

## АДАПТИВНОЕ УПРАВЛЕНИЕ СИГНАЛАМИ О РАССОГЛАСОВАНИИ В КОГНИТИВНЫХ ПРОЦЕССАХ: РОЛЬ ЭНДОГЕННОЙ ОПИОИДНОЙ СИСТЕМЫ

*С.Б. Парин, М.А. Чернова, С.А. Полевая*

В работе рассматривается ставшая классической циклическая схема построения моделей когнитивных процессов.

На основе нейробиологических данных указывается на необходимость введения в модель специального механизма размыкания циклов, происходящего на этапе, предшествующем стадии принятия решения. Рассматривается один из главных нейрхимических кандидатов на роль такого «размыкателя»: эндогенная опиоидная система, которая обеспечивает подавление сигналов о рассогласовании между реальными и предсказанными (желаемыми, необходимыми) параметрами системы.

*Ключевые слова:* Циклы обработки информации, предсказание, измерение, оценка рассогласования, размыкание циклов, эндогенная опиоидная система.

### Введение

Одним из основных положений современной когнитивной науки является представление о ключевой роли разномасштабных циклов: предсказание – измерение – оценка рассогласований, которые поддерживаются как отрицательными, так и опережающими обратными связями. Этот сугубо кибернетический, информационный по сути, принцип имеет множество приложений в живых системах – начиная от управления молекулярными каскадами и заканчивая высшими когнитивными процессами. Закономерно, что в основу современных математических моделей сознания положена циклическая структура: цикл информационного синтеза А. Иваницкого, цикл самоидентификации В. Сергина, re-entering Д. Эдельмана, распознающая ячейка В. Яхно, цикл К. Кавамуры, цикл Д. Бруннера, эфферентная копия по А. Хольсту и т.д. [1]. Некоторые из этих моделей (например, цикл А.М. Иваницкого) надежно верифицированы в экспериментах. По-видимому, отправным пунктом этого подхода необходимо признать теорию функциональной системы П.К. Анохина (рис. 1). Конечно, идеи о наличии отрицательных обратных связей в живых информационных системах многократно высказывались и до Анохина (К. Бернар, А. Ухтомский,

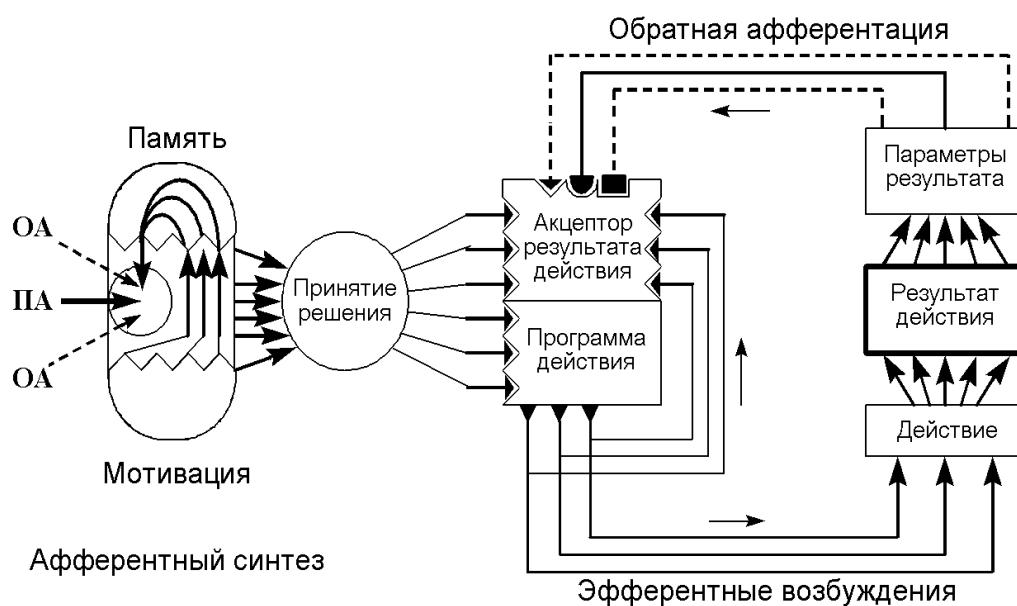


Рис. 1. Функциональная система П.К. Анохина [2]

У. Кеннон и др.), но именно ему удалось максимально четко выразить цикличность обработки информации на разных этапах и уровнях управления в организме.

В функциональной системе Анохина можно увидеть как минимум пять циклических информационных процессов:

- цикл афферентного синтеза, включающий обработку (сопоставление) текущей и контекстной информации, информации о доминирующей мотивации и гомологичной информации, извлекаемой из памяти;
- короткая петля «программа действия – акцептор результата действия»;
- наиболее очевидный цикл оценки адекватности параметров результата действия акцептору результата;
- длинная петля обратной афферентации;
- многократно обсуждавшийся П.К. Анохиным, но так и не нашедший графического воплощения короткий цикл на стадии принятия решения [2].

Обязательным компонентом каждого цикла является оценка сигнала о рассогласовании. Оценка степени рассогласования («невязки» – по [3]) между желаемым результатом и полученным, между активированной энграммой и реальным сигналом и т.д. – вот, по существу, «двигатель» и физиологической, и психологической активности субъекта.

В последние годы появились данные, позволяющие поставить очень существенный вопрос: существуют ли механизмы, обеспечивающие контроль оценки рассогласования в циклических модулях? Почему, например, в измененных состояниях сознания реальное состояние систем организма (включая и когнитивный, и эмоциональный, и энергетический, и моторный уровни) вступает в очевидное противоречие с его оценкой, что зачастую приводит к непоправимым последствиям? – На наш взгляд, сегодня мы имеем возможность достаточно уверенно предложить биолого-правдоподобное объяснение.

Почти 40 лет назад была открыта эндогенная опиоидная система (ЭОС), образованная опиоидпродуцирующими клетками (нейронами и эндокринными клетками) и опиатными рецепторами [4–8]. Свое название эта система и ее компоненты получили из-за того, что вырабатываемые в нашем организме опиоидные пептиды (или опиоиды – эндорфины, энкефалины, динарфины и мн.др.) по своим физиологическим свойствам аналогичны наркотическим анальгетикам, то есть опиатам: опию, морфину, фентанилу, промедолу, героину и т.д. Объясняется это тем, что эндогенные опиоидные пептиды, химически существенно отличаясь от опиатных алкалоидов, тем не менее связываются с теми же мембранными рецепторами («опиатными»), что и наркотики. Долгое время эта система рассматривалась исключительно как антиноцицептивная, то есть система эндогенного подавления боли. Однако наши данные и результаты экспериментов в сотнях лабораторий мира позволяют усомниться в справедливости этого положения. Ключевым здесь, по-видимому, является вопрос о феномене боли. Удивительно, но мало кто задумывался о том, что в природе не существует такой физической реальности, как боль. Есть свет, звук, давление, вибрация и др., то есть конкретные физические (или химические, в случаях обоняния и вкуса) факторы, степень воздействия которых на субъекта может быть объективно (то есть независимо от присутствия и состояния субъекта) измерена и выражена во вполне конкретных размерных единицах. Все попытки объективного измерения боли не приводили и не могли привести к успеху, потому что в природе не существует ни химической, ни физической реальности «боль». Что же тогда есть? – Распространенный ответ: это наш личный (личностный) субъективный образ, отражающий повреждение (наших клеток, тканей и т.д.). Это сигнал тревоги, признак неблагополучия. На наш взгляд, это тоже мало что объясняет. Далеко не случайно в современных западных руководствах по физиологии боль принято «выносить за скобки» при обсуждении сенсорных систем (наряду с голодом, жаждой и т.д.), так как этот феномен не имеет ни специфического рецепторного аппарата, ни специфических периферических волокон [9]. Необходимо напомнить, что в природе не существует периферических анальгетиков, есть только анестетики. Напомним также, что при периферической анестезии (например, препаратами новокаинового ряда) подавляются все виды чувствительности и моторики, потому что мишенью для этих веществ является весь нервный ствол, без особой специфики, связанной с «болевым» сигналом. Когда же речь идет об анальгезии, то есть подавлении исключительно боли, мы вынуждены «обращаться в высшие инстанции» – с помощью ненаркотических (типичный пример – аналгин) или наркотических (опиатных) анальгетиков воздействовать на центральные механизмы обработки сигнала. Почему же нет способов избирательного подавления болевого потока на периферии, это возможно только на центральном уровне? – Потому что боль является типичным примером сигнала о рассогласовании между «образом тела» в норме и сигналом об альтерации какого-то участка этого тела; и оценка этого рассогласования возможна только на центральном уровне, где уже имеется и пространственно-временной паттерн сигнала о повреждении («код боли»), и соматотопический «образ тела».

Какова же в таком случае роль эндогенной опиоидной системы? – Для ответа на этот вопрос необходимо перечислить те ее базовые свойства, которые стали известны за десятилетия, прошедшие с момента ее открытия. Кроме уже обсуждавшейся антиноцицептивной активности, ЭОС обладает стресс-лимитирующими, минимизирующими и гипобиотическими свойствами [10]. Нейроны, продуцирующие короткоцепочечные опиоидные пептиды (прежде всего, энкефалины), локализованы,

в основном, в структурах гипоталамуса и лимбической системы [11]. Их медиаторная функция, в первую очередь, заключается в пресинаптическом торможении моноаминергической передачи [12]. Длинноцепочечные опиоиды (эндорфины, динорфины и др.) в мозгу вырабатываются только одним пулом гипоталамических нейронов, а главным образом синтезируются во вне мозговых клетках (например, в гипофизе, надпочечниках, лейкоцитах и т.д.) [11]. Это позволяет относить их к другому классу информонов – к гормонам. Опиатные рецепторы, являющиеся мембранными мишенями для опиоидов, функционально гетерогенны (разные авторы выделяют 3, 5, 9 и более классов) и распределены как в структурах мозга (так же, в основном, в лимбической системе), так и на периферии [12]. Принципиальным является то, что ЭОС, во-первых, в подавляющем большинстве систем исполняет ингибирующую роль и, во-вторых, на центральном уровне сконцентрирована, прежде всего, в структурах лимбической системы. Что же она подавляет, в таком случае? – Беремся утверждать, что именно сигналы о рассогласовании в различных информационных контекстах. Приведем несколько примеров из экспериментальной практики. Чрезвычайно популярное представление о так называемых «центрах удовольствия» основывается на сугубо бытовой логике: раз животное не может оставить в покое педаль, при нажатии на которую происходит электростимуляция опиоидергических и моноаминергических структур гипоталамуса или центрального серого вещества, значит, оно получает неизъяснимое наслаждение от этой процедуры. Абсолютно игнорируется тот факт, что животное при этом отнюдь не выглядит счастливым, скорее наоборот – чрезвычайно истощенным. Возникает вопрос: в чем биологический смысл этого феномена? В формировании подкрепления бессмысленных действий? – Эволюционно – это абсурд. Рискнем предположить, что активация ЭОС, спровоцированная электрическим сигналом, временно уменьшает (гасит) сигнал о рассогласовании между параметрами желаемого результата и параметрами результата действия, имитирует достижение желаемого результата, и закрепляет энграмму действия, предшествующего электростимуляции. При восстановлении сигнала о реально существующем рассогласовании животное повторяет подкрепленное действие. Адекватная активация ЭОС (например, при выработке необходимых для жизни навыков) обеспечивает обучение, а неадекватная активация ЭОС проявляется в ошибках предсказания награды и аддикциях. Еще один пример – это хорошо известный феномен преабсорбтивного насыщения, когда во время еды мы перестаем чувствовать голод задолго до того, как первые молекулы глюкозы реально насытят изголодавшиеся клетки организма. Принятие решения о прекращении пищедобывательного поведения опережает сигналы о насыщении от глюкорецепторов, поскольку для активации ЭОС оказывается достаточно сенсорных сигналов от вкусовых рецепторов и механорецепторов желудка. В таком случае становится очевидной причина отсутствия аппетита у наркоманов: ЭОС активно гасит сигналы о рассогласовании, связанные с голодом.

Еще более очевидные примеры можно привести из области психофизиологии экстремальных состояний. Благодаря использованию математической и различных экспериментальных моделей стресса, было установлено, что ЭОС играет ключевую роль, как минимум, на двух из трех стадий этой неспецифической защитной реакции (рис. 2). На стадии тревоги медиаторный пул опиоидной системы активируется вместе с активацией симпатoadреналовой системы (САС), а на стадии истощения ЭОС доминирует и в полной мере проявляет свои гипобиотические свойства на всех уровнях регуляции [10].

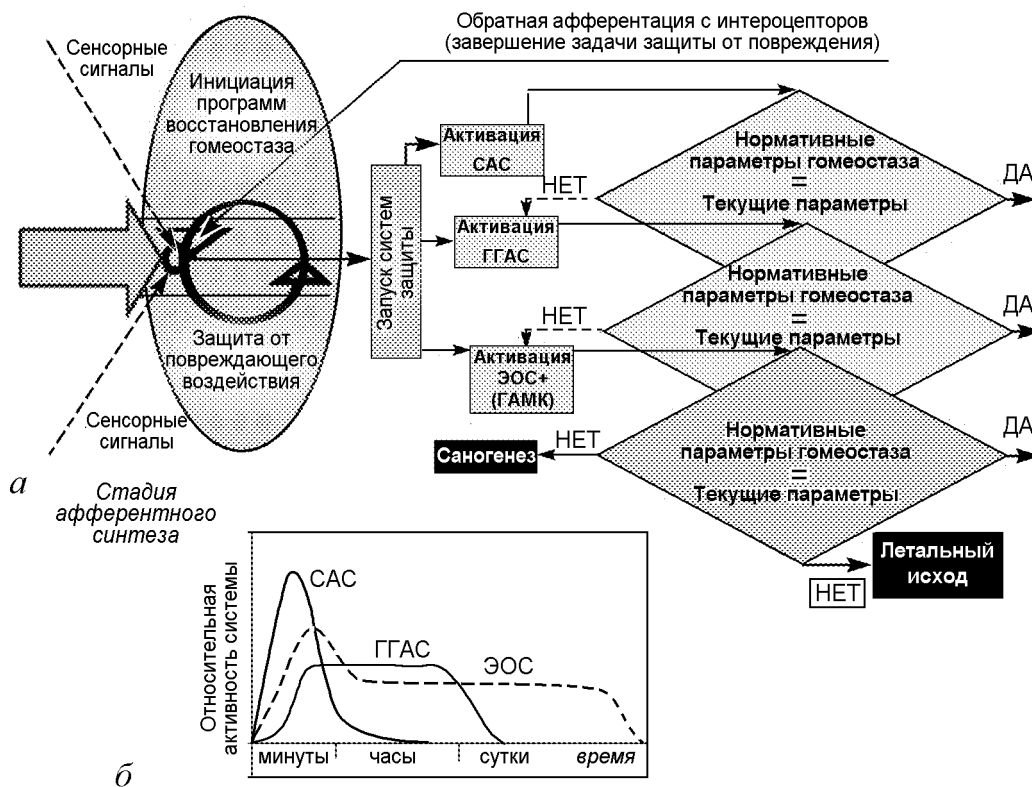


Рис. 2. Функциональная система базовых нейроэндокринных механизмов стресса и шока (а) и качественная характеристика динамики стресс-реактивных систем (б)

Распространенное заблуждение о том, что активация симпатoadреналовой системы может объяснить снижение болевой чувствительности на стадии тревоги, противоречит всем имеющимся сегодня экспериментальным данным. Хорошо известно, что избирательная активация симпатoadреналовой системы не только не снижает болевую чувствительность, но и, как правило, усиливает ее. Это противоречие преодолевается знанием о чрезвычайной активации ЭОС, происходящей параллельно с адреналовой активацией и, по сути, конкурирующей с ней. По-видимому, роль ЭОС в данном контексте заключается не только в пресинаптическом ингибировании адреналовой трансмиссии (как принято считать [12]), но и в подавлении сигналов о рассогласовании между реальными сигналами от экстерорецепторных и (в случае уже состоявшегося повреждения) интерорецепторных входов и гомологичными энграммами в когнитивном, вегетативном, моторном и эмоциональном циклах [13]. Именно поэтому боль, как сигнал о рассогласовании, на первой стадии стресса и не ощущается, и не воспринимается. Главной функцией ЭОС на этом этапе является своеобразная защита уже запущившейся стресс-реактивной программы активации симпатoadреналовой и гипоталамо-гипофизарно-адреналовой (ГГАС) систем от информационных помех.

На третьей стадии стресса, стадии истощения, ЭОС выступает уже как монополярная хозяйка информационного пространства, так как функционирует на фоне или полного (в случае симпатoadреналовой системы), или значительного (в случае гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы) истощения систем стрессовой акти-

вазии. Строго говоря, еще до стадии истощения были приняты решения о способе защиты и запущена на исполнение неспецифическая программа защитных действий. Возможно, цель стадии истощения – освобождение мозга от сигналов о рассогласовании, провоцирующих стресс, и остановка неспецифической чрезвычайно энергозатратной стресс-реакции. На этой стадии доминирует ЭОС, которая, исходя из своих функциональных возможностей, реализует эволюционно значительно более древний, гипобиотический защитный механизм: пассивную защиту с минимизацией энергозатрат [10]. Далеко не случайно фазы торпидности при шоке можно рассматривать как крайний вариант стрессовой стадии истощения, а использование опиатных блокаторов (налоксона, налорфина, налтрексона и др.) является эффективным способом противошоковой терапии [14]. И вновь на этих этапах проявляется базовое свойство ЭОС: активное подавление сигналов о рассогласовании между реальными параметрами состояния и эталонными (предсказанными).

Это свойство ЭОС проявляется на всех четырех циклических уровнях: когнитивном, моторном, эмоциональном и вегетативном. Так, в экспериментах на павианах-гамадрилах [15], проведенных нами совместно с Е.В. Голановым, А.А. Фуфачевой и Г.М. Черкович, было установлено, что ЭОС участвует в фазическом регулировании ответных реакций сердечно-сосудистой системы на эмоционально-значимые стимулы. Использовалась модель условно-рефлекторного страха: вслед за звуковым сигналом (зуммером) приматам предъявлялось электрокожное раздражение. О выработке у животных висцерального оборонительного рефлекса пассивного избегания судили по значимому повышению артериального давления и частоты сердечных сокращений в ответ на звуковой сигнал по сравнению с фоном. Опытной группе животных в перивентрикулярные отделы гипоталамуса, характеризующиеся высокой плотностью опиатных рецепторов, вводился опиатный блокатор налоксон в дозе 1.0 мг/кг, в объеме 2.0 мл. Оказалось, что у обезьян с введением налоксона эмоциональное повышение артериального давления и учащение сердцебиений в ответ на предъявление условного звукового стимула было существенно менее значимым, чем у интактных животных (рис. 3).

Этот парадоксальный результат является серьезным аргументом в поддержку обсуждаемой гипотезы. В самом деле, если бы роль ЭОС сводилась к обезболиванию, ограничение ее активности налоксоном должно было бы, наоборот, усилить гипертензию и тахикардию у приматов, ожидающих вслед за зуммером неизбежного болевого стимула. Однако прямо противоположный предсказанному результат экспериментов позволяет говорить о принципиально ином механизме: в процессе выработки у животных висцерального оборонительного рефлекса пассивного избегания происходит постепенное замещение двух независимых энграмм (образ предшествующего звукового сигнала и образ болевого подкрепления) единой энграммой (звук-боль). Соответственно, кардиоваскулярный ответ возникает уже не на болевой стимул, а на образ боли, хранящийся в памяти. Тогда блокада опиатных рецепторов налоксоном, растормаживая механизмы оценки рассогласования, разобщает патогенные ассоциации и способствует независимому отображению звука и ноцицептивного сигнала. В результате этого условный сигнал перестает распознаваться как угрожающий. Сходные результаты были получены нами на мышах и крысах в экспериментах с угашением условного рефлекса активного избегания.

Еще один реальный пример из экспериментальной практики. При обследовании лиц, страдающих опиатной наркоманией, выяснилось, что по психофизическим (показатели компьютерной кампиметрии и латерометрии) и физиологическим (пока-

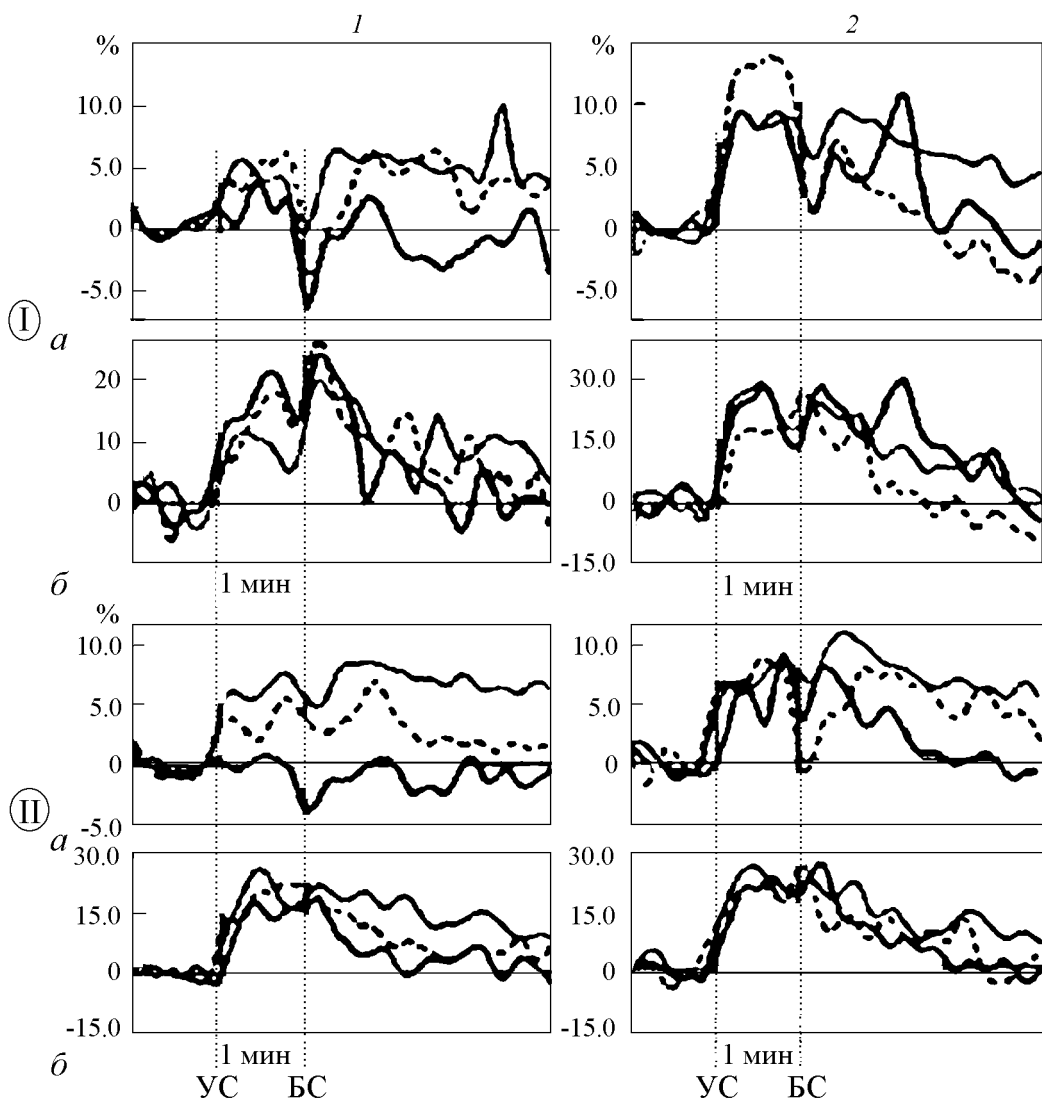


Рис. 3. Изменения ответной реакции артериального давления (а) и частоты сердечных сокращений (б) в ответ на предъявление условного сигнала (УС) и безусловного стимула (БС) после микроинъекций налоксона (1) и морфина (2) в перивентрикулярные отделы гипоталамуса (I) и ядро солитарного тракта (II). Тонкая линия – до введения препаратов, толстая – через 5 минут после введения, штриховая – через 10 минут

затели кардиоинтервалографии) параметрам они могут рассматриваться как субъекты, находящиеся на стрессовой стадии истощения (рис. 4). Кроме того, при психологическом тестировании уровня тревожности (тест Спилбергера–Ханина, опросник САН) у испытуемых был выявлен чрезвычайно низкий уровень этого субъективного параметра. При этом состояние висцеральных систем у них нужно признать катастрофическим. Это вопиющее рассогласование между реальными сигналами о неблагополучии и субъективной оценкой состояния также укладывается в представление об активном подавлении опиоидной системой оценки этой «невязки», что вполне согласуется с теоретическими представлениями о ведущей роли ЭОС в регуляции на завершающем этапе стресса: стадии истощения [10].

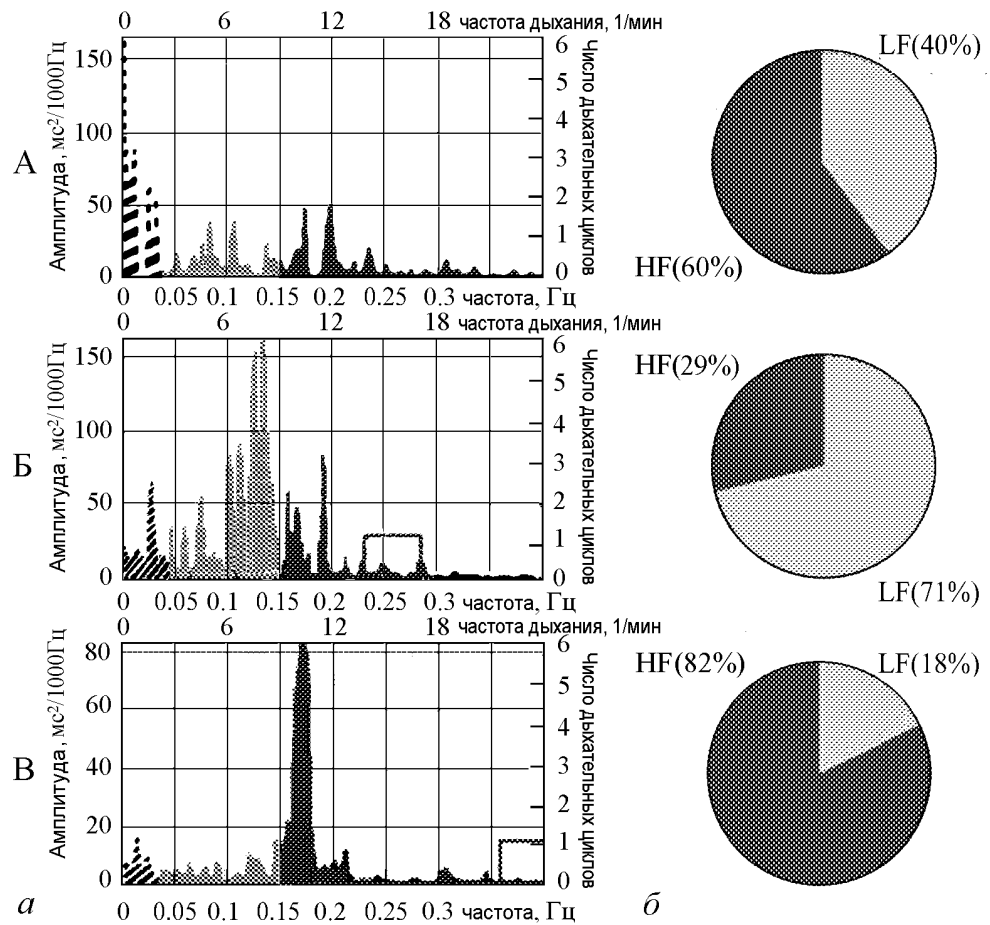


Рис. 4. Типичные примеры распределения активности регуляторных систем испытуемых по показателям кардиоинтервалографии (КИГ). А – студент в фазе релаксации (межсессионный период); Б – студент на стадии тревоги, стресса (экзамен); В – субъект, страдающий наркотической зависимостью. а – спектры вариабельности сердечного ритма (слева направо – гуморальная активность, симпатическая, парасимпатическая. б – круговые диаграммы соотношения симпатической (LF) и парасимпатической (HF) мощностей спектров

Таким образом, ЭОС играет активную роль в организации циклических нейронных модулей. Можно предположить, что активация ЭОС, подавляя сигнал о рассогласовании, является источником ошибок в распознавании, принятии решений и оценке результатов действия. Именно подавлением сигналов о рассогласовании можно объяснить разобщение вегетативных механизмов регуляции гомеостаза при экстремальных состояниях (в частности, при стрессе и шоке), сбои в моторных программах у наркоманов (тремор, дезквилибризация), эмоциональное выгорание у военнослужащих, спортсменов, педагогов, врачей и др. (например – посттравматическое стрессовое расстройство).

Хочется надеяться, что предлагаемый в данной статье подход может послужить стимулом для переосмысления некоторых устоявшихся стереотипов не только в нейробиологии и психофизиологии, но и в области математического моделирования когнитивных функций.

*Работа выполнялась при частичной поддержке гранта РФФИ № 11-08-00930-а.*



## Библиографический список

1. *Кавамура К., Парин С.Б., Полевая С.А., Яхно В.Г.* Возможность построения симуляторов осознания сенсорных сигналов: иерархия «распознающих ячеек», нейроархитектура, психофизические данные // Научная сессия МИФИ–2008. X Всероссийская научно-техническая конференция «Нейроинформатика – 2008»: Лекции по нейроинформатике. М.: МИФИ, 2008. Ч. 1. С. 23.
2. *Анохин П.К.* Биология и нейрофизиология условного рефлекса. М.: Наука, 1968. 546 с.
3. *Яхно В.Г.* Динамика нейроноподобных моделей и процессы сознания // VIII Всероссийская научно-техническая конференция «Нейроинформатика – 2006»: Лекции по нейроинформатике. М.: МИФИ, 2006. С. 88.
4. *Pert C.B., Snyder S.H.* Opiate receptor: Demonstration in nervous tissue // *Science*. 1973. Vol. 179. P. 1011.
5. *Terenius L.* Stereospecific interaction between narcotic analgesics and synaptic plasma membrane fraction of rat cerebral cortex // *Acts Pharmacol. Toxicol.* 1973. Vol. 32. P. 217.
6. *Hughes J., Smith T.W., Kosterlitz H.W., Fothergill U.A., Morgan B.A., Morris H.R.* Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity // *Nature*. 1975. Vol. 258. P. 577.
7. *Terenius L., Wahlstrom A.* Morphine-like ligand for opiate receptors in human CSF // *Life Sci.* 1975. Vol. 16. P. 1759.
8. *Teschemacher H., Opheim K.E., Cox B.M., Goldstein A.* A peptide-like substance from pituitary that acts like morphine // *Life Science*. 1975. Vol. 16. P. 1771.
9. *Schmidt R.F., Thews G.* *Physiologie des Menschen*. Berlin, Heidelberg, New-York, London, Paris, Tokyo: Springer-Verlag, 1987. 886 S.
10. *Парин С.Б.* Люди и животные в экстремальных ситуациях: нейрохимические механизмы, эволюционный аспект // *Вестник Новосибирского государственного университета*. 2008. Т. 2. Вып. 2. С. 118.
11. *Olson G.A., Olson R.D., Vaccarino A.L., Kastin A.J.* Endogenous opiates: 1997 // *Peptides*. 1998. Vol. 19, № 10. P. 1791.
12. *Bodnar R.J.* Endogenous opiates and behavior: 2007 // *Peptides*. 2008. Vol. 29, № 12. P. 2292.
13. *Яхно В.Г., Полевая С.А., Парин С.Б.* Базовая архитектура системы, описывающей нейробиологические механизмы осознания сенсорных сигналов // В кн.: *Когнитивные исследования*. Вып. 4. М.: Изд-во Института психологии РАН, 2010. С. 273.
14. *Голанов Е.В., Калюжный Л.В., Парин С.Б., Судаков К.В.* Способ лечения шокового состояния. Авторское свидетельство СССР № 1138165 от 08.10.84 (Приоритет от 07.05.80).
15. *Голанов Е.В., Фуфачева А.А., Черкович Г.М., Парин С.Б.* Влияние лигандов опиатных рецепторов на эмоциогенные реакции сердечно-сосудистой системы у низших приматов // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1987. Т. 103, № 4. С. 424.

Нижегородский государственный  
университет им. Н.И. Лобачевского

Поступила в редакцию 18.07.2011

## ADAPTIVE CONTROL SIGNALS OF A MISMATCH IN COGNITIVE PROCESSES: THE ROLE OF THE ENDOGENOUS OPIOID SYSTEM

*S.B. Parin, M.A. Chernova, S.A. Polevaya*

In the work we consider the classic cyclic schemes for the construction of cognitive processes. Based on neurobiological data we indicate the need to introduce a special mechanism for adaptive control signals of a mismatch in cognitive processes at the stage preceding the decision point. Endogenous opioid system can be considered one of the major neurochemical candidates for such «breakers». This system provides the suppression of signals about a mismatch between current and target states of the cognitive system.

*Keywords:* Cycles of information processing, prediction, measurement, estimation error, breaking cycles, endogenous opioid system.



*Парин Сергей Борисович* – родился в Перми (1952), окончил биологический факультет Горьковского (Нижегородского) государственного университета им. Н.И. Лобачевского (1979). После окончания ГГУ работает в том же университете, в настоящее время заведует лабораторией когнитивной психофизиологии факультета социальных наук. Защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата биологических наук в Институте физиологии им. А.А. Богомольца АН УССР (Киев, 1986) и доктора биологических наук в МГУ (2011) в области физиологии. Опубликовал более 150 научных статей по физиологии экстремальных состояний, нейробиологии, когнитивной психофизиологии, математическому моделированию когнитивных процессов. Автор оригинальной концепции нейрохимических механизмов экстремальных состояний.

603950 Нижний Новгород, пр. Гагарина, д. 23  
Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского  
E-mail: parins@mail.ru



*Чернова Мария Андреевна* – родилась в Горьком (Нижнем Новгороде) (1986), окончила факультет социальных наук Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского по специальности психология (2010). После окончания ННГУ работает там же лаборантом-исследователем и поступила в заочную аспирантуру ННГУ по психофизиологии (2011). Опубликовала 3 печатные работы в области психофизиологии аддикций.

603950 Нижний Новгород, пр. Гагарина, д. 23  
Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского  
E-mail: risya\_nn@mail.ru

*Авторские сведения Полевой С.А. см. на стр. 64.*