



## ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ РАБОТЫ

УДК 577

### СИСТЕМОГЕНЕЗ И СМЕРТЬ НЕЙРОНОВ

© 2004 г. Ю. И. Александров\*

*Лаборатория нейрофизиологических основ психики им. В.Б. Швыркова.  
Институт психологии РАН, Москва*

Обосновывается представление о том, что в случае возникновения стойкого рассогласования между "потребностями" нейрона и его микросредой и при невозможности устранить рассогласование в рамках имеющегося опыта как в норме (в раннем онтогенезе и у взрослого), так и в патологии у клетки имеется следующая альтернатива: измениться, вовлекаясь в формирование новой системы, или умереть. Предполагается, что элиминация нейронов вносит вклад в процесс формирования новых систем, при научении - в системогенез. Приводятся аргументы в пользу того, что эту элиминацию можно рассматривать как "альтруистичный суицид" клеток.

*Ключевые слова: апоптоз, системогенез, научение, созревание, патология, нейрон, поведение, гены.*

#### ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВАНИЯ ПРЕДЛАГАЕМЫХ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ

Формулировка предлагаемых в настоящем общении представлений о смерти нейронов как компоненте механизмов научения основана на: 1) понимании нейрона не как проводника возбуждения, а как "организма" в организме и 2) понимании научения как системогенеза, в процессе которого формируются системные специализации нейронов. Поэтому перед тем, как изложить эти представления, необходимо остановиться на двух упомянутых пунктах.

*Системная детерминация активности нейрона.* С позиций рефлекторной теории предполагается, что механизмом поведения является проведение возбуждения по рефлекторной дуге: от рецепторов через центральные структуры к исполнительным органам. Нейрон при этом оказывается элементом, входящим в рефлекторную дугу, а его функция - обеспечение проведения возбуждения. При этом в качестве стимула рассматривается пресинаптическая импульсация, а в качестве реакции-ответная импульсация постсинаптического нейрона. Оказывается, следовательно, что нейрон, как и организм, реагирует на стимулы.

Важнейшим событием в развитии теории функциональных систем стало определение системообразующего фактора - результата системы, под которым понимался полезный приспособительный эффект в соотношении организма и среды, достигаемый при реализации системы. Таким образом, в качестве детерминанты поведения

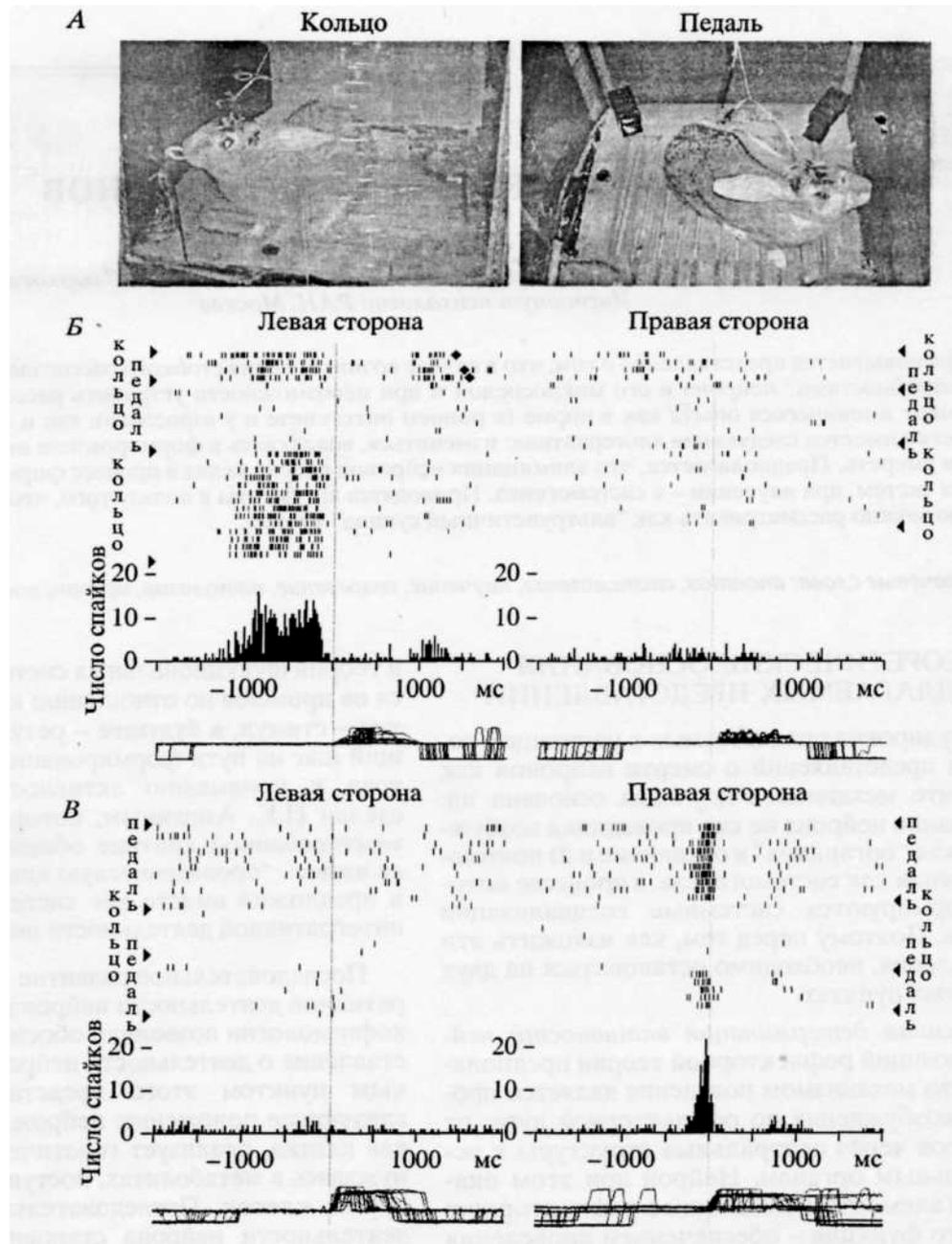
в теории функциональных систем рассматривается **не прошлое** по отношению к поведению событие - стимул, **а будущее** - результат [1]. Решающий шаг на пути формирования системного подхода к пониманию активности нейрона был сделан П.К. Анохиным, который подверг аргументированной критике общепринятую, как он ее назвал, "нрведенческую концепцию" нейрона и предложил вместо нее системную концепцию интегративной деятельности нейрона [1].

Последовательное развитие концепции интегративной деятельности нейрона в системном психофизиологии позволило обосновать новое представление о деятельности нейрона [2]. Центральным пунктом этого представления является следующее положение: нейрон, как и любая живая клетка, реализует генетическую программу, нуждаясь в метаболитах, поступающих к нему от других клеток. Последовательность событий в деятельности нейрона становится аналогичной той, которая характеризует активный целенаправленный организм, а его импульсация - аналогичной действию индивида.

Иначе говоря, активность нейрона, как и поведение организма, является не реакцией, а средством изменения соотношения со средой, "действием", которое обуславливает устранение несоответствия между "потребностями" и микросредой, в частности, за счет изменения синаптического притока. Это изменение, если оно соответствует текущим метаболическим "потребностям" нейрона, приводит к достижению им "результата" и прекращению активности. Предполагается, что **рассогласование** между "потребностями", определяемыми генетически, и реально поступающими метаболитами может иметь место как при генетически обусловленных изменениях метабо-

\*По докладу на симпозиуме "Апоптоз и зрелый мозг" (Москва, 22-23 мая, 2003 г.).

Адресат для корреспонденции: 129366 Москва, Ярославская ул., д. 13; тел.: 283-55-20; e-mail: nyualex@psychol.ras.ru



**Рис. 1.** Активации нейронов цингулярной и антеролатеральной моторной областей коры кроликов, прекращающиеся при достижении результатов инструментального поведения.

*А.* Экспериментальная клетка, в которой инструментальное пищедобывательное поведение реализуется животным попеременно способом потягивания за кольцо (слева) или нажатием на педаль (справа). Клетка снабжена парой кормушек, автоматически подающихся при нажатии на соответствующие педали (расположенные у той же, что и кормушка, стенки клетки) или при потягивании за соответствующие кольца. Ниже - растры импульсацни и гистограммы активности нейрона цингулярной (*Б*) и антеролатеральной (*В*) областей коры.

Нейрон цингулярной коры активировался при захвате левого кольца, а нейрон антеролатеральной коры - при контакте с правой педалью.

Растры усреднены относительно начала потягивания за кольцо и начала нажатия на педаль. На растрах каждая вертикальная черточка обозначает отдельный импульс нейрона, а каждый ряд - последовательность импульсов в отдельном цикле пищедобывательного поведения. Под растрами - кумулятивные гистограммы с шириной бина 20 мс. Внизу - поведенческие актограммы для всех циклов пищедобывательного поведения, совершенных животным при регистрации импульсацни данного нейрона. На актограмме смещение линий вверх соответствует потягиванию кольца или нажатие на педаль, вниз - опусканию морды животного в кормушку. На фрагменте *Б* ромбиками указаны повторные потягивания.

лизма клетки, так и при изменении притока метаболитов от других клеток.

Таким образом, нейрон - не "кодирующий элемент", "проводник" или "сумматор", а организм в организме, обеспечивающий свои "потребности"<sup>1</sup> за счет метаболитов, поступающих от других элементов.

Представление о клетке как об организме в организме не является новой идеей, впервые сформулированной в системной психофизиологии. Так, более 50 лет назад Ч. Шеррингтон [3] писал: "Утверждение, что из клеток, составляющих нас, каждая является индивидуальной эгоцентричной жизнью - не просто фраза. Это не просто удобный способ описания. Клетка как компонент тела - не только визуально ограниченный модуль, это отдельная жизнь, сосредоточенная на себе. Она живет собственной жизнью... Клетка - это отдельная жизнь, и наша жизнь, которая, в свою очередь, является отдельной жизнью, всецело состоит из жизней-клеток." Что действительно нового добавлено в концепции о системной детерминации активности нейрона к этому утверждению - это приведение данного общетеоретического представления о клетке, в частности о нейроне, в соответствие с представлением о детерминантах ее активности.

Роль большинства химических соединений, поступающих в "микросреду" клетки, сводится к изменению свойств и скорости синтеза имевшихся в ней белков или к инициации синтеза новых белков. На метаболизм нейрона влияют и нейромедиаторы, выделяемые из терминалей контактирующих с ним нейронов. Соединяясь со "своим" рецептором, медиатор не только изменяет проницаемость ионных каналов, но и оказывает влияние на внутриклеточные процессы, выступая в качестве индуктора внутриклеточных метаболических превращений (см., например, [4]). Однако изменение проницаемости ионных каналов, обычно связываемое с модуляцией электрического потенциала нейрона, оказывает также существенное влияние и на метаболизм клетки: трансмембранный транспорт метаболитов, внутриклеточный гомеостаз pH [5].

"Действие" нейрона, его импульсная активность не только влияет на его микросреду, но изменяет и сам импульсирующий нейрон. Уже давно было известно, что "следовые", постспайковые процессы (такие, как изменение поляризации, ионной проницаемости) играют существенную роль в регуляции чувствительности нейрона к последующему притоку. Позже как на препаратах, так и на бодрствующих животных было показано, что потенциал действия, генерируемый нейроном, распространяется не только в "обычном" направлении - по аксону к другим клеткам, но и в обратном направлении - к дендритам данного

нейрона (феномен "обратного распространения", "backpropagation") [6, 7]. При этом его чувствительность к притоку существенно модифицируется. Изменения в дистальных дендритах, а также и в теле нейрона возникают именно при сочетании эффектов "обратного распространения" с пресинаптической импульсацией.

Имея в виду только что сказанное, активность нейрона, как и поведение индивида, можно рассмотреть как со стороны влияния на окружающую среду, так и со стороны модификации активного агента, модификации, соответствующей ожидаемым параметрам эффекта этих влияний и являющейся неперменной характеристикой активности. Тогда только что изложенные данные о модификации нейрона вследствие его собственной активности могут быть рассмотрены как показатель подготовки нейрона к будущему притоку, связанному с его активностью. Иначе говоря, эти данные свидетельствуют в пользу того, что, давая спайки, нейрон не только обеспечивает необходимый ему метаболический приток, но подготавливается к его "утилизации" [8].

Рассмотрение нейрона как организма в организме соответствует представлениям о значительном сходстве между закономерностями обеспечения жизнедеятельности нейрона и одноклеточного организма [9]. Однако между ними существует и серьезное различие. Одноклеточный организм может обеспечить свои метаболические потребности за счет собственной активности, например передвижения в область повышенной концентрации питательных веществ. Нейрон же обеспечивает "потребности" своего метаболизма, объединяясь с другими элементами организма в функциональную систему. Их взаимодействие, совместная активность обеспечивают достижение результата, нового соотношения целостного индивида и среды. "Изнутри", на уровне отдельных нейронов достижение результата выступает как удовлетворение метаболических "потребностей" нейронов и прекращает их активность. Рисунок 1 иллюстрирует прекращение активаций нейронов цингулярной и антеролатеральной областей коры при достижении результатов инструментального поведения: захват кольца или контакт с педалью соответственно (данные экспериментов Аверкина Р.Г. и др. [10, 11]).

В рамках традиционного подхода к пониманию нейрона как проводника возбуждения закономерно возникает вопрос, четко сформулированный Kandel E.: "Почему имеются разные нейротрансмиттеры, если лишь одного достаточно для того, чтобы опосредовать передачу всех электрических сигналов?" [12]. С позиций представления о системной детерминации активности нейрона медиатор больше не рассматривается как стимул, действующий на нейрон (или отдельный

его локус), а нейрон - как передатчик электрических сигналов. Медиаторы рассматриваются как метаболиты, обеспечивающие удовлетворение "потребностей" клетки. Многообразие и сложность этих потребностей таково, что разнообразие медиаторов само по себе не кажется удивительным. Проблема же "множественности нейротрансмиттеров" [12], т.е. множественности "передатчиков" гомогенных электрических сигналов, превращается при этом в проблему определения специфики метаболических паттернов, связанных с обеспечением тех или иных "потребностей", и проблему модификации паттернов при формировании специализации нейронов в процессе системогенеза (см. ниже).

*Системогенез.* Идея развития наряду с идеей системности относится к основным идеям теории функциональных систем. Обе они были воплощены в концепции системогенеза, которая развита с привлечением обширного экспериментального материала, накопленного при исследовании формирования нервной системы и поведения. В этих исследованиях было обнаружено, что в процессе раннего онтогенеза избирательно и ускоренно созревают именно те элементы организма, имеющие самую разную локализацию, которые необходимы для достижения результатов систем, обеспечивающих выживание организма на самом раннем этапе индивидуального развития [1].

В настоящее время становится общепризнанным, что многие закономерности модификации функциональных и морфологических свойств нейронов, а также регуляции экспрессии генов, лежащие в основе научения у взрослых, сходны с темп, которые определяют процессы созревания, характеризующие ранние этапы онтогенеза [13, 14]. Это дает авторам основание рассматривать научение как "реактивацию процессов созревания", имеющих место в раннем онтогенезе.

В теории функциональных систем наряду с признанием специфических характеристик ранних этапов индивидуального развития по сравнению с поздними [15, 16] уже довольно давно [17, 18] было обосновано представление о том, что системогенез имеет место не только в раннем онтогенезе, но и у взрослых. Формирование нового поведенческого акта в любом возрасте есть формирование новой системы - системогенез.

Позднее был сделан вывод о том, что принципиальным для понимания различий роли отдельных нейронов в обеспечении поведения является учет истории формирования поведения, т.е. истории последовательных системогенезов [19], и разработана системно-селекционная концепция научения [8, 20].

Системно-селекционной концепции созвучны современные идеи о "функциональной специализации", пришедшие на смену идеям "функцио-

нальной локализации", и о селективном принципе (отбор из множества клеток мозга нейронов с определенными свойствами), а не инструктивном (изменение свойств, "инструктирование" клеток соответствующими сигналами) принципе, лежащем в основе формирования нейронных объединений на ранних и поздних стадиях онтогенеза [21].

Принцип селекции по Эдельману [2] может быть кратко описан следующими положениями. В мозгу формируются группы нейронов, каждая из которых по-своему активируется при определенных изменениях внешней среды. Специфика группы обусловлена как генетическими, так и эпигенетическими модификациями, происшедшими независимо от упомянутых изменений. Селекция имеет место уже при созревании мозга в раннем онтогенезе, в процессе которого множество нейронов гибнет. Отобранные же клетки составляют первичный ассортимент. Вторичный ассортимент формируется в результате селекции, происходящей при научении в процессе поведенческого взаимодействия со средой (рис. 2). Принятие положения о селекции как основе развития на всех его этапах устраняет дихотомию между созреванием и научением.

В рамках системно-селекционной концепции научения формирование новой системы рассматривается как формирование нового элемента индивидуального опыта в процессе научения. В основе формирования новых функциональных систем при научении лежит селекция нейронов из "резерва" (ранее импульсно неактивных клеток). Эти нейроны могут быть сопоставлены с первичным ассортиментом и обозначены как преспециализированные клетки.

Селекция нейронов зависит от их индивидуальных свойств, т.е. от особенностей их метаболических "потребностей". Отобранные клетки становятся специализированными относительно вновь формируемой системы. Эти нейроны могут быть сопоставлены со вторичным ассортиментом по Эдельману.

Специализация нейронов относительно вновь формируемых систем - системная специализация - постоянна. Интересно, что сформированная "память" иммунных клеток также постоянна, они никогда не "забывают" [22].

Данные о неонейрогенезе у взрослых млекопитающих наряду с недавно полученными результатами, показывающими, что число выживших нейронов, вновь появившихся в процессе нейрогенеза у взрослых животных, увеличивается при содержании последних в обогащенной среде, а также данные о том, что искусственное угнетение нейрогенеза нарушает формирование памяти [23], позволяют высказать следующее предположение. Неонейрогенез может вносить вклад в



Рис. 2. Умереть или измениться? Теоретическая схема.

РГ – “ранние” гены, ПГ – “поздние” гены, ГС – гены “смерти”. Подробности в тексте статьи.

процессы системогенеза (рис. 2): наряду с рекрутированием клеток “резерва” и вновь появившиеся нейроны специализируются относительно новых систем.

Неонейрогенез может иметь значение и для замены нейронов первичного и/или вторичного ассортиментов, гибнущих как в условиях нормы, так и при патологии (см. ниже). Что касается патологии, в литературе уже имеются данные об интенсификации нейрогенеза при локальных поражениях мозга взрослых индивидов и о миграции вновь появившихся нейронов в область повреждения [24]. Знаки вопроса на рис. 2 (внутри фрагмента “компенсация” и у стрелки, идущей от него) означает, что в настоящее время трудно сказать, и какой именно ассортимент (или оба) подлежит восполнению, и каким образом мог бы меняться состав ранее специализировавшихся нейронов в том случае, если компенсация вторичного ассортимента имеет место. Неясно также, необходим ли при этом “повторный” системогенез.

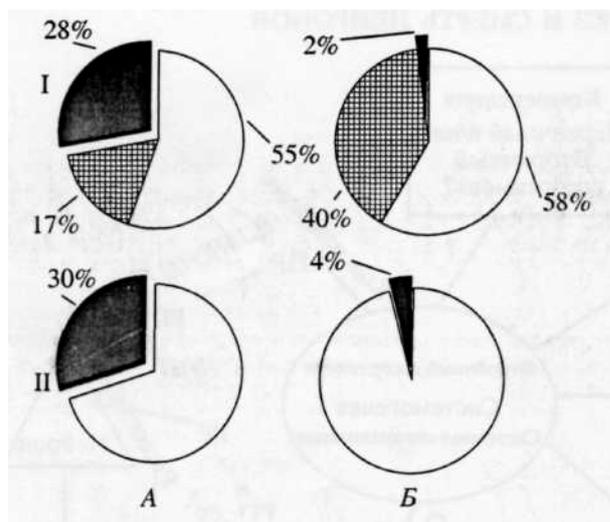
Уже поведенческие данные, полученные в лаборатории И.П. Павлова [25], позволили ему прийти к заключению о том, что прибавление новых условных рефлексов сейчас же отзывается на состоянии прежних. В последнее время на основании данных, полученных в экспериментах с определением системной специализации нейронов при последовательном формировании разных поведенческих актов, также был сделан вывод об

изменении ранее сформированной системы поведенческого акта после обучения следующему акту. Эта реконсолидационная модификация, претерпеваемая предыдущей, “старой”, системой при появлении связанной с ней новой системы, была названа “аккомодационной” реконсолидацией [26].

Таким образом, вместо представления о механизмах консолидации как о долговременном усилении синаптического проведения в дуге(ах) рефлекса можно предложить системное описание процесса консолидации. Консолидация, с этой точки зрения, включает в себя две группы неразрывно связанных процессов: 1) процессы системной специализации: морфологическая и функциональная модификация нейронов, связанная с их вовлечением в обеспечение вновь формируемой системы, и 2) процессы аккомодационной реконсолидации, обусловленные включением этой системы в структуру индивидуального опыта: морфологическая и функциональная модификация нейронов, принадлежащих к ранее сформированным системам [8].

## УМЕРЕТЬ ИЛИ ИЗМЕНИТЬСЯ

*Экспрессия ранних генов как показатель несогласования.* Консолидация, упрочение вновь сформированной памяти включает морфологические изменения нейронов, такие, например, как изменение размера синапсов, изменение их числа



**Рис. 3.** Сопоставление паттернов поведенческих специализаций нейронов (I) в цингулярной (А) и антеролатеральной (Б) областях коры с относительными долями *Fos*-положительных нейронов (II) в этих областях у крыс.

I: Темный сектор - процент нейронов, принадлежащих к системам, вновь сформированным при обучении крыс инструментальному пищевому поведению (нажатие на педаль); сектор со штриховкой - принадлежащих к системам, сформированным на предыдущих этапах индивидуального развития; светлый сектор - не вовлекающихся в обеспечение данного поведения.

II: Темный сектор - процент нейронов, экспрессирующих *c-Fos*; светлый сектор - не экспрессирующих *c-Fos*.

[27]. Начальным звеном каскада молекулярно-биологических процессов, обуславливающих морфологические модификации нейронов как в процессе морфогенеза (ранний онтогенез), так и при консолидации формируемой в процессе научения памяти, является экспрессия "ранних" генов. Активация "ранних" генов - довольно краткосрочный процесс (занимает около 2 ч), сменяемый второй волной экспрессии - "поздних" генов; в составе второй волны активируются морфорегуляторные молекулы, имеющие отношение к морфологическим модификациям нейрона [13, 14].

В исследованиях, проведенных нашей лабораторией совместно с отделом системогенеза НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина [28], были получены данные, указывающие на то, что экспрессия ранних генов лежит в основе формирования специализаций нейронов в отношении вновь формируемых инструментальных поведенческих актов. В тех мозговых структурах, в которых после обучения обнаруживалось достоверно больше вновь специализированных нейронов, была соответственно значительно более выражена и экспрессия (рис. 3).

Активация "ранних" генов у взрослого индивида имеет место не только при научении, но и при

голоде, стрессе, поражениях нервной системы или ишемии мозга [29-31]. Показано, что изменение микросреды нейронов обуславливает появление активности у ранее молчавших клеток [32] и экспрессию ранних генов [31, 33]. Поэтому, имея в виду сказанное выше о детерминации активности нейрона согласованием между его "потребностями" и притоком метаболитов, а также аргументированную возможность рассмотреть экспрессию ранних генов как специфическое проявление активности клетки [34], возникающей в ситуации новизны [35], логично предполагать, что общим для всех перечисленных выше ситуаций, включая научение, является то, что ранее сформированные способы согласования метаболических "потребностей" нейронов оказываются неэффективными в условиях стойкого изменения микросреды нейронов.

Поиск новых путей согласования включает как модификации на уровне поведенческих адаптации, так и молекулярно-генетические и морфологические перестройки. Очевидно, что подобные модификации имеют место как в норме, так и в патологии.

*Норма и патология.* Хотя в "обыденной науке" до сих пор норма и патология мыслятся как принципиально различные состояния, причем патология рассматривается как слом, разрушение нормальных отлаженных механизмов, но в собственно науке уже давно обосновано представление о том, что процессы, называемые патологическими, не являются дезорганизацией или хаосом, а лишь своеобразным, **выработанным в процессе эволюции** приспособлением к условиям существования; нет ни одного патологического процесса, который не имел бы своего прототипа в норме [36-38].

О формировании новой системы, направленной на достижение конкретного результата, как о важнейшем звене механизмов научения уже шла речь выше. Адаптационные изменения организации внутренней среды и соотношения индивида со средой внешней, возникающие в условиях патологии, могут быть также рассмотрены как системный процесс, захватывающий весь организм и направленный на обеспечение возможности достижения положительных результатов [38, 39]. Многочисленными исследованиями динамики активности мозга после локальных его повреждений показано, что в интактных структурах мозга развиваются процессы реорганизации, обуславливающие восстановление поведения, и что эти процессы сопоставимы с пластическими перестройками, имеющими место при научении в норме [40-42].

Так, в настоящее время накапливается все больше данных, позволяющих полагать, что между нейронными механизмами, лежащими в основе

формирования долговременной памяти при обучении и в основе "долгосрочных адаптации", возникающих при хроническом воздействии аддитивных веществ, имеется существенное сходство [43, 44]. Результаты наших исследований позволили предположить, что определенный вид "долгосрочных адаптации", имеющих место при хроническом употреблении алкоголя, не просто сходен, но идентичен модификациям, лежащим в основе формирования нового опыта. К ним относятся перестройки нейронов, связанные с формированием новых специализаций относительно алкогольдобывательного поведения, а также с процессами аккомодационной реконсолидации преморбидных специализаций [45].

В связи с отмеченным в настоящем разделе сходством, а также при учете сходства молекулярно-биологических механизмов, лежащих в основе созревания и научения, о чем также было сказано выше, неудивительно, что реювенилизация - активация у взрослых процессов, характерных для созревания мозга в раннем онтогенезе, - имеет место не только при научении в норме, но и при восстановлении после поражений мозга [46]. Имея в виду основную цель настоящего сообщения, следует специально подчеркнуть, что апоптоз относится к механизмам, реактивируемым в условиях патологии у взрослого: физиологический апоптоз в развивающемся мозге и патологический апоптоз во взрослом мозге имеют сходные молекулярные механизмы [47].

Нейрон, как отмечалось, может обеспечить "потребности" своего метаболизма, объединяясь с другими элементами организма в функциональную систему. Поэтому как в норме (научение), так и в патологии (например, восстановление после инсультов, травматических, опухолевых и тому подобных поражений мозга), когда проблему согласования "потребностей" нельзя решить с использованием имеющихся у индивида способов согласования (т.е. в рамках имеющегося у индивида опыта), развертываются процессы системогенеза (рис. 2).

*От рассогласования к консолидации или к смерти.* В случае если процессы системогенеза протекают успешно, как уже отмечалось, формируются новые системы, устанавливаются и консолидируются новые межнейронные соотношения, обеспечиваемые морфологическими перестройками (в основе которых - активация генетического аппарата) и обеспечивающие удовлетворение метаболических "потребностей" нейронов, а следовательно, и их выживание. Если же нет - рассогласование между "потребностями" нейронов и их микросредой не устранено, нейроны гиперактивны, экспрессия "ранних" генов затягивается: одна волна экспрессии сменяет другую. В этих случаях в нейронах могут экспрессироваться так

называемые гены "смерти", активация которых ведет к гибели нервных клеток (рис. 2). Существующие экспериментальные данные рассматриваются как серьезный аргумент в пользу утверждения о связи между затянутой экспрессией ранних генов и программируемой смертью нейронов. Напротив, сравнительно краткосрочная экспрессия возникает у нейронов, которые выживают [48].

Итак, при наличии у организма опыта удовлетворения данных "потребностей" в данной ситуации избирательно активируется память, имеющая отношение к удовлетворению данного набора "потребностей", и возникает импульсная активность нейронов, специализированных относительно актуализируемых элементов индивидуального опыта-систем. Эта активность и есть нейронные основы реализации поведения. Достижение результата поведения на уровне соотношения целостного индивида и среды прекращает поведение, направленное на достижение этого результата, а на уровне отдельного нейрона оно выступает как устранение рассогласования между "потребностями" нейрона и микросредой. В случае же отсутствия подобного опыта, когда повторные пробные импульсации нейронов не приводят к достижению результата, возникает экспрессия ранних генов. Эта экспрессия может быть рассмотрена как предпосылка для активации других транскрипционных компонентов - основы принимаемого клеткой "решения жить или умирать" [49].

Следовательно, в случае возникновения рассогласования между "потребностями" нейрона и его микросредой и при невозможности устранить рассогласование в рамках имеющегося опыта как в норме (в раннем онтогенезе и у взрослого), так и в патологии у него имеется, образно говоря, следующая альтернатива: измениться, вовлекаясь в формирование новой системы (затем консолидируемой) или умереть (рис. 2). Вовлечение может носить характер системной специализации или аккомодационной реконсолидации (см. выше).

Излагаемые здесь соображения, в основе которых лежит предположение об активности нейрона как детерминированной "потребностями" в метаболитах, согласуются с данным о том, что программируемая клеточная смерть запускается в условиях отсутствия соответствующих "факторов выживания" [47, 50]. В то же время упомянутое представление не предполагают, что какое-то вещество всегда и при любых условиях имеет одинаковый эффект. Напротив, ясно, что этот эффект должен зависеть от текущих "потребностей" клетки. Одно и то же вещество может как удовлетворить их в одном состоянии, так и привести к рассогласованию, если "потребности" изменились. Неудивительно поэтому, что трофические факторы, рассматриваемые как сигнал вы-

живания, в определенном состоянии клетки могут превращаться в сигнал рассогласования и запускать программу клеточной смерти [47].

В рамках излагаемых представлений множественные повторные волны экспрессии "ранних" генов на начальных стадиях онтогенеза [51] можно связать как с интенсивным морфогенезом и формированием все новых поведенческих актов (у многих животных за первые недели постнатального онтогенеза формируется больше половины актов всего поведенческого репертура [15]), так и с гибелью в этот период множества нервных клеток [52] (см. рис. 2).

*Элиминация нейронов в нервной системе взрослого как компонент системогенеза.* Вторым вариантом развития событий, составляющих альтернативу "измениться или умереть", - смерть клеток - часто имеет место в условиях патологии, при кардинальных изменениях микросреды клеток, обусловленных патологическим процессом и невозможностью использовать имеющийся у индивида опыт согласования метаболизм клеток организма, а также, как только что было отмечено, при созревании. Причем, особенно при патологических условиях созревания. Но не только в патологии и при созревании; имеются данные, свидетельствующие в пользу апоптоза в мозгу здоровых взрослых индивидов, а также в пользу большого значения апоптоза нейронов нервной системы взрослого для функционирования целого организма [52-57].

Эти данные при учете изложенного выше представления о том, что системогенетические закономерности являются общим принципом реализации процессов **созревания, научения** на любом этапе онтогенеза, адаптации и восстановления **в патологии**, позволяют предположить, что упомянутая альтернатива существует и в норме. И что элиминация нейронов как один из исходов нейроселекции в раннем онтогенезе, значение которой для формирования поведенческого репертуара не вызывает сомнений, вносит вклад и в системогенез у взрослого (рис. 2; знак вопроса на схеме у слова "смерть" обозначает гипотетичность представления о смерти нейронов как факторе системогенеза.)

Следовательно, формулируемая в настоящем сообщении позиция сводится не к альтернативе **системогенез или смерть, а, коротко говоря, к двум взаимосвязанным путям обеспечения системогенеза: модификация нейрона или его гибель.** Блокирование любого из них нарушает системогенетические процессы. Таким образом, здесь подчеркивается именно позитивный в общеорга-низменном плане аспект гибели нейронов.

Фатальный для отдельных клеток исход - **гибель** - можно представить себе в качестве **неизбежной платы за возможность осуществления ус-**

**пешного системогенеза на протяжении всего индивидуального развития;** неизбежной, по крайней мере в тех случаях, когда метаболические "потребности" каких-либо клеток уступают в **неустрашимое противоречие** с новыми способами согласования "потребностей" клеток индивида. Формирование этих способов диктуется необходимостью соответствовать изменившимся условиям внешней и/или внутренней среды и выражается в образовании новых систем и изменении межсистемных отношений.

Можно предположить также, что особенно выраженное нарастание частоты смерти нейронов обнаружится при таком обучении, когда индивид долго не способен решить сравнительно сложную проблему, в частности, когда индивид оказывается в "неизбежной" ситуации, что в субъективном плане может выражаться в депрессивном состоянии.

*Альтруистичный суицид.* Выше представление об активном нейроне было противопоставлено представлению о нейроне реагирующем. Цель этого, последнего, раздела сообщения состоит в том, чтобы подчеркнуть, что принцип активности распространяется на весь период и на все аспекты существования нейрона, включая и процессы, связанные с реализацией альтернативы: измениться или умереть. Данная позиция находится в соответствии с точкой зрения о том, что каждый из этапов элиминации клетки является **активным** [50] и что по существу элиминация является **суицидом** [47,57].

Можно добавить, что этот суицид альтруистичен. В том смысле, что клетка включает программу самоэлиминации для того, чтобы таким образом устранить иным путем неустрашимое метаболическое противоречие и обеспечить успешную адаптацию индивида к изменившимся условиям. А значит, обеспечить выживание других клеток, принадлежащих к **тому же клону.**

Ранее уже приводились аргументы в пользу существования "альтруистичного клеточного суицида" в нервной системе: при инфицировании нейротропным вирусом. Альтруистичный суицид рассматривается как стратегия мультиклеточного организма, ограничивающего размножения вируса путем самоуничтожения инфицированных клеток [58]. У альтруизма клеток многоклеточного организма имеются эволюционные предпосылки. Описана альтруистическая гибель у одноклеточных (амебы *Dictyostelium discoideum*), которые приносят себя в жертву другим клеткам **своего клона**, обеспечивая за счет формирования нежизнеспособного стержня, существование временно формирующегося многоклеточного образования. Остальные (около 80%) клеток превращаются в жизнеспособные споры, составляющие это образование [59].

Поддержано фондом РГНФ (грант № 02-06-00011) и Советом по грантам Президента Российской Федерации ведущим научным школам Российской Федерации (проект № НШ-1989.2003.6).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анохин П.К. Очерки по физиологии функциональных систем. М.: Медицина, 1975. 447 с.
2. Швырков В. Б. Введение в объективную психологию. Нейрональные основы психики. М.: Ин-т психологии РАН, 1995. 164 с.
3. Sherrington Ch. Man on His Nature. Pelican Books, 1951. 311 p.
4. Третьяк Т.М., Архипова Л.В. // Усп. совр. биол. 1992. Т. 112. № 2. С. 265-272.
5. Rose C.R. // The Neuroscientist. 1997. № 3. P. 85-88.
6. Buzsaki G., Kandel A. // J. Neurophysiol. 1998. V. 79. №3. P. 1587-1591.
7. Fregnac Y. // Nature Neurosci. 1999. V. 2. № 4. P. 299-301.
8. Александров Ю.И. // Психология XXI века / Под ред. Дружинина В.Н. М.: Персе, 2003. С. 39-85.
9. Koshland D.E. // Trends Neurosci. 1983. V. 6. P. 133-137.
10. Averkin R.G., Grinchenko Yu.V., Sozinov A A. et al. H FENS Abstr. 2002. V. 1. A040.1. P. 105.
11. Averkin R.G., Sozinov A.A., Grinchenko Yu.V., Alcxanchov Yu.I. // IBRO World Congress of Neuroscincc. 2003. Abstr. A1240.
12. Сахаров Д.А. // Журн. эвол. биохим. физиол. 1990. Т. 26. № 5. С. 733-745.
13. Анохин К.В. // Двенадцатые Семеновские чтения. 1996. М.: Диалог-МГУ. С. 23-47.
14. Анохин К.В. // Журн. высш. нервн. деят. 1997. Т.47. №2. С. 261-280.
15. Александров Ю.И. Психофизиологическое значение активности центральных и периферических нейронов в поведении. М.: Наука, 1989. 208 с.
16. Шулейкина К.В., Хаютин С.П. // Журн. высш. нервн. деят. 1989. Т. 39. № 1. С. 3-19.
17. Швырков В.Б. // Механизмы системной деятельности мозга. Горький, 1978. С. 147-149.
18. Судаков К.В. // Механизмы деятельности мозга. М.: Госнаучтехиздат, 1979. С. 88-89.
19. Александров Ю.И., Александров И.О. // Журн. высш. нервн. деят. 1980. Т. 31. № 6. С. 1179-1189.
20. Shvyrkov V.B. // Human Memory and Cognitive Capabilities. Amsterdam: Elsevier, 1986. P. 599-611.
21. Edelman G.M. Neural Darwinism: The Theory of Neuronal Group Selection. N.Y.: Basic, 1987.
22. Hermann M. // Science. 1999. V. 286. P. 1266-1267.
23. Shors TA, Miesegaes G., Berlin A. et al. // Nature. 2001. V.410. P. 372-376.
24. ХуеЗМ. // Cell Res. 1998. V. 8. P. 151-162.
25. Павлов И.П. Лекции о работе больших полушарий головного мозга. М.: Изд-во АМН СССР, 1952. 287 с.
26. Alexandrov Yu.L, Grinchenko Yu.V., Shevchenko D.G. et al. // Acta Physiol. Scand. 2000. V. 171. P. 87-97.
27. Baily C.H., Kandel E.R. // Ann. Rev. Physiol. 1993. V. 53. P. 397-426.
28. Сварник О.Е., Анохин К.В., Александров Ю.И. // Журн. высш. нервн. деят. 2001. Т. 51. № 6. С. 758-761.
29. Draquinow M., de Castro D., Faull R.L.M. // Brain Res. 1990. V. 527. P. 41-54.
30. Onodera H., Koqure K., Ono Y. et al. // Neurosci. Lett. 1989. V. 98. P. 101-104.
31. Stone EA., Zhanq Y., John S. et al. // Brain Res. 1993. V. 603. P. 181-185.
32. Шерстнев В.В. // Докл. АН СССР. 1972. Т. 202. №6. С. 1473-1476.
33. Berretta S., Parthasarathy H.B., Graybiel AM. // J. Neurosci. 1997. V. 17. P. 4752-4763.
34. Clayton D.F. // Neurobiol. Learning Memory. 2000. V.74. P. 185-216.
35. Анохин К.В., Судаков К.В. // Усп. физиол. наук. 1993. Т. 24. №3. С. 53-70.
36. Бернар К. Лекции по экспериментальной патологии. М.-Л.: Биомедгиз, 1937. 512 с.
37. Давыдовский И.В. Общая патология человека. М.: Медицина, 1969. 611 с.
38. Goldstein K. The orsanism. N.Y.: American Book Company, 1933. 532 с.
39. Анохин П.К. // Хирургия. 1954. № 10. С. 758-769.
40. Alexandrov Yu.I., Grinchenko Yu.V., Jarvilehto T. // Acta Physiol. Scand. 1990. V. 139. P. 371-385.
41. Cotman C.W., Hailer N.P., Pfister K.K. et al. // Prog. Neurobiol. 1998. V. 55. P. 659-669.
42. Le Vere T.E. // Physiol. Psychol. 1980. V. 8. P. 297-308.
43. Nestler E.J., Aghajanian G.K. // Science. 1997. V. 278. P. 58-63.
44. Robhins T.W., Everitt B.J. // Nature. 1999. V. 398. P. 567-570.
45. Alexandrov Yu.I., Grinchenko Yu.V., Shevchenko D.G. et al. // Acta Physiol. Scand. 2001. V. 171. P. 87-97.
46. Cramer S.C Chopp M. // Trends Neurosci. 2000. V. 23. P. 265-271.
47. Yuan J., Yankner BA. // Nature. V. 2000. V. 407. P. 802-809.
48. Schreiber S.S., Baudry M. // Trends Neurosci. 1995. V. 18. P. 446-451.
49. Lee Y., Park K.H., Baik S.H. // Cha ChJ. // NeuroReport. 1998. V. 9. P. 2733-2736.
50. Raoul C. Pettmann B., Henderson C.E. // Curr. Opin. Neurobiol. 2000. V. 10. P. 111-117.
51. Kaczmarek L, Chaudhuri A. // Brain Res. Rev. 1997. V. 23. P. 237-256.
52. Najbauer J., Leon M. // Brain Res. 1995. V. 674. P. 245-251.

53. *Du C, Hu R., Csernansky C.A. et al. // J. Cereb. Blood Flow. Metab.* 1996. V. 16. P. 195-201.
54. *Smale G., Nichols N.R., Brady D.R. et al. // Exp. Neurol.* 1995. V. 133. P. 225-230.
55. *Conti A.C., Raghupathi R., Trojanowski J.Q., McIntosh T.M. // J. Neurosci.* 1998. V. 18. P. 5663-5672.
56. *Jarskog L.F., Gilmore J.H. // Brain Res. Dev. Brain Res.* 2000. V. 119. P. 225-230.
57. *Leist M., Jaattela M. // Nature Rev.* 2001. V. 2. P. 1-10.
58. *Allsopp T.E., Fazakerley J.K. // Trends Neurosci.* 2000. V. 23. P. 284-290.
59. *Strassmann J.E., Zhu Y., Queller D.C. // Nature.* 2000. V. 408. P. 965-967.

Поступила в редакцию  
16.11.2003 г.

## Systemogeny and Neuronal Death

**Yu. I. Alexandrov**

*Laboratory of Neural Bases of Mind, Institute of Psychology, Russian Academy of Sciences, Moscow*

The following view is substantiated: if a consistent mismatch occurs between neuronal "needs" and its microenvironment and if this mismatch can not be overcome within the framework of the available experience, the cell, both in normal (early ontogeny and adulthood) and pathological state faces the alternative: either to change through the involvement into the formation of a new system or to die. It is suggested that elimination of neurons contributes to the formation of new systems during learning, i.e. into systemogeny. Proofs are given supporting the view that this elimination may be considered as an "altruistic suicide" of the cell.