетворения тех или иных биологических потребностей (утоление голода, жажда, избегание опасности и т.д.). Разумеется, между целью, которую ставит перед собой человек, и достижения, которые строят в своем поведении животные, существуют принципиальные различия уже, хотя бы потому, что в первом случае идет речь о сознательных идеальных целях [Кругликов, 1988].

Под целью поведения живой саморегулирующейся системы следует понимать тот полезный приспособительный результат (удовлетворение определенных биологических потребностей) достижение которого направлено на деятельность. Механизмы саморегуляции включающие как один из основных компонентов системы обратной связи, обеспечивающей высокоразвитой, активно функционирующей живой системы не только поддержание постоянства биоконстант – поддержание гомеостаза. Помимо собственного поддержания и сохранения гомеостаза, аппарат саморегуляции обеспечивает возможность поддержания гомеостаза в условиях постоянной «смены сред» т.е. в условиях усвоения организмом все новых внешних ситуаций. Направленные, в конечном счете, на

поддержание биоконстант, механизмы саморегуляции обеспечивают осуществление программы, в которых сочетается «жесткий» и многозначный детерминизм, и основа которых составляет (следы памяти) в нашем понятии «структурный след адаптации» [Аскеров и др., 2010].

Поэтому, в конечном счете «детерминация в будущем» – это не мистическая телеологическая конечная цель, а сформировавшаяся на основе пройденных этапов развития в филогенезе и онтогенезе программа активного поведения живой системы, направленная на достижения таких состояний, подобные которым в прошлом уже достигались.

Модель потребного будущего (цель) – это в значительной мере модель потребного прошлого [Кругликов, 1988, с.148].

Однако, подлинно синтетическое, целостное направление в биологии и физиологии связано с именами И.М.Сеченова и И.П.Павлова, которые открыли рефлекторную деятельность как важную форму сохранения целостности организма.

Интегративную деятельность нервной системы И.П.Павлов [1909] рассматривал в тесной связи с приспособлением. Он подчеркнул, что организм как целостная система благодаря непрерывному уравниванию ее с внешней средой, которое осуществляется у высших животных за счет рефлекторной (отражательной) деятельности нервной системы.

Наиболее конкретное выражение принцип целостности получил в исследованиях соотношения соматических и вегетативных функций условнорефлекторной деятельности. Полученные экспериментальные данные показали, что любая рефлекторная реакция взрослого организма животных и человека является комплексной, слагающийся из ряда эффекторных рабочих компонентов – двигательных и вегетативных, проявляющихся во взаимной координации [Анохин, 1968]

Мы считаем, что на уровне ЦНС формируется целостная интегрированная программа в виде «структурного следа адаптации». Созданная программа составляет основу «нейрогуморального статуса организма», которая мобилизует гомеостатические системы организма для адаптации к действию экстремального фактора. В центральной нервной системе на основании поступающей сенсорной информации о состоянии обменных процессов из рецепторного аппарата соматовисцеральной системы гипоталамуса и нейротрофикой эндокринных желез, обеспечивающего мобилизацию гормонального фонда организма, с вовлечением «гуморальный код» эндокринных органов, лежащих в основе механизмов неспецифической адаптации организма. Эта реакция организма регулируется и контролируется «структурным следом адаптации», формирующейся на уровне нейронных организаций сенсомоторной коры головного мозга, которая является основной программой нейрогуморальной регуляции организма. В дальнейшем, созданная программа трансформируется на вегетативную сферу организма, т.е. на уровне вегетативной нервной системы, где формируется нейрогуморальный статус организма, который способствует мобилизации внутриклеточных гомеостатических систем, направленных на реализацию адаптивно-компенсаторных реакций отдельных тканей и органов организма. При продолжительном действии, основного (действующего) фактора (стресс) «структурного следа адаптации», созданного на уровне вегетативной нервной системы, он теряет свое регулирующее значение, т.е., сформировавшийся «структурный след адаптации» – стирается. Организм для выживания переходит на соматический уровень регуляции, т.е. на самый нижний уровень регуляции – рецепторный, т.е. на стратегию одноклеточных

организмов. Насколько «внутренние» рецепторы являются родоначальными нервными клетками. Эти данные свидетельствуют о том, что созданный в эволюции структурный след адаптации на уровне низших животных в ходе филогенетического развития трансформируется до млекопитающих на уровне неокортекса. Как известно, генетическая память млекопитающих, от дождевого червя до человека развивалась всего на 20%, т.е. 80% нашей генетической памяти составляет память дождевого червя. Отсюда возникает вопрос, сформированный на уровне неокортекса, «структурный след адаптации» является интегративной программой целого организма, направленного на регуляцию обмена и реализацию адаптивного поведения? На уровне организма при экстремальных ситуациях ее регулирующее влияние направлено на перевод ее функции на низкий энергетический и частотный режим работы, которая контролируется ЦНС на основе программы «структурного следа адаптации» [Аскеров, Пацазаде, 1991; Челукаев и др. 1987].

Таким образом, анализ литературных и наших собственных экспериментальных данных свидетельствуют о том, что гомеостатическая регулирующая система обменных процессов в организме, начиная от соматических меземхимных клеток до клеток ЦНС, контролируется «структурным следом адаптации» единой генетической программой, созданной в ходе филогенетического развития живого организма.

В целом, можно рассуждать о том, что «структурный след адаптации» на уровне ЦНС как комплексная программа организма сформировалась в ходе филогенетического развития. Мы считаем, что родоначальный уровень адаптивных следовых процессов сформировавшиеся на уровне рецепторного аппарата генов стромальных меземхимных клеток тканей организма сначала формируют на уровне вегетативной нервной системы и далее формируют, и активируют нейрогормональные механизмы регуляции, т.е. системный структурный след адаптации отдельных тканей и органов организма. Потом сформировавшийся на уровне вегетативной нервной системы «структурный след адаптации» в дальнейшем трансформируется в ЦНС и способствует формированию «структурного следа адаптации» на уровне ЦНС, которая является общей программой нейрогуморальной регуляции целого организма. Следует отметить, что эта целостная адаптивная программа, при нормальных и умеренных адекватных реакциях организма, сформировавшихся на уровне – неокортекса, т.е. «структурный след адаптации» – запускает нейрогуморальные механизмы и адаптивные реакции целого организма, который мобилизуют неспецифические гормональные реакции организма.

В случае экстремальных реакций организма, срывается сформировавшийся «структурный след адаптации» на уровне ЦНС. При этом организм снова переходит на первоначальную неадекватную программу действия.

Следует отметить, что на современном этапе развитии биомедицинской науки бытует мнение о том, что основа клеточной патологии большое внимание уделяют морфологическим особенностям биологических жидкостей (БЖ) (Захарова, Шатожина, Цыбин, Машков, 2013, с.47). БЖ играют важную роль в жизнедеятельности организма, обеспечивая его энергетическим и пластическим материалом, выполняя при этом информационную, регулирующую и исполнительную функции [Хмельницкий, 1971]. Основные компоненты БЖ – вода, минеральные соли, белки, липотропные жидкие кристаллы [Коган, 2002]. Самые незначительные изменения в жизнедеятельности организма человека проявляется в структурной перестройке липотропных жидких кристаллов. Неживое вещество, соединенное с живой субстанцией живую материю,

обладающую свойствами кристаллов. Все свойства кристаллов связаны между собой и обусловлены анатомо-кристаллической структурой, силой связи между атомами и энергетическим спектром электронов. Субстратом физиологических и патологических процессов в организме являются не только химические и биохимические реакции, но и биофизические свойства тканей [Кутушов, 2008].

Прогресс в молекулярной биологии и иммуногистохимии создал базу для появления модели молекулярной патологии. Вместе с тем понимание общих закономерностей болезни на уровне органа, системы и целостного организма будет неполным, если не учитывать роль межклеточной жидкости и растворенных в ней веществ. Жесткой матрицей или арматурой для систем организма является соединительная ткань. Организм, через соединительные ткани узнает патологический процесс, посылает в пораженный участок стволовые клетки [Захарова и др., 2013, с.46], а также сигналы для регенерации, уничтожения или бесконтрольного размножения клеток в тканях.

Соединительная ткань, составляющая более половины массы тела человека, обладает высокой функциональной активностью, включая ткань в органную интеграцию обмена веществ, морфогенез, поддержание гомеостаза, биохимическую и защитную функцию. Нарушение структуры и функции соединительной ткани приводит к многочисленным патофизиологическим состояниям, при которых первично страдает сама соединительная ткань и вторично зависящие от нее другие ткани и органы. Отличительная особенность соединительной ткани – наличие в ее составе экстраклеточного матрикса (межклеточной жидкости), который значительно превосходит по массе клеточные элементы, его производящие, выполняет основные функции соединительной ткани, служит средой для существования клеток, участвующих в различных метаболических процессах.

К компонентам экстраклеточного матрикса относятся: 1) стабильные макромолекулярные структуры (белки и высокомолекулярный полисахарид гиалуроновая к-та); 2) ферменты; 3) сигнальные белковые молекулы (небольшие, растворимые, передающие сигналы от клетки к клетке и от матрикса к клеткам), а также белки плазмы крови, глюкоза, аминокислоты, соли, продукты метаболизма клеток, гормоны и витамины.

Определенная роль в формировании экстраклеточного матрикса принадлежит компонентам первых трех классов. При нарушении анизотропии веществ, растворимых в межклеточном веществе, происходит затруднение или искажение обратной связи, что приводит к различной патологии (анизотропия – различие физических свойств веществ по непараллельным направлениям) [Шабалин, Шатохина, 2001]. Признак анизотропии веществ можно наблюдать в дегидратированных каплях БЖ.

К настоящему времени расшифрованы структуры фракций многих БЖ, которые характеризуют различные процессы, протекающие в организме. Морфологические исследования БЖ нашло свое применение в медицинской практике при диагностике частных патологических состояний [Шабалин, Шатохина, 2001].

Следует отметить, что в ходе многолетних исследований развивается концептуальное представление, согласно которому, адаптивное поведение контролируется специфическими механизмами в ЦНС в виде «структурного следа адаптации». В зависимости от изменений в окружающей и внутренней среде организма «структурный след адаптации» генерирует динамику активности самосохранения, которая сопровождается интенсификацией или подавлением компенсаторных возможностей

организма, что в свою очередь выражается регуляцией механизмов энергообеспечения узкой программы на выживание в конкретных ситуациях [Аскеров и др., 2008].

Таким образом, организм переключается на самый нижний уровень адаптации, т.е. на уровень стволовых клеток организма. Если «стволовой уровень адаптации» активируется, тогда организм способен снова мобилизовать адаптивную программу действия. В случае возобновления химически детерминированных программ на уровне стволовой клетки, в дальнейшем эволюционно-запрограммированный следовой процесс восстанавливается во всех уровнях ЦНС, т.е. снова запускается филогенетический следовой процесс, начиная от вегетативной нервной системы до неокортекса. Все это есть и составляет основу программы жизни живого организма созданной природой. Структурная, субстратная и информационная основа этих процессов приурочена к гомеостазу нервных клеток человека, т.е. человеческому мозгу, где зафиксирована и записана вся программа развития высшего живого организма.

Гомозков О.А. [2014] отмечает, то современный уровень исследований позволяет обосновать тезис, что в мозге идет непрерывный процесс образования новых клеточных структур (нейроны, астроциты, олигодендроциты). Речь идет не только о непосредственной «фактологии» нейогенеза, но и этапах трансформации МСК, образовании определенного фенотипа, т.е. процессах, которые регулируются большим набором ростовых и нейтрофических факторов и сигнальных молекул. Нейрогенез взрослых организмов является одним из важнейших механизмов пластичности мозга, которая выражается в увеличении числа клеток, участвующих в структурной перестройке нейрональных сетей, формировании и перекодировке синапсов как узлов информационного сигнала, увеличении функциональных возможностей мозга и его выживании в меняющихся условиях среды обитания. Таким образом, основная функция МСК заключается в посточной и естественной компенсации леток мозга, утрачиваемых организмом в процессе жизнедеятельности или в следствии патологических причин. В этом проявляется огромная биологическая роль нейрогенеза как адаптивного фактора регуляции клеточного тканевого гомеостаза.

Индукция нейрогенеза, трансформация прогениторов в зрелые интегрированные клетки рассматриваются с учетом сигнальных регуляторных процессов. Системы молекул разнообразно контролирующие пролиферации, выживание, фенотипическую трансформацию и интеграцию новых нейрональных клеток, является сложной динамической программой, которая оказывается необходимой для сбалансированного управления не менее сложной организации функций здорового и больного мозга.

Алгоритм механизмов нейрогенеза становится понятным если учесть, такое большое значение сигнальных молекул участвует в этой регуляции: а) нейротрофины и ростовые факторы; б) молекулы трансдукторного каскада; в) молекулы транскрипторной проводки сигнала в репликационный аппарат клетки; г) эпигенетические факторы, контролирующие реализацию и координирующие процессы на уровне генома. Речь идет о едином функциональном континууме, когда сигналы внешнего мира посредством внутриклеточных трансдукторных мессенджеров и оптических компонентов превращаются в акты физиологической реальности.

Впервые может быть сформулирован вывод о том, что системы сигнальных молекул являются своего рода инструментами функциональной организации мозга, который, с одной стороны, способствует созданию рабочих структур (нейроны, астроциты, синапсы, аксональные сети и др.), а с другой- участвует в управлении реакциями физиологического

назначения (пластичность, поведенческие, эмоциональные, когнитивные процессы). Соответственно расстройства функций мозга (ишемические, травматические, нейродегенеративные) обусловлены дезинтеграцией этих регуляторных сетей и их гомеостатической целостности [Гомазков 2013]. С этих позиций полифинию сигнальных молекул можно рассматривать как предтечу функциональной организации мозга, когда, с одной стороны через экспрессию ядерного синтеза белков обеспечивается создание рабочих структур, а с другой осуществляется управление физиологическими реакциями. Следовательно, трансдукторная, эпигенетическая сигнальные системы представляет собой интранейрональные регуляторный аппарат, осуществляющий управление адаптивной и репаративной функциями в условиях нормы и патологии [Гомазков, 2014, с.11].

Следует отметить, что выдвинутые вышеуказанные научные положения частично подкрепляются электрофизиологическими исследованиями в гипоталамусе. Хотя основная популяция нейронов гипоталамуса является полисенсорной, на раздражение поддиафрагмального блуждающего нерва, выявлены и мономодальные, чисто висцеральные нейроны. Возможно, они получают избирательную афферентацию от специфических вегетативных афферентных нейронов, клеточные тела которых локализованы в вегетативных ганглиях и во внутренних органах [Булыгин, 1976]. Функциональная организация нейронов собственной вегетативной афферентной системы, отличается от функциональной организации висцеральных нейронов, клеточные тела которых, как и клеточные тела соматических афферентных нейронов, расположены в межпозвоночных и в других чувствительных узлах, относящихся к церебральной афферентной системе. Автор считает, что о возможности третий тип нейронов гипоталамуса с висцеральными входами имеет рецепторную мембрану, чувствительную к действию различных нейрого르몬ов и физико-химических факторов внешней среды [Shade, 1970]. Являясь висцерохимическими, нейроны этого типа обеспечивают формирование специфических, вегетативных компонентов целостных висцеросоматических реакций организма. Они могут осуществлять интеграцию химических гуморально-гормональных и нервных сигналов и через системных специфических осмо-, глюкозо-, стероидо-, пептидосенситивных детекторов (интернейронов) гипоталамуса. Висцеросоматические афферентные входы указанных трех типов висцеральных и висцеро-соматических нейронов, а также их связей со специфическими детекторами физико-химических констант внутренней среды мозга, т.е. представлена гипотетическая структура нейронной организации гипоталамического звена интерорецептивного анализатора [Баклаваджян, 1988, с.22].

Теперь стало известно, что электрическая импульсация, клеточный метаболизм и генная экспрессия в нейронах СХЯ гипоталамусе обнаружено хорошо выраженный циркатный ритм передается к исполнительным органам, стало более понятным после недавнего открытия так называемый циркадианный генных часов в клетках головного мозга и периферических органов [Арушанян, Попов 2011]. Наряду с внутрицеребральными афферентными путями и гормональными влияниями, активную роль в поправочной регуляции циркадианных механизмов СХЯ, несомненно, играют метаболические факторы. Поскольку, в задачу пейсмекера входит регуляция пищевого поведения в околосуточном ритме, неудивительно участие некоторых метаболитов крови (глюкоза, свободные жирные и др.) в котором за его деятельность [Nokadawa, Okumura, 2010]. В результате сложно

устроенные живые системы получают возможность гибко подстраиваться к меняющимся во времени условиям окружающей среды.

Так стало недавно известно о том, что в периферических тканях найдены часовые гены со свободно текущими циркадианными ритмами. При этом циркадианные ритмы периферического метаболизма могут определяться транскрипционной регуляцией генов периферических часов из центра. Видимо, по такой причине естественное ограничение питания крыс в световой период суток совпадает (в нашем случае голод, жажда) с десинхронизацией в функции центральных и периферических осцилляторных механизмов [Damiola, LeMinh, Preitner et al., 2000]. Есть основания полагать, что нарушения обмена веществ в ряде случаев – результат сбоя ритмичной работы генетических часов на периферии. Так, например, утрата циркадианного периодизма с мутацией часового гена Clock ведет у мышей к развитию метаболического синдрома и ожирению [Turek, Jishii, Kohsaket et al., 2005].

Таким образом, определяя нормальную динамику суточного ритма пищевого поведения, СХЯ выступают в роли центрального регулятора цикличности метаболического гомеостаза в целом. Управление же этим процессом происходит при обязательной посреднической миссии гипоталамических структур, обеспечивающих контроль над гормональным и вегетативным статусом [Аскеров, 1991; Kalsbeek, Kreier et al., 2007]. Эти явления регулируются СХЯ, которые несут ответственность за слаженную работу констелляции гормонов в циркадианном ритме и, тем самым, ритмичные колебания гомеостаза [Rao, Strebel, Halariset et al., 1995; Reppert, Weaver, 2002].

Наряду с мозговыми структурами посредниками для реализации циркадианных сигналов СХЯ в отношении коры надпочечников может выступать и эпифиз. Его гормон мелатонин в состоянии модулировать функциональную активность всех звеньев гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси.

Аналогичным образом при самом активном участии СХЯ вегетативный фактор вовлекается очевидно, и контроль за ритм суточной секреции большинство других гормонов (инсулина, гликогена, половых стероидов и др.) [Boden, Kennaway, 2006; Hastings, O'Neill, Maywood, 2007; Nakaqawa, Okumura, 2010]. Через колебания вегетативного статуса пейсмекерным нейронам гипоталамуса подчинена циркадианная ритмика и целого ряда физиологических показателей, подобных сосудистому тону, образованию факторов свертывания крови, функции почек, выработке стволовых клеток и т.п. [Mendez-Ferrer, Lucas, Battista, 2008; Paschos, FitzGerald, 2010]. Результаты недавних экспериментов с трансплантацией СХЯ позволили обнаружить у них способность к секреции некоторых биологически активных соединений выполняющих роль диффузных паракринных факторов, а также участвующие в реализации пейсмекерных свойств нейронов.

Таким образом, за счет своих анатомических связей с гипоталамическими центрами нейроэндокринной и вегетативной регуляции, а также, видимо, гуморальным путем СХЯ поддерживают секрецию гормонов и метаболические процессы в околосуточном ритме. Тонкая настройка циркадианных часов в процессе регуляции гомеостаза во многом зависит от когерентности в состоянии часовых генов в центре и на периферии. Арушанян Э.Б., Попов А.В. [2011] считают, что особое место во временной организации адекватного приспособительного и пищевого поведения должно принадлежать отношениям СХЯ и шишковидной железе (эпифизу) и эндокринным центрам гипоталамуса. При этом – эпифиз

оказывается едва ли ни самой релейной станцией и одновременно ведущим звеном для реализации циркадианных сигналов в отношении разных функциональных показателей.

Следует отметить, что в суточном режиме, сигналы из СХЯ колеблются не только в моторике, но и в эмоционально-мотивационном и пищевом поведении. От состояния последнего непосредственно зависят и циркадианные колебания метаболических показателей.

Как установлено в опытах на грызунах, временная регуляция пищевого поведения СХЯ осуществляется за счет их прямых морфофункциональных связей с гипоталамическими ядрами. Включение пейсмекерного аппарата обуславливает по переменно запуск и выключение пищевого центра латерального гипоталамуса при параллельном и реципрокном изменении возбудимости центра насыщения в вентромедиальном. Сигналы от СХЯ не только активируют гипоталамический центр голода в темноте у ночных животных, но одновременно снижают активность центра насыщения [Mieda, Williams, Richardson et al., 2006; Nakagawa, Okumura, 2010].

Таким образом, взаимоотношение латерального и СХЯ гипоталамуса на основе поступающих сенсорных сигналов от внутренней и внешней среды организма формируют гипоталамический уровень нейрогуморальной программы «структурного следа адаптации» о состоянии показателей обмена веществ в организме т.е. гомеостаза.

В заключении следует отметить, правильность выдвинутых научных положений о «структурном следе адаптации» – как специфической реакции на уровне ЦНС сформировавшийся в ходе эволюции на восприятие интерорецептивных сигналов, способствующих формированию нейрогуморальной программы регуляции адаптивного поведения. Наша концепция сформировалась на основании экспериментальных данных проведенных нами морфологических, биохимических, нейрохимических и нейрофизиологических) исследований на уровне нейрональных элементов гипоталамических ядер на фоне изменения состояние гомеостатических реакций на дефицит компонентов питания организма. Учитывая то, что гипоталамус и ее нейросекреторная система являются местом переключения нервных сигналов на гуморальную (медиаторную, нейромодуляторную, пептидную и др.) форму трансдукции сигналов. А сформировавшиеся интерорецептивные обменные рефлексы составляют нейрофизиологическую основу первичных ответов как следовая реакция нейрональных элементов на состояние гомеостаза в организме.

Сейчас стало известно, что сформировавшийся акт поведения представляет собой возможность организма, ведущего к выживанию, при определенных условиях согласовывать функции активностей функциональных синаптических полей и метаболизм многих элементов нейрона. Обстановка действует на иерархию жизненного опыта в противоположном направлении: определенная организация внешних воздействий через синаптические влияния на определенные функциональные синаптические поля и соответствующим образом влияет на согласование метаболизмов нейронов. Все эти соотношения осуществляются только через системные процессы: локальные изменения тканевого метаболизма, например, в гипоталамусе становится мотивацией, только через межнейрональные и межтканевые согласования метаболизма в масштабе мозга и организма; внешние воздействие эффекта дефицита питания в данном случае учитывается как обстановочный фактор и только через сопоставление воздействий с функциональным

синаптическим полем, что в свою очередь определяется характером метаболизма нейронов, которое составляет метаболическую основу интегративных процессов мозга.

Следует отметить, что трофический механизм каждой клетки направлен на поддержание существования самой клетки, тогда как функциональный (специфический) ее аппарат реализует действие в интересах всего организма. Кстати, в целостном организме деятельность клеточных специфических ультраструктур запускается не самой клеткой, а центральным сигналом – через нервные проводники и синаптические приборы [Пшеничный, 1978] т.е. «структурным следом адаптации» который является основой нейрогуморальной программой адаптивного поведения [Аскеров, 1991].

Таким образом, пищевая мотивация, вызванная общим, белковым и витаминным голоданием способствует проявлению различных звеньев функциональных элементов системного структурного следа тканей и органов организма. Что в свою очередь способствуют формированию центральной нервной систем целостную интегративную программу на измененную состояние гомеостаза в организме программу адаптивного поведения. Возможно, это связано с проявлением филогенетически закрепленных отношений рецепторных аппаратов гипоталамуса на состояние гомеостаза экстро- и интерорецептивных сигнализаций в кору головного мозга на различных уровнях элементов функциональной интеграции мозга: как мотивационную и психо-эмоциональную сферу организма с активным участием следов эволюционной памяти, с вовлечением нейрональных элементов без- и условно-рефлекторных реакций организма для реализации адекватной функции центральных механизмов адаптивного поведения «структурного следа адаптации». Таким образом, «структурный след адаптации» есть – универсальный механизм, появившийся в филогенетическом развитии живых организмов, как следовой процесс начиная от рецепторов бактерий до нервных клеток человеческого мозга. Он зафиксирован в генетическом аппарате и составляет основу нейрогуморальной программы адаптивного поведения человека и животных.

Сегодня общепринято, что нейробиологические субстраты памяти связаны с управляемым контролем синаптической активности и ремоделированием нейронных сетей. Исследование нейрогенеза как процесса возникновения новых структур, интегрирующихся в нейрональную сеть, утверждает новые возможности формирования и хранения памятных следов в зрелом мозге.

Список использованной литературы

1. Адрианов О.С. *О принципах организации интегративной деятельности мозга.* М.: Медицина, 1976, 227с.
2. Айрапетьянц Э.Ш. *Высшая нервная деятельность и рецепторы внутренних органов.* М.; Л.: Изд-во АН СССР, 1952, 172с.
3. Андрианова В.В. *Особенности химической чувствительности нейронов коры мозга в этапах пищедобывательного поведения кошек в зависимости от качества подкрепления // Журн. ВНД, 1994, т.44, вып.3, с. 492-499.*
4. Аничков С.В. Заводская И.С., Морева Е.В., Веденеева З.И. *Нейрогенные дистрофии и их фармакотерапия.* Л., 1969, 240с.
5. Анохин К.В. *Молекулярные сценарии консолидации долговременной памяти // Журн. ВНД им. И.П. Павлова, 1997, т.47, вып.2, с.251-280.*
6. Анохин П.К. *Биология и нейрофизиология условного рефлекса.* М.: Медицина, 1968.
7. Анохин П.К. *Очерки по физиологии функциональных систем.* М., 1975.

8. Антомонов Ю.Г. Моделирование биологических систем. // Киев: Наукова думка, 1977, с.23-27.
9. Арушанян Э.Б., Попов А.В. Современные представления о роли супрахиазматических ядер гипоталамуса в организации суточного периодизма физиологических функций // Успехи физиол. наук, 2011, том 42, №4, с.39-58.
10. Аскеров Ф.Б. Мовсумов Г.Д. Ибрагимова С.А. Межполушарное различие в содержании общего белка в структурах мозга и печени стрессустойчивых и неустойчивых белых крыс в условнорефлекторной деятельности. Матер. III съезда Азербайджанского Физиологического Общества посв. 95-летию акад. А.И.Караева, Баку, 2005, с.222-232.
11. Аскеров Ф.Б. Морфохимические закономерности адапционно-компенсаторных реакций ядер гипоталамуса при изменении пищевой и питьевой мотивации. Автореферат док. дисс. учен. степ. биол. наук, Киев, 1991, 50с.
12. Аскеров Ф.Б. Уровень белков в ЦНС, как основа функциональной специфичности структур мозга. Матер.втор. республ. конфер. 1993, с.35-36.
13. Аскеров Ф.Б., Алекперова С.А., Велиханова Г.Р., Велиханов Э.Э. Катаболизм белков, как основа структурного обновления и адапционно-компенсаторных реакций нейрона. Матер.перв. республик. конфер., Баку, 1990, с.30-32.
14. Аскеров Ф.Б., Мовсум-заде К.М., Рашидова А.М., Панахова Х.Г., Курбанова Б.Р. Некоторые особенности механизма энергообеспечения мозга на модели безбелкового питания крыс годовалового возраста. Изв.НАНА, Серия биологических наук, 2006, №3-4, с.111-121.
15. Аскеров Ф.Б., Мовсумов Г.Д., Абушов Б.М. «Структурный след адаптации» как основа нейрогуморальных механизмов адаптивного поведения. Материалы IV съезда Азербайджанского Физиологического общества Азербайджана посв.100 летию со дня рождения ак.А.И.Караева, Баку, 2010, с.108-111.
16. Аскеров Ф.Б., Мовсумов Г.Д., Абушов Б.М., Азимова А.М., Панахова Х.Г., Кадымова С.О., Юнусова В.Р. Условно-рефлекторная деятельность и уровень энерготраты и энергообеспечения в ЦНС при дефиците жирорастворимых витаминов в пище. Матер. IV Междунар. Междисциплинарный конгресс «Нейронаука для медицины и психологии». Судак, Крым, Украина, 5-15 июня, 2010, с.57-58.
17. Аскеров Ф.Б., Мовсумов Г.Д., Абушов Б.М., Азимова А.М., Панахова Х.Г., Кадымова С.О. Особенности энергообеспечения и энерготраты мозга при формировании эмоционально-мотивационного состояния на фоне дефицита витаминов. Матер. IV Междунар. Междисциплинарный конгресс «Нейронаука для медицины и психологии». Судак, Крым, Украина, 2013, с.
18. Аскеров Ф.Б., Мовсумов Г.Д., Абушов Б.М., Кадымова С.О. и др. Роль витаминов в регуляции эмоциональных реакций. Матер. IV Междунар. Междисциплинарный конгресс «Нейронаука для медицины и психологии». Судак, Крым, Украина, 3-13 июня, 2011, с.68-69.
19. Аскеров Ф.Б., Мовсумов Г.Д., Абушов Б.М., Мовсум-заде К.М., Азимова А.М., Панахова Х.Г., Кадымова С.О., Юнусова В.Р. Морфофункциональный анализ влияния витаминного и безвитаминного питания на ЦНС. Четвертый Международный Междисциплинарный Конгресс. Нейронаука для медицины и психологии. Судак. Крым. Украина, 10-20 июня, 2008, стр. 53-54.
20. Аскеров Ф.Б., Мовсумов Г.Д., Азимова А.М., Абушов Б.М. Влияние жирорастворимых витаминов на развитие отрицательных эмоциональных состояний. Матер.VIII Междунар. Междисциплинарный конгресс «Нейронаука для медицины и психологии». Судак, Крым, Украина, 2-12 июня, 2012, с.67-68.

21. Аскеров Ф.Б., Мовсумов Г.Д., Магеррамова Л.М. Влияние белкового дефицита на условнорефлекторную деятельность животных. *Изд-во АН, Азербайдж. серия биологическая*, 2000, №1-3, с.111-118.
22. Афанасьев В.Г. *Мир живого: системность, эволюция и управление* // М.: Политиздат, 1986, с.230-250.
23. Баклаваджян О.Г. *Нейронная организация гипоталамо-висцеральной рефлекторной дуги*. «Наука» ЛО, 1988, 87с.
24. Беллер Н.Н. *Висцеральное поле лимбической коры*. Л.: Наука (МО), 1977, 160с.
25. Бернштейн Н.А. 1965. Цитирован из кн.: И.П.Пшеничный «*Нервная регуляция трофической функции при воспалении*. Л., «Медицина», ЛО, 1978, с.51.
26. Боголепова И.Н., Малофеева Л.И. *Основные принципы структурной асимметрии корковых формаций мозга человека* // *Успехи физиол. наук*, 2004, т.35, №3, с.3-19.
27. Богомолец А.А. *Введение в учение о конституции и диатезах*. М., 1926.
28. Булыгин И.А. *Рефлекторная функция вегетативных ганглиев*. Минск, 1976.
29. Булыгин И.А., Дорожкин Ю.Н., Жур Р.С., Качур И.И. *Дивергентно-конвергентные взаимосвязи в коре больших полушарий при раздражении различных соматических и висцеральных афферентных систем* // *Физиол. журн. СССР*, 1981, т.67. №8, с.1128-1137.
30. Власова Ю.А., Аврова Н.Ф. *Антиоксидантный эффект альфа-токоферола в наномолярных концентрациях, роль модуляции активности сигнальных систем* // *Нейрохимия*, 2010, т.27, №3, с.202-208.
31. Гаджиев М.Ю., Чернышев М.К. *Теоретические и прикладные аспекты анализа временной организации биосистем*. М., Наука, 1976, с.73-87.
32. Гасанов Г.Г., Меликов Э.М. *Нейрохимические механизмы гиппокампа, тета-ритм и поведение*. М.: Наука, 1986. 184с.
33. Глушенко Т.С., Кулагин Д.А., Лопатина Н.Т., Певзнер Л.З. *Выработка условного пищевого рефлекса и обновление белков в нейронах и нейроглии гиппокампа* // *Физиол. журн. СССР*, 1978, т.64, №10, с.1380-1390.
34. Гринштейн А.М., Попова Н.А. *Вегетативные синдромы*. М., Медицина, 1971. 308 с.
35. Гозмазов О.А. *Нейрогенез как адаптивная функция мозга*. М:2013.136.
36. Гомазков О.А. *Трансформация нейрональных стволовых клеток и репаративные процессы в мозге*. // *Журнал Неврологии психиатрии*. 2014. 8.2-14.
37. Данилова Л.К. *Формирование условных пищевых рефлексов на фоне электростимуляции орбитальной коры* // *Журн. ВНД*, 1980, т.30, вып.1, с.202-204.
38. Данилова Н.Н., Крылова А.Л. *Физиология высшей нервной деятельности*. Ростов на/Д: «Феникс», 2005, с.131, 478с.
39. Дыгало Н.Н. *Формирование эндокринных органов и систем в эволюции – «гуморальный код»*. // *Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова*, том 96, №7, 2010, с.675-685.
40. Заварзин А.А. *Очерки эволюционной гистологии крови и соединительной ткани*. Медгиз, М., в.1, 1945, 290 с.; в.2. 1947, 274 с.
41. Зайко Н.Н. *Нервная трофика и дистрофический процесс* / В кн.: *Руководство по патологической физиологии*. М., Медицина, 1966, т.4, с.515-536.
42. Захарова Н.М., Шатохина И.С., Цыбин А.А., Машиков А.Е. *Физиологическое значение пролиферативных и альтеративных процессов* // *Успехи физиологических наук*, 2013, т.44, №3, с.33-53.
43. Зильбертер Ю.И., Зильбертер Т.М. *Энергетический метаболизм: от нейронов и глии к целому мозгу; норма, патология и коррекция*. *Успехи физиол. наук*, 2012, т.43, №2, с.37-54.
44. Иванов К.П. *Энергетические проблемы жизни*. Тез.докл. *Всероссийская конференция с международным участием, посв.85-летию со дня основания*

- Института Физиологии им.И.П.Павлова РАН. Санкт-Петербург-Колтуши, 7-9 декабря, 2010, с.115-116.
45. Каплан Е.Я., Цыренжанова О.Д., Шантанова Л.Н. Оптимизация адаптивных процессов организма. М., «Наука», 1990, 94 с.
 46. Капралов А.А., Донченко Г.В., Петрова Г.В. Роль витамина Е в процессах функционирования клетки. Антиоксидантные и неантиоксидантные механизмы // Успехи совр.биол., 2003, т.123, №6, с.573-589.
 47. Караев А.И., Гасанов Г.Г., Ага-Ализаде Т.Н. Влияние раздражения интерорецепторов биоэнергетическую активность некоторых отделов коры головного мозга в ранние периоды постнатального онтогенеза // Известия Ан Аз.СССР, серия биол.наук, 1969, с.64-73.
 48. Кассиль В.Г., Уголев А.М., Черниговский В.Н. Регуляция выбора и потребления пищи и обмен веществ. // Успехи физиол. наук, 1970, том 1, №4, с.64-97.
 49. Климов С.В. Адаптация растений к стрессам через изменение донорно-акцепторных отношений на разных уровнях структурной организации. // Успех.совр. биологии, 2008, т.128, №3, с.281-299.
 50. Коган Е.А. Автономный рост и прогрессия опухолей // Российский журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2002, т.12, №4, с. 45-49.
 51. Конев С.В. О принципах и механизмах регуляции в биологических системах // Методол. и теоретич. пробл. биофизики. М.: Наука, 1979, с.78-89.
 52. Конорский Ю.М. Интегративная деятельность мозга. М., Мир, 1970, 412с.
 53. Кратин Ю.Г. Анализ сигналов мозгом. Изд-во «Наука», ЛО, Ленинград, 1977, 239с.
 54. Кругликов Р.И. Нейрохимические механизмы обучения и памяти. М., Изд-во «Наука», 1981, 211с.
 55. Кругликов Р.И. Принцип детерминизма и деятельности мозга. Москва, «Наука», 1988, 223с.
 56. Кругликов Р.И., Глебов Р.Н., Базян А.С. Включение радиоактивной метки в белки синапсом гиппокампа крыс при выработке оборонительных условных рефлексов // Укр.биохим.журн., 1975, т.47, №3, с.280-283.
 57. Курбанова Б.Р., Рашидова А.М., Аскеров Ф.Б. Изменение содержания общего белка в тканях и субклеточных фракциях различных областей коры головного мозга и гипоталамуса 3 месячных крыс при белковом голодании. Материалы III съезда Физиол. общ. Азерб. НАНА посв.95-летию акад. А.И.Караева. Современные проблемы сравнительной Физиологии и Биохимии, Баку, 2005, с.355-364.
 58. Курганов Б.И., Любарев А.Е. Проблемы биохимической организации // Биохимия, 1991, т.56. вып.1, с.19-31.
 59. Кутушов М. Природа рака – раковая природа. Элиста ЗАОР «НПП» Джангр. 2008, 1956 с.
 60. Куфлер С., Николс Дж. От нейрона к мозгу. М.: Мир, 1979, 439 с.
 61. Лаврентьев Б.И. Морфология антагонистической иннервации в автономной нервной системе и методы ее исследования. – В кн.: Морфология автономной нервной системы: сборник, М., 1946, с.13-84.
 62. Лурия А.Р., Смерчинская Э.Г. О функциональном взаимодействии полушарий головного мозга в организации вербально-мнестических функций // Физиология человека, т.1, №3, 1975, с.411-417.
 63. Маггеррамова Л.М., Аскеров Ф.Б. Влияние безбелкового питания на содержание структурных белков сенсомоторной коры в условнорефлекторной деятельности животных различных возрастов. Материалы Трудов Ин-та Физиол. НАНА 80-летие академика Ш.К.Тагиева. Современные проблемы сравнительной физиологии и биохимии, Баку, 2002, с.274-281.

64. Маслова М.Н. Молекулярные механизмы стресса // *Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова*, том 91, №11, 2005, 1321-1328.
65. Мац В.Н., Сегал О.Л. Топография изменений белкового метаболизма нейронов двигательной коры и гиппокампа крыс при выработке условного рефлекса в норме и при воздействии циклического аналога энкефалинов. / Из кн.: *Нейрохимические основы обучения и памяти*. Р.И. Кругликов. Изд-во: Наука, М., 1989, с.135-155.
66. Меджитов Р.М. Эволюция регуляторных белков // *Биохимия*, т.56, вып.1, 1991, с.3-7.
67. Меерсон Ф.З. Механизмы формирования структурных основ адаптации на примере гипертрофии сердца. – В кн.: *Актуальные проблемы физиологии и патофизиологии кровообращения*. М.: Медицина, 1976, с.27-44.
68. Меерсон Ф.З. Пластическое обеспечение функции организма. М.: Изд-во «Наука», 1967, с.35.
69. Меерсон Ф.З., Кругликов Р.И. О роли взаимосвязи между генетическим аппаратом и физиологической функцией нейрона в механизме условного рефлекса памяти // *Журн.высш. нерв. деятельн.*, 1966, т.XVI, в.2, с.274-291.
70. Мовсумов Г.Д. Влияние полного голода на формирование реакции самосохранения у белых крыс // *Проблемы физиологии и биологии. Труды Инст.Физиологии им.А.И.Караева НАНА*, т. XXI, Баку, 2003, стр.304-314.
71. Мовсумов Г.Д. Функциональная специфика норадреналина гиппокампа в механизме условных рефлексов и эволюционно-мотивационном поведении. Автореф.канд. диссер. 1988, 21 с.
72. Мовсумов Г.Д., Аскеров Ф.Б. Поведение белых крыс на модели условного рефлекса пассивного избегания на фоне безбелкового питания и восстановления пищевого режима // *Вопросы физиологии и биохимии*, т.XIX, Баку, 2003, с. 82-88.
73. Могильницкий Б.Н. Очерки по сосудистой проницаемости. М., 1956.
74. Никольский Н., Василенко К.П., STAT-путь внутриклеточной сигнализации // *Журн.эволюц. биох. и физиол.*, 2000, т.36, №6, с.504-508.
75. Ньюсхолм Э., Старт К. Регуляция метаболизма. М.: Мир, 1977, 408 с.
76. Павлов И.П. Полное собрание сочинений, т.3, кн.1, М-Л, 1951, с.252.
77. Пасынский А.Г. Биофизическая химия. Изд.2-е, М., 1968.
78. Пашизаде Г.Р. Некоторые показатели энергетического обмена при различных сроках голодания. Автореф. на соискание уч. степени канд. биол.наук, Баку, 1993, 25 с.
79. Пшеничный И.П. Нервная регуляция трофической функции при воспалении. Л.: Медицина, 1978, 192 с.
80. Пшеничкова М.Г., Бондаренко Н.А., Шимкович М.В., Бондаренко О.Н., Малышев И.Ю. Различия в поведении и устойчивости к язвенному поражению желудка при стрессе у крыс линии Август и Вистар, адаптированных и неадаптированных к гипоксии. *Бюлл.экспер.биол. и медиц.* 1999, т.128, №12, с.638-641.
81. Пшеничкова М.Г., Попова Е.М., Шимкович М.В., Лисичкина А.В. Влияние пищевой мотивации на конвергентную способность нейронов сенсомоторной и орбитальной коры. *Матер. XXIV Всесоюз.совещ. по проблемам ВНД*, М., 1974, с.63-64.
82. Райцес В.С. Механизмы взаимодействия внутренних и внешних анализаторов Л.: «Наука» ЛО 1980, 132с.
83. Розен Р. Принцип оптимальности в биологии // М.: Мир, 1969, с.126.
84. Самко Ю.Н. Роль оборонительной мотивации в пластической перестройке функций кортикальных нейронов // V Всесоюз. симп. по развитию общ. теории функц. системы. Тез. докл., Киев, 1985, с.53.
85. Симонов П.В. Мотивированный мозг. М., Наука, 1987, 265 с.

86. Слоним А.Д. *Среда и поведение. Формирование адаптивного поведения.* Л.: Наука, 1976, 211 с.
87. Смирнов А.Н. *Ядерные рецепторы: номенклатура, лиганды, механизмы влияния на экспрессию генов* // *Биохимия*, 2002, т.67, №9, с.1157-1181.
88. Сперри Р. *Функциональная регуляция зрительных путей* // *Регенерация центральной нервной системы.* М.: Изд-во иностр. литерат., 1959, с.33.
89. Спиричев В.Б. *Теоретические и практические аспекты современной витаминологии* // *Вопросы питания*, 2005, №5, с.32-48.
90. Сторожок Н.М., Дарюхина Е.Н., Цветкова Е.Ю., Цымбал И.Н. *Кинетика и механизм действия витамина Д₃ в процессе окисления модельных систем и липидов плазмы крови* // *Биомедицинская химия*, 2005, т.51, вып.6, с.662-672.
91. Суворов Н.Ф. *Корково-подкорковые уровни регуляции пищевого поведения* // *Журн. ВНД*, 1974, т.24, №3, с.496-505.
92. Судаков К.В. *Биологические мотивации.* М., 1971.
93. Судаков К.В. *Рефлекс и функциональная система.* Новгород: Нов.ГУ им. Я.Мудрого, 1997, 399с.
94. Тимофеева Н.А. *Об участии белок синтезирующего аппарата в интегративной деятельности нейрона* // *Тез. докл. V Всесоюз. Семинара по развитию теории функц.системы*, Киев, Наука Думка, 1985, с.65.
95. Уголев А.М. *Структурная и функциональная интеграция процессов мембранного гидролиза и транспорта (гипотеза пермиома)* // *Физиол. журн. СССР.* 1977. т.63, №2. с.181-190.
96. Ухтомский А.А. *Полное собрание сочинений.* Л., изд-во ЛГУ, 1962, т.6, с.176.
97. Ухтомский А.А. *Система рефлексов в восходящем ряду* // *Соб. соч. Л.: Изд-во ЛГУ*, 1954, т.V, с.228-231.
98. Федоров Н.А. *Новые экспериментальные данные о нервной регуляции системы крови.* – В кн.: *Современные проблемы гематологии и переливании крови.* М., 1955, с.11-14.
99. Франк Г.М. *Субмикроскопические структуры – В кн.: Биологические ультраструктуры.* М., 1969, с.3-36.
100. Франк Г.М. *Что есть живое?* – *Наука и жизнь*, 1971, №3, с.21-27.
101. Фридрих П. *Ферменты: четвертичная структура и надмолекулярные комплексы.* М., Мир, 1986, с.97-106.
102. Хмельницкий О.К., Бреслер В.М. *Принцип структурности в оценке общепатологических процессов на клеточном уровне* // *Арх.патологии*, 1971, вып.8, с.61-66.
103. Чаговец Р.В., Лахно Е.В. *Коферментные витамины и коферменты* // *Витамины*, Киев, 1974, вып.7, с.3-10.
104. Чекулаев В.А., Шелепов В.П., Паша-заде Г.Р., Шапот В.С. *Активация липолиза и кетогенеза в опухолевом организме как отражение хронического стрессорного состояния* // *Биохимия*, 1987, т.52, вып.9, с.1501-1511.
105. Черниговский В.Н. *Интерорецепторы.* М.: Медгиз, 1960, 659 с.
106. Черниговский В.Н., Ярошевский А.Я. *Вопросы нервной регуляции системы крови.* М., 1953.
107. Чернух А.М., Александров П.Н., Алексеев О.В. *Микроциркуляция.* Под ред. А.М. Чернуха. М: Медицина, 1975.
108. Шабалин В.Н., Шатохина С.Н., *Морфология биологических жидкостей человека.* Монография. – М.: Хризостом, 2001. -304 с.
109. Швырков В.Б. *Нейрофизиологическое изучение системных механизмов поведения.* М.Наука, 1978, с.125.

110. Шульц Г.Е., Ширмер Р.Х. Принципы структурной организации белков. М.: Мир, 1982, с.9-20.
111. Яковлева В.А. Коферменты. М.: Медицина, 1973, 273с. Системных механизмов поведения. Издательство «Наука», 1978,230с.
112. Ahola T.M., Purmonen S., Pennanen P., Zhuang Y.H., Tuohimaa P., Ylikomi T. Progesterin up-regulates G-protein-coupled receptor 30 in breast cancer cells // *Eur. J. Biochem.*, 2003, v.269, N10, p.2485-2490.
113. Arseni C., Botez M.L. *Tulburary viscerovegetative, si trofica in lezunile encefalice. Bucuresti*, 1971.
114. Balazs R., Machiyama Y., Hammond B.J., Julian T. and Richter D. The operation of the γ -aminobutyrate bypath of the tricarboxylic acid cycle in brain tissue in vitro // *Biochem. J.*, 1970, v.116, p.461-467.
115. Ballare C., Uhrig M., Bechtold T., Sancho E., Di Domenico M., Migliaccio A., Auricchio F. and Beato M. Two domains of the progesterone receptor interact with the estrogen receptor and are required for progesterone activation of the c-Src/Erk pathway in mammalian cells *Mol. Cell. Biol.* 2003, v.23, N6, p.1994-2008.
116. Baserga R., Stein G. Nuclear acidic proteins and cell proliferation – *Ted. Proc.*, 1971, v.30, N6, p.1752-1759.
117. Berntman L., Siesjou B.K. Cerebral Metabolic and Circulatory Changes Induced by Hypoxia in Starved Rats. *J Neurochem.* 1978, 31, N5, p.1265-1276.
118. Boden M.J., Kennaway D.J. Circadian rhythms and reproduction // *Reproduction (Cambridge, England)*, 2006, v.132(3), p.379-392.
119. Bogen J.E. *The Other Side of the Brain II: An Appositional Mind* // *Bull. Las Angeles, Neurol. Soc.* 1969. v.34, p.135-162.
120. Castoria G., Lombardi M., Barone M.V., Bilancio A. et.al. Androgen-stimulated DNA synthesis and cytoskeletal changes in fibroblasts by a nontranskriptional receptor action // *J. Cell. Biol.*, 2003, v.161, N3, p.547-556.
121. Crick F.G.C. *On molecules and gen.* Washington, 1966.
122. Damiola F., Le Minh N., Preitner N. et.al. Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus // *Genes Dev.* 2000, v.14(23), p.2950-2961.
123. De Robertis E. Ultrastructure and cytochemistry of the synapse isolation and nature of reseptors in the central nervous system. – In: *Advances in Cytopharmacology*, Ed. F.Clement, B.Ceccarell. New York, 1971, v.1, p.291-300.
124. Desvergne B., Michalik L., Wahli W. Transcriptional regulation of metabolism // *Physiol. Rev.*, 2006, v.86, p.465–514.
125. Ebisuzaki K. On the regulation of the morphogenesis of bacteriophage T4 // *J. Mol. Biol.* 1963, v.7, p.379-387.
126. Engel P.C. *Nature (Lond.)*. 1973, v.241, p.118-120. Цитирован по Р.М.Меджитову. Эволюция регуляторных белков / *Биохимия*, т.55, вып.1, 1991, с.3-7.
127. Fletterick R.J. Sygusch J., Semple H., Madsen N.B. // Structure of glycogen phosphorylase a at 3.0 A resolution and its ligand binding sites at 6 A. // *J. Biol. Chem.*, 1976, v.251, p.6142-6146.
128. Green D.E., Goldberger R.F. *Molecular Insights into the Living Process.* New York, London: Academic Press, 1967, pp. 406-407.
129. Hastings M.H., O'Neill J.S., Maywood E.S. Circadian clock: regulators of endocrine and metabolic rhythms // *J. Endocrinol.* 2007, v.195, p.187-198.
130. Hodgkin A.L. *The conduction of the Nervous impulse.* Liverpul, England, 1964.
131. Hyden H. The Question of a Moleculas basis for the memory frace. – In.: *Biol. of. Memory.* Ed. K.H.Pribram, D.E.Broadbent. New York, 1970, p.101-119.

132. Hyden H., Lange P.W. Brain-cell protein synthesis specifically related to learning // *Proc. Nat. Acad. Sci. (USA)*, 1970, V.65, P.898-904.
133. Jornval H., Carlstrom A., Petterson T. et.al. Structural homologies tetven prealbumin, gastrointestinal prohormons and other proteins // *Nature*, 1981, v.291, p.261.
134. Kalsbbek A., Kreier F., Fliers E. et.al. Minireview: Circulation control of metabolism by the suprachiasmatic nuclei // *Endocrinology*, 2007, v.148, p.5635-5639.
135. Krebs H.A. Kornberg H.L. Energy transformations in living matter. A survey. Berlin. Cottingen, Heldelberg, 1957.
136. Laborit H. Regulations metaboliques et tissu conjonctif // *Agressologie*, 1965, N5, p.301-307.
137. Mac Lean P.D. The limbic system with respect to two basic life principles. – In.: *Transactions of the Second Conference on The Central Nervous System and Behavior*, Brazier MAB, ed. New York: Josiah Macy Jr Foundation, 1959, pp.31-118.
138. Magistretti P.J. Role of glutamate in neuron-glia metabolic coupling // *Amer. J. Clin. Nutr.*, 2009, v.90(3):875S-880S.
139. Mendez-Ferrer S., Lucas D., Battista M. Haematopoietic stem cell release is regulated by circadian oscillations // *Nature*, 2008, v.452(7186), p.442-447.
140. Mieda M., Williams S.C., Richardson J.A. et al. The dorsomedial hypothalamic nucleus as a putative food-entrainable circadian pacemaker // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 2006, v.103(32), p.12150-12155.
141. Nokadawa H., Okumura N. Coordinated regulation of circadian rhythms and homeostasis by the suprachiasmatic nucleus // *Proc. Jpn. Acad. 2010. Scr. B.* 486, p.391-408.
142. Paschos G.K., FitzGerald G.A. Circadian clocks and vascular function // *Circ. Res.*, 2010, v.106, p.833-841.
143. Penfield W., Roberts L. *Speech and brain mechanisms*. N.Y., Princeton. Univ. press., 1959, 896 p.
144. Rao M.L., Strebel B., Halaris A. et.al. Circadian rhythm of vital signs, norepinephrine, epinephrine, thyroid hormones, and cortisol in schizophrenia // *Psychiatry Res.* 1995, v.57, №1, p.21-39.
145. Reppert S.M., Weaver D.R. Coordination of circadian timing in mammals // *Nature*, 2002, v.418, p.935-941.
146. Rushton W.A.H. *Peripheral coding in the nervous system* / In: *Sensory Communications*. Ed. W.A.Rosenblith. N.Y., 1961.
147. Schindler C. Cytokines and JAK-STAT signaling // *Exp. Cell. Res.*, 1999, v.253, p.7-14.
148. Shade J.A. A system analysis of some hypothalamic functions // *The hypothalamus* / Ed. I.Martini et.al. New York; London, 1970, p.69-82.
149. Shepherd P.R., Kahn B.B. Glucose transporters and insulin action implications for insulin resistance and diabetes mellitus // *N.Engl. J.Med.*, 1999, – 341: 248-257.
150. Shi Y., Shi Y. Metabolic enzymes and coenzymes in transcription – a direct link between metabolism and transcription? // *Trends Genet.*, 2004, v.20, p.445-452.
151. Shuai K., Hortvath C.M., Huang L.H. et.al. Interferon activation of the transcription factor Stat91 involves dimerization through SH2-phosphotyrosyl peptide interactions // *Cell*. 1994, v.76, p.821-828.
152. Simpson I.A., Cushman S.W., *Hormonal regulation of mammalian glucose transport* // *Annu.Rev.Biochem.* – 1986 – 55: 1059-1089.
153. Sokolow L. Measurement of local glucose utilization and its use in mapping local functional activity in the central nervous system // *Jn.: Neurosurgical treatment in psychiatry, pian and epilepsy* / W.H.Sweet et.al. eds. Baltimore: Univ. Press, 1977, v.3, p.5394.

154. Suzuki A, Stern S.A., Bozdagi O. et al. Astrocyte-neuron lactate transport is required for long-term memory formation // *Cell*. 2011, v.144, p. 810-823.
155. Suzuki K., Kono T. Evidence that insulin causes translocation of glucose transport activity to the plasma membrane from an intracellular storage site // *Proc.Nath.Acad.Sci. USA*, 1980, – 77: 2542-2545
156. Teruel T., Hernandez R., Benito M., Lorenzo M. Rosiglitazone and retinoic acid induce uncoupling protein-1 (UCP-1) in a p38 mitogen-activated protein kinase-dependent manner in fetal primary brown adipocytes. *J.Biol.Chem.*, 2003, v.278, N1, p.236-269.
157. Turek F.W., Jishii C., Kohsak I. et.al. Obesity and metabolic syndrome in circadian CLOCK mutant mice // *Sciense*. 2005, v.308, p.1043-1045.
158. Waterman T.H. *Systems Theory and Biology* / Ed. Mesarofic M.D. Springer-Verlag, New York, 1968, c.1-37.
159. Watson J.D. *Molecular biology of the gene*. New York, 1965.
160. Wormuth D., Baier M., Kandlbinder A., Scheibe R., Hartung W., Dietz K.J. // Regulation of gene expression by photosynthetic signals triggered through modified CO₂ availability. *BMC Plant Biol*. 2006, v.6, p.15.
161. Zweifach B.W. Microvaskular aspects of tissue injury. – In.: *The Inflammatory Process*. N.Y., Academic Press, 1973, v.2, p.3-46.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анатомический субстрат и нейрофизиологические механизмы высшей нервной деятельности человека лежат в основе тех сложнейших поведенческих актов, которые выделяют его как *Homo sapiens*. С усложнением у приматов, особенно у человека рецепторно-корковых, подкорковых и межкортикальных взаимодействий расширяются мультисенсорные взаимоотношения афферентных систем на корковом уровне, что обеспечивает качественно новую, более совершенную конвергентную и интегральную деятельность мозга в целостных поведенческих реакциях организма человека.

Все эти закономерности составляют основу морфологического субстрата высшей нервной деятельности человека [Дзугаева, 1979, с.23].

На основе сопоставления нейроморфологических, нейрофизиологических, нейрокогнитивных и нейропсихологических исследований показано специфическое участие различных участков префронтальной коры-латеральных, медиальных, орбитальных и ростальных – в избирательной регуляции и организации целенаправленного поведения.

Функциональная специализация префронтальных областей определяется их связями с постцентральными структурами мозга, таким как медиодорзальное ядро таламуса, гиппокамп, миндалина и базальные ядра отдельные зоны префронтальной коры и подкорковые структуры образуют функциональные объединения которые обеспечивают различные аспекты управляющих функций мозга (Мачинская, 2015). Префронтальная кора также связана множеством проводящих путей с другими глубинными структурами мозга включая лимбические подкорковые и стволовые отделы и с ассоциативными зонами коры такими, как сенсорно- специфическими, так и мультимодальными нисходящими модуляциями активности нерональных сетей, осуществляющих обработку информации и реализацию поведения. Важной особенностью цитоархитектоники префронтальной коры является наличие многочисленных горизонтальных локальных нейрональных группировок (Семенова и др., 1990), корые являются морфологическим субстратом синтеза информации на клеточном уровне. Основная функция этой части ПФК состоит во временной организации последовательности когнитивных операций (планирования и выработки поведения). Последнее включает в себя также операции как учет обратной связи и переключения на другую задачу (Мачинская 2015, с.44)

Согласно теории функциональной системы П.К.Анохина, целенаправленный поведенческий акт любой сложности включает в себя как обязательный, составной компонент – мотивационное возбуждение. Мотивация в функциональных системах определяющих целенаправленные поведенческие акты, может сформироваться на основе внутренней биологической потребности или под влиянием обстановочных раздражителей. Созданное доминирующей мотивацией, возбуждение, производит избирательное извлечение генетического и индивидуально приобретенного опыта из памяти и создает так называемую предпусковую интеграцию возбуждений [П.К.Анохин, 1968], которая может «вскрываться» специальными пусковыми или условными раздражителями. Все эти процессы разыгрываются на стадии афферентного синтеза центральной архитектуры функциональной системы поведенческого акта.

Важными свойствами мотивационного возбуждения в функциональной системе является также и то, что она участвует в формировании стадии принятия решения и самое главное, аппарата предвидения результата, удовлетворяющего, лежащую в основе

мотивации доминирующую потребность организма – акцептора результата действия. Именно эти процессы составляют нейрофизиологическую основу того ответственного момента нервной деятельности, который характеризуется психологами как постановка цели к действию [Судаков, Фадеев, Хаютин, Швырков, 1979, с.45].

Авторы считают, что мотивация определяет целенаправленное внимание, переводя ориентировочно-исследовательскую реакцию в русло реакций определенного биологического качества: пищевых, половых, оборонительных. Такое состояние связано, прежде всего, с активным подбором информации, удержанием ее в поле зрения и ее анализом с точки зрения соответствия этой информации цели предстоящего поведенческого акта. Все эти процессы требуют длительного поддержания сенсорного внимания на максимальном уровне. По-видимому, этим и определяется важный биологический смысл продолжительного усвоения высоких частот нейронами зрительной коры, при возбуждении мотивационного центра латерального гипоталамуса. Весьма вероятно, что повышение уровня КЧСМ (критическая частота слития мельканий) в течение длительного интервала времени при возбуждении мотивационного центра служит одним из проявлений общего механизма поддержания цели до момента ее реализации, после чего происходит резкое снижение уровня мотивационного возбуждения (driverreduction).

Нейрофизиологическую основу реакции повышения КЧСМ составляют повышение уровня возбудимости корковых нейронов и укорочение циклов восстановления (возбудимости), что в свою очередь, по-видимому, связано с увеличением энергетического обеспечения корковых клеток и модулирующим влиянием гипоталамуса на генераторный пункт нейрона (стр.57).

Авторы считают, что тонический характер таких модулирующих эффектов определяется высокой химической специфичностью мотивационного возбуждения [Судаков, 1971], завершающегося в протоплазматических структурах самих корковых клеток, а не только на путях и синапсах, подходящих к этим нейронам. Такое предположение хорошо согласуется с представлениями П.К.Анохина [1974] об участии внутренних структур нейрона в его интегративной функции [Анохин, 1974; Судаков, 1971]. Для изучения этих механизмов удобно пользоваться терминами теории функциональных систем, разработанной П.К.Анохиным [1980] и его учеником последователем К.В.Судаковым [1969, 1971 а, б, 1984]. Согласно ей, единица деятельности организма – функциональная система. Она представляет собой совокупность согласованных процессов, направленных на достижение полезного для организма результата. Для возникновения функциональной системы требуется мотивационное возбуждение. Она возникает из-за той или иной потребности организма. Развертывается функциональная система путем прохождения этапов синтеза сигналов, поступающих от эндо- и экзорцепторов, принятия решения, формирования действия и оценки достигнутого результата [Макрушин, 2008; Судаков, 1969; Судаков, 1971а].

Биохимии понадобилось тридцать лет для того, чтобы стала вырисовываться ясная картина, описывающая взаимосвязанные пути превращения метаболитов в живых организмах, где каждая реакция катализируется специальными ферментами. В связи с этим было высказано мнение, что метаболические состояния любой клетки строго определяются типами и количеством этих органических катализаторов, а также концентрациями предшественников или питательных веществ имеющихся в клетке [Гудвин, 1979].

Упрощенно, организацию живых систем можно разделить на четыре основных уровней: геном, транскриптом, протеом и метаболом. Живые системы существуют в результате сложного взаимодействия этих компонентов, осуществляемого путем потока веществ, энергии и информации от одного уровня к другому. Метаболом – совокупностью низкомолекулярных веществ (метаболитов) живой системы, занимает особое положение, так как метаболиты являются субстратами, интермедиатами или продуктами большинства биохимических реакций и являются сравнительным материалом для всех макромолекул, в том числе составляющих основу генома (нуклеотиды), протеома (аминокислоты) и транскриптома (нуклеотиды). В основном, биоматериал в качестве источника энергии и строительного материала поступает в живую систему в виде низкомолекулярных веществ. В виде же низкомолекулярных веществ выводится из организма и продукты распада [Трифорова, Лохов, Арчакова, 2014].

Б.Гудвин [1979] считает, что специфическая петля обратной связи создает частично автономный элемент управления внутри метаболической системы, которая, таким образом, становится разделенной на физиологические регуляторные блоки: эти блоки обладают определенной независимостью. Очевидно, при разных условиях питания скорость лимитирующим или контролирующим для всей системы становится то один, то другой блок, так что доминирующего блока не существует. Функциональные связи между этими блоками очень подвижны и изменчивы, но в целом устойчивы и отвечают требованиям физиологической адаптации на данном уровне клеточной организации. Такое «созвездие» взаимодействующих, частично автономных, но объединенных блоков с вполне определенными поведенческими шаблонами названо, гетерархией в отличие от пирамидоподобной структуры – иерархии, которая имеет строго определенные доминантные связи между своими составными частями. Мы видим, что и гетерархия и иерархия играют важную роль в физиологической организации и что преобладающий аспект поведения определяется при временном рассмотрении (стр.35).

Автор считает, что открытие ингибирования по типу обратной связи значительно изменяет ожидаемую динамику метаболической системы. Что за последние примерно 10 лет позволило получить некоторые очень интересные экспериментальные и теоретические данные о колебательном характере процессов клеточного метаболизма. Существуют два главных динамических следствия введения отрицательной обратной связи в кинетические системы. Первое – это повышение устойчивости по сравнению с уровнем, обеспечиваемый законом действующих масс, который, конечно, продолжает действовать в любой метаболической системе; и второе, парадоксальное, – уменьшение стабильности из-за возможности возникновения автономных колебаний. Однако, эти колебания, называемые предельными циклами, сами по себе устойчивы. Поэтому, в специфических цепях с управлением по принципу обратной связи, действительно возникает свойство более высокого порядка – динамическая стабильность относительно предельных циклов, так что в дополнение к более привычной устойчивости в точке, возникает устойчивая ритмичность [Гудвин, 1979, с.36]. Следует отметить один важный момент о возможной роли существующего метаболического осциллятора в эмбриогенезе (стр.40).

Автор далее отмечает, что эмбриогенез можно рассматривать как постепенное упорядоченное проявление знания, заложенное в яйце. Это знание окружающих условий и самого себя приводит к выявлению жизнеспособного организма. В эмбриогенезе развивающийся организм подвергается превращениям, которые ограничиваются

филогенетической историей вида и необходимостью генерировать динамическую структуру, способную к выживанию и воспроизведению при данных условиях окружающей среды. Эти ограничения определяют знание или полезные описания, содержащиеся в структуре самого эмбриона в виде гомеостатических цепей управления, мембран, которые могут становиться возбудимыми, кинетических взаимодействий, которые приводят к когерентной ритмической активности и распространяющимся волнам, цепей управления генами, которые работают как переключатели и т.д. Язык познания развивающегося организма есть набор команд, упорядочивающих эти процессы в пространстве и времени. Эти команды обычно представляют собой концентрации веществ, на которые система отвечает или непрерывным изменением, как это имеет место в цепях управления, или скачкообразным переходом из одного состояния в другое. Последнее происходит в тот момент, когда концентрации превышают пороговые значения, определяемые критическими значениями некоторых управляющих параметров, или параметров деформации, что приводит к инициации специфических фазовых переходов (стр.255).

Позже Патти [Pattee, 1974] высказал мнение, что свойства непрерывности, дискретности или динамичности и символичности биохимических систем могут быть причиной разумного поведения, т.е. сделал предположения, весьма близкое к точке зрения, что организм познающая система [Pattee, 1974].

Помимо взаимодействий в самом организме, о котором шла речь выше, необходимо учитывать также его взаимодействие с внешним миром, все более разносторонние по мере развития эмбриона. С формированием у животного органов чувств, в системе появляются специфические переменные, которые действуют как регуляторы поведения, инициируя переключения и переходы модальности, аналогично тому, как это происходит в процесс развития. Именно на данном этапе возникает важная особенность описания организмов как познающих систем. Эта концепция неявно предполагает, что принципы организации развития и поведения представляют собой единое целое. Последнее обычно рассматривается как часть сферы познания, так как в основе любых действий взрослых организмов, согласно общепринятой точке зрения лежит знание, либо приобретенное, либо врожденное. При этом поведение может быть (да в сущности и было) описано как неразрывно связанное с более высокой познавательной активностью, к среде которой относятся такие виды деятельности, как творчество, решение определенных задач, речь и т.д. Таким образом данная точка зрения на активность организмов в действительности предполагает непосредственность структурных и функциональных принципов, охватывающую все уровни органической материи и объединяющую живую природу и разум в некий континуум (стр.256). Этот некий континуум себя проявляет в виде функциональной деятельности клетки (Ф.Б.). Следует остановиться на интересном подразделе монографии Б.Гудвина [1979] «Регуляция и устойчивость» (с.175), где автор отмечает, что какова же биохимическая природа молекул, фигурирующих в волновой модели? Наиболее интересный из них является V-молекула, которая, будучи связана с активными центрами на мембране, играет роль неуловимого морфогена. Поскольку автор предположил, что эта молекула влияет на ионное равновесие и следовательно, причастна к управлению свойствами мембран, нам нужно рассматривать те метаболиты, которые могут оказывать такое действие. Трудность состоит в том, что таких метаболитов очень много. Интересным кандидатом на роль V представляется сам циклический АМФ, в этом случае E, будет аденилатциклазой, которая как известно, в значительной степени связана с

мембранными фракциями, а E_2 – фосфодиэстеразой, растворимым ферментом. Вместо того чтобы действовать прямо на проницаемость мембраны, цАМФ сначала будет активировать протеинкиназы и таким образом создаст на мембране вторичный градиент ковалентного связывания фосфата. Это приведет к двум важным следствиям. Первое – в результате фосфорилирования и образования водородных связей между составными частями мембраны возрастает устойчивость распределения белков в мембране. Это уменьшает подвижность мембранных белков и стабилизирует градиент против диффузного размывания, согласно жидкой мозаичной модели мембраны (Frye, Edidin, 1970; Nicolson, Singer, 1971; Gitler, 1972). Второе – фосфатные группы на связанных с мембраной белках будут стремиться связать двухвалентные катионы, такие, как Ca^{2+} , которые в свою очередь могут вызывать открытие каналов, по которым через мембраны проходят Na^+ или K^+ , с помощью механизма, аналогичного механизму действия родопсина в колбочках сетчатки [Hagins, 1972] и тропонин в мышце [Bremel, Weber, 1972; Hitchcock, 1973].

Циклический АМФ является только одним или возможных кандидатов на роль веществ V; другие кандидаты циклический ГМФ, серотонин (5-окситриптамиин), γ -аминобутират и т.д. Все они простые метаболиты, которые могут играть важную морфогенетическую роль в качестве модуляторов мембран и, следовательно, воздействовать на локальный метаболизм специфическими способами, приводящими к упорядоченной физиологической и структурной гетерогенности в клетках или развивающихся тканях. Эта элементы универсального языка формирования структур в организмах (стр.176). Справедливость выдвинутых предположений хорошо согласуется с ранее высказанными положениями самим автором и литературными данными.

Автор отмечает, что сложные биохимические процессы, лежащие в основе структуры и функции клетки и организма, происходит не одновременно и их скорости не постоянны. Все эти процессы согласованы между собой во времени таким образом, что возникает ритм чередования одного процесса за другим и повышения и понижения интенсивности каждого из них. Наиболее явно в живых системах проявляется как незванный циркадный ритм, связанный с суточным периодом обращений нашей планеты. Однако помимо него существует целый спектр ритмических процессов, имеющих различные периоды и образующих в организме сложную, хорошо организованную временную структуру [Гудвин, 1966].

В заключении Б.Гудвин [1979] отмечает, что хочу затронуть вопрос о природе эволюционного процесса с позиций теории познания. Основывая на этом подходе, разумно предположить, что процесс способности давать полезные описания некоторых сторон мира и записать их в доступной уму форме, проявляет интеллект, способность к обучению. Автор далее отмечает, что когда кто-то решает ту или иную проблему, он производит полезное описание той части мира, которая ограничивается данной проблемой, и его умение создавать это описание и записать его в доступной форме (запоминать его есть мера его интеллекта). Мне кажется несомненным, что продукты этого процесса, организмы, действительно являются результатом действия разумной системы, и вышеприведенное определение интеллекта дает формально ясный и внутренне непротиворечивый способ формулировки этих интуитивных соображений. Сами организмы, конечно, не обязаны быть разумными: познающая система действует на основании полезных описаний неких сторон мира, но не обязаны обладать способностью производить и записать такие описания. Ясно, что миксомицеты, например, не разумны, что они не могут учиться. Эта способность

возникает на некотором уровне биологической организации, и тогда организмы разделяют с эволюционным процессом свойства интеллекта, хотя детали механизмов, которые они применяют при проявлении этого свойства, совершенно различны. В эволюционном процессе узнавания используется метод проб и ошибок, который включает в себе мутации и рекомбинации наследственных элементов и естественный отбор: этот процесс, для реализации которого необходимо много поколений. В организме же создания полезных описаний предусматривает рекомбинацию элементов поведенческих стратегий, и их испытание в данных условиях – процесс, который происходит в пределах собственного времени жизни организма. Далее автор отмечает, что кратко изложенные здесь интересные соображения, касающиеся связи между эволюционными процессами, протекающими в организме, несомненно, требует подробного изучения и построением точных моделей, позволяющих выявить возможности их существования и полезность. Пожалуй, возможность понять эволюционный процесс в целом имеет даже большее значение: в таком подходе все аспекты природы и культуры выступают как составные части, как этапы развития познания, которое основывается на работе интеллекта. Тогда мы можем попытаться найти путь сквозь подобный лабиринту сад ветвящихся троп, который творит разум в процессе образования форм, испытываемых в пространстве и во времени [Гудвин, 1979, с.251].

Следует отметить, что более 40 лет в лаборатории «Функциональной цитохимии» на модели общего, белкового и витаминного голодания в возрастном аспекте изучаются эмоционально-мотивационные и условнорефлекторные реакции организма, сформировавшиеся в эволюции живых систем, и они являются генетически детерминированным следом физико-химических процессов протекающих на уровне ЦНС. Основу всех этих явлений составляют метаболические реакции протекающие на уровне цитоплазмы соматических клеток различных тканей организма. Трансформация их в виде сенсорных сигналов о состоянии гомеостатических систем в организме, которые воспринимаются специфическими интерорецепторами на уровне ЦНС формируют программу нейрогуморальной регуляции адаптивного поведения «структурного следа адаптации» [Аскеров, 1991].

В наших ранних экспериментах было установлено, что в системе гипоталамических ядер при пищевой и питьевой мотивации выявляются морфохимические изменения, являющиеся следовыми процессами активности гипоталамических интерорецепторов. Анализ полученных данных позволяет предположить, что все эти механизмы составляют первичную основу информационного этапа адаптации, осуществляемый непосредственным участием медиаторной системы. Медиаторная система принимает непосредственное участие в механизме восприятия сенсорной информации организации целенаправленных реакций организма, а также перестройке поведенческой деятельности животных в зависимости от уровня мотивации. В синаптических аппаратах специфических нейронов латерального ядра гипоталамуса и латеральной преоптической области гипоталамуса генерируется начальный этап адаптации, которая в дальнейшем, переходит, уже на уровень потенциалы генетического аппарата, в формирующую фазу. В дальнейшем, медиаторы в клетках доминирующей функциональной системы активируют генетический аппарат т.е. синтеза белка.

В итоге избирательного синтеза специфических пептидов формируется так называемый структурный след, ответственный за адаптацию, т.е. то, что составляет основу

структурной пластичности нейрона, как структурного следа адаптации к конкретному фактору. Этим завершается формирование нейрогуморальной программы адаптации (на уровне гипоталамуса). Сформировавшаяся программа по восходящим путям трансформируется в соматоторную кору, где формируется интегрированная программа, которая по нисходящим путям трансформируется на нервный аппарат эндокринных желез. Это, в свою очередь способствует мобилизации гормонального статуса организма для восстановления нарушенного гомеостаза, вызванного кратковременным (1-3 суток) голоданием. Тем не менее, если голодание продолжается пять суток, эффективность адаптивных реакций сохраняется.

Как следствие после 5-суточного голодания на фоне восстановления пищевого режима почти все структуры нейронных организаций, нейродинамика медиаторных систем и белковая пластичность восстанавливаются до контрольного уровня. Следует отметить, что эти адаптивно-компенсаторные механизмы направлены на восстановление энергетических и пластических процессов и регулируются на уровне рецепторного аппарата за счет отрицательных обратных связей между гормонами, медиаторами и специфическими пептидами и поддерживаются за счет внутриклеточных ферментативных (катаболических) процессов; что составляет основу внутриклеточной компенсации. При 7-суточном голодании эффективность адаптивных реакций еще регрессируется, стресс-реакция становится неадекватно длительной и именно тогда действие голодового фактора из общего развития адаптации переходит в фазу патогенеза.

Опираясь на опыты в рамках современной традиционной медицины главной целью биологической обратной связи терапии является восстановление нормальной деятельности регуляторных систем организма, что приводит к устранению патологических симптомов и улучшению качества жизни (Вейбл. 1988, Верещагина, Кайданова 1981, Гусев, Гехт, Сарокина 2003)

Опираясь на накопленный опыт проведенных многолетних исследований (Муравьева А.В. 2000; Базановна, Штарк 2007; Кухельская, Резакова, Гудова, Гхт 2014) можно сказать, что эффективность БОС-регуляции прежде всего связана с облегчением восстановления и поддержания гомеостаза на многих уровнях, включая баланс синаптических и парасинаптических отделов ВНС, БОС-терапия поддерживает равновесие между полушариями головного мозга, а также нервной и иммунной системами, тем самым влияя на физические, эмоциональные, интеллектуальные, социальные процессы обеспечивая оптимальное использование всех возможностей индивида.

Исходя из вышесказанного, становится очевидным, что в ЦНС существует универсальный механизм регуляции адаптивных процессов, возникший и развившийся в ходе филогенеза живых организмов, так называемый «структурный след адаптации». Этот механизм представляет собой постоянно образующийся и обновляющийся комплекс, состоящий из специфических белковых молекул, регулирующих конкретную ответную реакцию организма на изменения условий внутренней и внешней среды, проявляющий себя в виде мотивационно-эмоциональных и условно-безусловнорефлекторных реакций организма направленных для реализации центральных механизмов адаптивного поведения, необходимых для выживания с целью сохранения вида в экстремальных состояниях организма.

Список использованной литературы

1. Анохин П.К. Системный анализ интегративной деятельности нейрона // Успехи физиол. наук, 1974, т.5, №2, с.5-92.
2. Аскеров Ф.Б. Аскеров Ф.Б. Морфохимические закономерности адапционно-компенсаторных реакций ядер гипоталамуса при изменении пищевой и питьевой мотивации. Автореферат док. дисс. учен. степ. биол. наук, Киев, 1991, 50с.
3. Базанова О.М., Штарк М.Б. Биоуправление в оптималлизации психомоторной реактивности сравнительной и обычной исполнительской практики. // Физиология человека, 2007;33:361-4.
4. Вейбл Э.Р. Будущее физиологии // Физиология человека, 1988, 24:4:5-6.
5. Верещагина А.Л., Кайданова Е.А., Значение обратной связи при адаптивной регуляции патологической биоэлектрической активности мозга // Физиология человека, 1984;4:579-585.
6. Гудвин Б. Аналитическая физиология клеток и развивающихся организмов. Изд-во «Мир», М., 1979, с.10.
7. Гудвин Б. Временная организация клетки. Изд-во «Мир», М., 1966, с.28.
8. Гусев Л.м. Гечт А.Е., Сорокина И.Е. Нейрохимические исследования в клинической неврологии. / Лечебное дело. 2008;1:42-51.
9. Дзугаева С.Б. Основные закономерности организации морфологического субстрата высшей нервной деятельности человека // В кн.: Современные проблемы физиологии высшей нервной деятельности. М., Медицина, 1979, 224с.
10. Кунельская Н.А., Резакова Н.А., Гудакова Л.А., Гехт А.В. Метод биологической обратной связи в клинической практике / Журн. Неврология и психиатрия. 2014;:8;46-50.
11. Макрушин А.В. Как и почему возникли механизмы старения и онтогенеза: гипотеза // Журн. общей биол., 2008, т.69, №1, с.19-24.
12. Мачинская Р.И. Управляющие системы мозга // Журн. Высшей нервной деятельности, том 65, №1, с. 33-60, 2015.
13. Муравьева А.В. Особенности использования метода биологической обратной для лечения пациентов с психоэмоциональными нарушениями в зависимости от возраста. Биологическая обратная связь 2000. 1:50-51.
14. Семенова Л.К., Васильева В.А., Цехмистренко Т.А. Структурные преобразования орды большого мозга человека в постнатальном онтогенезе структурнофункциональная организация развивающегося мозга. // Под редакцией Андрианова ОюС.. Фарбер Д.А.Л.:1990, с.8-49.
15. Судаков К.В. Биологические мотивации. М., Медицина, 1971, 304с.
16. Судаков К.В. Кибернетика живого: Саморегуляция физиологических функций организма // Новое в жизни, науке, технике. Сер. Медицина, М., Знание, 1969, 63с.
17. Судаков К.В. Мотивы поведения животных // Новое в жизни, науке, технике. Сер. Медицина, М., Знание, 1971, 48с.
18. Судаков К.В., Фадеев Ю.А., Хаяутин С.Н., Швырков В.В. Системные механизмы деятельности нейронов головного мозга // В кн.: Современные проблемы физиологии высшей нервной деятельности. М., Медицина, 1979, с.44-88.
19. Трифонова О.П., Лохов П.Г., Арчакова А.И. Метаболическое профилирование крови. Биомедицинская химия, 2014, т.60, вып.3, с.281-294.
20. Bremel R.D., Weber A. Co operation within actin filament in vertebrate skeletal muscle. Nature, New Biology, 1972, 237, 97.
21. Frye L.D, Edidin M. The rapid mixing of cell surface antigens after formation of mouse and human heterokaryons. J.Cell, Sci., 1970, 7, 319.
22. Gitler C. Plasticity of biological membranes / A.Rev. Biophys. Bioeng. 1972, 1. 1.

23. Hagins W.A. *The visual process: excitatory mechanisms in the primary receptor cells* / A.Rev. Biophys. Bioeng. 1972, 1, 131.
24. Hitchcock S.E. *Regulation of muscle contraction. Effect of calcium on the affinity of troponin for action and tropomyosin.* Biochemistry, N.Y., 1973, 12, 2509.
25. Nicolson G.L., Singer S.J. *Ferritin in conjugated plant agglutinins as specific saccharide strains for electron microscopy application to saccharides bound to cell membranes.* Proc.natn. Acad. Sci. USA, 1971, 68, 942.

Подписано в печать 05.12.2018.

Бумага офсетная

Формат 60x84 1/8

Усл.печ.л. 52,5

Заказ № 62.

Тираж 100 экз.

Отпечатано в типографии «MSV NƏŞR»OOO

Адрес: г.Баку, Матбуат пр., 18/7.

Тел.: (+99412) 539 54 69

Моб.: (+99455) 640 00 94

E-mail: mb.valeh@gmail.com.