

М.М. Хананашвили

Теория переходного состояния между нормой и патологией

Учреждение Российской академии наук

Государственный научный центр Российской Федерации — Институт медико-биологических проблем РАН,
123007, Москва, Хорошевское шоссе, 76а

В экспериментах на животных (грызуны, хищные, приматы) методом ситуационных условных рефлексов создавалась модель переходного состояния между нормой и патологией, свойственной человеку. Изучались вопросы, недоступные для решения на человеке по причинам технического и этического происхождения. Установлены особенности манифестации переходного состояния, его центральные механизмы и биологическая роль. Обнаружена бифункциональная природа переходного состояния — биологически положительная, защитная и биологически негативная, как состояние непосредственно предшествующее устойчивой патологии. Установлено, что в восходящем эволюционном ряду имеет место возрастание роли и усложнение механизмов биологически положительной составляющей переходного состояния, что объясняется развитой приспособительной деятельностью головного мозга к усложняющейся информационной среде и, в частности, к «информационной триаде» (сочетанию трех факторов — объема информации, фактора времени и уровня мотивации). Обнаружены «бессимптомные» закономерности переходного состояния и показана их роль в развитии патологии. Сформулирована теория переходного состояния как совокупность знаний и гипотез о явлениях, возникающих в организме в ответ на действие патогенного раздражителя. Обосновывается целесообразность классификации переходного состояния как явления, соответствующего по значению состояниям «норма — болезнь — клиническая смерть», т.е. рассматривать его в ранге основных состояний организма.

Ключевые слова: информационная патология, высшая нервная деятельность

М.М. Khananashvili

Theory of transition state between norm and pathology

State Scientific Center of the Russian Federation — Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences,
76-a, Horoshevskoye hwy., Moscow, 123007, Russia

In experiments on animals (rodents, carnivores, primates), using the methodology of situational conditioned reflexes, a model of the transition state between norm and pathology of humans has been created. We studied the problems that are not available to deal with on a person for technical and ethical reasons. Specific features of manifestation of the transition state, its central mechanisms and biological role were discovered. We found out bifunctional nature of the transition state — biologically positive, protective and biologically negative, like the state immediately preceding stable disease. It was established that in the ascending evolutionary series the increase in role and complexity of mechanisms of the positive component of the transition state occur. This fact can be explained by the development of adaptive activity of the brain, responding to the complex informational environment and, in particular, to so called «informational triad» (a combination of three factors — the amount of information, a factor time and level of motivation). We revealed «asymptomatic» phenomena of the transition state and showed its role in the development of pathology. A theory of the transition state was formulated as a summation of knowledge and hypotheses about the phenomena occurring in the body in response to a pathogenic stimulus. We proposed the classification of the transition state as a phenomenon, value of which is corresponding to the rate «norm — illness — clinical death», i.e. considering it in the rank of major states of the organism.

Key words: informational pathology, higher nervous activity

Переходное состояние (ПС) между нормой и патологией — это совокупность психобиологических явлений, возникающих в организме вслед за действием патогенного раздражителя — до появления симптомов устойчивой патологии. «Между» — это значит,

что ПС не ограничивается явлениями переходящими в патологию и завершающимися устойчивой патологией: оно включает и явления защитные, играющие биологически положительную роль, например, повышающие устойчивость организма к патогенным раздражителям; кроме того, оно включает явления, развивающиеся в «обратном» направлении — от патологии к норме, возвращая организм в состояние, в котором оно находилось до действия патогенного раздра-

Для корреспонденции: Хананашвили Михаил Михайлович, акад. РАМН, д-р мед. наук, проф., главн. науч. сотр. отд. «Психофизиология и оптимизация профессиональной деятельности операторов» ГНЦ РФ — ИМБП РАН. E-mail: info@imbp.ru

жителя. Все явления, имеющие место в ПС, характеризуются неустойчивостью (чем ПС и отличается от нормы и патологии) и, как правило, они переходят в качественно и/или количественно новое состояние, что и послужило основанием для обозначения периода между нормой и патологией как «переходное», — тем самым подчеркивая одно из главных отличительных черт этого состояния — его нестабильность. Если не учитывать в качестве основного это свойство ПС, то его можно определить как «промежуточное».

Несмотря на очевидное участие ПС в жизнедеятельности организма — достаточно указать на возможность его использования в целях управления процессами, ведущими к а) повышению устойчивости организма к патогенным раздражителям, б) прекращению или ослаблению действия механизмов, определяющих развитие патологии, в) активного или пассивного устранения или ослабления причины патологии, — оно изучено совершенно недостаточно по сравнению с такими состояниями организма как «норма» и «болезнь».

Одно из обстоятельств, затрудняющих изучение ПС у человека, заключается в том, что больной обращается к врачу после возникновения симптомов болезни, т.е. когда существенная составляющая «периода предболезни» — начало его развития — остается вне наблюдений врача или исследователя. Исключения составляют условия широкой диспансеризации, а также случаи наследственного предрасположения и профессиональные заболевания. Но это, действительно, исключение. Существенно ограничивают возможность изучения ПС у человека причины методического и этического характера. Эти и ряд других ограничений на пути исследования ПС у людей явились достаточным основанием для его изучения на животных, что и было реализовано нами путем моделирования у них ПС методами, близкими к условиям его возникновения у человека. Результаты этих исследований являются фактологической основой высказанных в статье теоретических положений.

Статья, в основном, концептуальная, но отдельным теоретическим положениям предшествует изложение лежащих в их основе наиболее очевидных, ключевых фактов, а также дается краткое описание наиболее важных методических приемов исследования. Более подробно результаты экспериментов представлены в цитируемой в тексте литературе.

Исследование относится к той части науки о мозге, которая известна как физиология и экспериментальная патология высшей нервной деятельности (экспериментальная психопатология). Моделирование ПС и его изучение осуществлено на грызунах, хищных, приматах, т.е. вопрос изучался в сравнительном эволюционном ряду, что позволило обнаружить ряд

закономерностей эволюции ПС, его межвидовые особенности у высших позвоночных. В статье использованы, главным образом, результаты исследований на собаках и, отчасти, на кошках и крысах. Однако, наиболее общие заключения о ПС делаются с учетом наблюдений и на других животных, а также на человеке.

Концептуальной основой моделирования ПС является представление об информационной патологии поведения (ИПП), (синонимы — информационная патология высшей нервной деятельности, информационная болезнь). Оно подробно описано в ряде публикаций [11, 12, 13] и, вкратце, сводится к следующему. ИПП — устойчивые нарушения высших функций головного мозга, а также опосредованные ими нарушения жизнедеятельности других систем организма, возникающие при длительной высшей (психической) нервной деятельности в условиях неблагоприятного сочетания следующих трех факторов:

- 1) информации, подлежащей обработке (включая этап принятия решения);
- 2) фактора времени, отведенного для такой работы мозга;
- 3) уровня мотивации, который и определяет значимость информации и необходимость ее обработки.

Сочетание этих трех факторов («информационная триада» [15—17]) может быть неблагоприятным, во-первых, если необходимо обработать большой объем информации при дефиците времени, отведенного для такой работы мозга и высоком уровне мотивации поведения и, во-вторых, если имеет место дефицит информации в течение длительного времени, а мотивация поведения высокая. И в одном, и в другом случае взаимодействуют три фактора, получивших название *информационная триада*.

Другая составляющая концепции об ИПП касается условий внешней и внутренней среды, сопутствующих неблагоприятному сочетанию факторов информационной триады. Они обозначаются, в отличие от факторов, составляющих информационную триаду («факторы первого порядка»), термином «факторы второго порядка». Речь идет, например, о хронической гиподинамии, свойственной профессиям умственного труда, о невесомости или колебаниях радиации при космических полетах и т.д. [2, 4]. Конечно, термин «факторы второго порядка» не означает их второстепенность. Некоторые из них настолько существенны, что носят экологически значимый характер. Они во многом определяют индивидуальный тип реагирования организма на неблагоприятное сочетание факторов информационной триады.

Используя термины «информационная триада», «объем информации», «фактор времени» и «уровень мотивации» мы придерживаемся следующего их опре-

деления. Под «информационной триадой» понимается комплекс трех факторов, участвующих в формировании условнорефлекторного поведения: информации, времени и мотивации. Их сочетание и обозначается как «информационная триада». При этом, в наших исследованиях, под «информацией» понимается условнорефлекторный раздражитель — определяющий конкретное индивидуально-выработанное поведение, сигнализирующий о необходимости, а число условных раздражителей, применяемых в течение эксперимента, определяет понятие «объем информации»: чем больше число условных раздражителей, используемых в течение одного эксперимента, тем больше объем информации, который животное должно переработать и принять решение. Изменение экспериментатором объема информации — в сторону его увеличения (или уменьшения — условие «хронического дефицита» информации) — при неизменном временном факторе и при высоком уровне мотивации, — является одним из приемов формирования ИПП и, соответственно, ПС — предшествующего ИПП.

Второй фактор информационной триады — «фактор времени» — это время, необходимое для обработки информации (в нашем случае — условнорефлекторных сигналов), приема пищи и возвращения на стартовое место. Этим завершается «временная единица поведения» — один цикл — и начинается отсчет новой «временной единицы» — нового цикла поведения. Напомним, что очередной условный раздражитель подается только при нахождении животного на стартовом месте.

Хроническое (длительное — из опыта в опыт) сокращение времени эксперимента при неизменной информационной нагрузке на высшую нервную деятельность (т.е. информационного фактора) и при высоком уровне мотивации поведения — еще один прием формирования ИПП и, соответственно, периода, предшествующего такой патологии, т.е. ПС.

Третий фактор информационной триады — мотивация, точнее уровень мотивации, создавался чувством голода, который удовлетворялся только при правильном решении задачи — выбором адекватной сигналу кормушки. Как отмечалось, условные рефлексы у собак вырабатывались на основе пищевого подкрепления условных раздражителей. Постоянный контроль за уровнем голода облегчался тем, что животные получали обычный (полный) рацион пищи один раз в сутки, в одно и то же время, что и позволяло регулировать уровень их мотивации.

При выработке оборонительных условных рефлексов мотивация поведения заключалась в избегании животным болевого электрокожного раздражения [5].

И вновь о термине «информационная триада». В многочисленных публикациях, посвященных причинам негативного (патогенного) влияния некоторых со-

временных условий жизнедеятельности человека, указывается на «возросший объем информации», «информационные перегрузки» и т.д. Между тем известно, и это подтверждается нашими исследованиями, мозг может переработать и усвоить огромный объем информации — без каких-либо признаков патологии — если только объем информации оптимально сочетается с фактором времени, отведенного на такую работу мозга, и с уровнем мотивации. Поэтому указание на «рост информации» как причины патологии следует принимать с большими оговорками и непременно учитывать наше представление об информационной триаде.

Прежде чем приступить к изложению результатов исследования, необходимо сделать несколько замечаний общего и методологического характера. «Общего», в данном случае, значит — замечаний, имеющих отношение не только к теме настоящего сообщения.

Принцип выбора методик исследований и последовательности их использования

Так, исследования ПС носили мультидисциплинарный характер, что, прежде всего, значит решение отдельных задач методами, имеющими отношение к разным уровням организации исследуемого явления и, часто, к разным научным дисциплинам. Конечно, такой подход не является новым. Он в полной мере соответствует глобальному принципу «системности», т.е. учитывает системный характер организации адаптивных функций (Н. Винер, Н.А. Бернштейн, П.К. Анохин и другие). Новое в наших исследованиях заключается в том, что была создана возможность одновременной (симультанной) регистрации функций разных органов (и систем) на разных уровнях их структурно-функциональной организации, что во многом способствовало выявлению механизмов, специфических для ПС.

Вопрос о последовательности решения отдельных задач, т.е. о логике постановки эксперимента, также требует рассмотрения. Начиная со второй половины XX века, аналитический подход к изучению головного мозга и его высших функций занял доминирующее положение, что сопровождалось существенным ослаблением интереса к интегральным явлениям и, соответственно, к подходам. Образно говоря, изучение одной клетки (нейрона коры), при условнорефлекторной реакции, относилось к «актуальным» и «прогрессивным», даже если результаты исследования не давали какой-либо информации о роли клетки в организации целостного поведения. В то же время, результаты изучения целостных реакций относились к «второстепенным», а сам подход, к «несовременным». Вслед, была допущена еще одна ошибка — исследования «на уровне клетки» были отнесены к «фундаментальным», в отличие от исследований на интегральном уровне, например, методом условных рефлексов. Сложилась си-

туация почти патовая: нейробиология на аналитическом пути исследования мозга (его функций) накопила огромное количество отдельных наблюдений, биологическое значение которых остается неидентифицированным, а это значит и неустраиваемым. Речь, конечно, не идет об аналитическом подходе, как принципе исследования, — без него знания о мозге оставались бы на уровне «черного ящика» или «стимул-реакции». Речь идет о том, чтобы вопрос целесообразности использования отдельных методик аналитического подхода рассматривался с учетом их пользы в изучении жизнедеятельности организма.

К сказанному следует добавить, что «фундаментальность» не определяется ни методиками исследования, ни, соответственно, уровнем организации изучаемого явления: результаты, установленные тонко-аналитическими методами, являются такими же «фундаментальными», как и результаты, установленные интегральными методами, если только и те и другие соответствуют требованиям, предъявляемым к фундаменту той или иной области знаний и как концептуально, так и методически могут способствовать их дальнейшему развитию.

С учетом всего сказанного и была построена логика нашего эксперимента. Так, первоначально была создана экспериментальная модель ПС на уровне целостной поведенческой деятельности организма методом условных рефлексов и идентифицированы имеющие место между нормой и патологией поведенческие реакции — определено их биологическое значение. Затем, на пути решения последующей задачи — изучения механизмов переходного состояния — были осуществлены исследования на разных уровнях его организации — нервных центров, клеточном, субклеточном, нейрохимическом. В этой последовательности и излагаются, вкратце, результаты наших исследований.

И еще, один — «вечный» в экспериментальной медицине, вопрос об адекватности модели, т.е. вопрос о сопоставимости результатов изучения животных с особенностями болезни человека. Особую остроту вопрос приобретает при моделировании патологии психических функций в виду наличия только у человека второй (речевой) сигнальной системы, что, конечно, ограничивает возможность моделирования психических функций на животных, но, тем не менее, метод условных рефлексов в определенных границах адекватен этой цели, в виду двойственной — физиологической и, одновременно, психической — природы явления условного рефлекса (Павлов).

Что касается информационной триады, как причины возникновения ИПП животного и информационной болезни человека, то их сопоставимость как по части этиологии, так и манифестации не должны вызывать сомнения.

Вопрос о возможных границах использования животных для изучения высшей нервной деятельности человека подробно рассматривался нами в других публикациях [3], где указывается и на его методологические аспекты.

Среди существующих методик изучения высшей нервной деятельности животных, в том числе вопросов ее патологии (и, соответственно, переходного состояния), предпочтение было отдано методу ситуационных условных рефлексов П.С. Купалова [6] — позволяющему изучать сложные формы поведения в условиях эксперимента, максимально приближенных к естественным, сохраняя, тем самым, и этологическую адекватность условий эксперимента.

Исследования на поведенческом уровне

Ниже приводится пример формирования ПС на поведенческом уровне исследования.

После выработки у собак двигательного-пищевых условных рефлексов в ответ на включение условного сигнала животное подбегает к одной из трех кормушек, расположенных на полу экспериментального помещения (5х6 м), из которой получает кусок мяса. Каждый условный раздражитель «связан» с одной из кормушек, и подкрепление производится только в том случае, если животное адекватно решает задачу, т.е. подбегает к кормушке, соответствующей сигнальному значению раздражителя. Обычно после поедания мяса животное немедленно возвращается на стартовое место, так как следующий условный раздражитель включается только при пребывании собаки на этом месте. Животное совершает условнорефлекторную реакцию немедленно, так как оно голодное, т.е. мотивация адекватного поведения высокая.

Иная картина наблюдается после нарушения оптимального соотношения факторов информационной триады, что достигалось, например, уменьшением времени эксперимента путем сокращения интервалов между сигналами. При этом не изменяется как высокий уровень мотивации, так и объем информационной нагрузки (животному предъявляется то же число условных раздражителей и той же сложности). В результате животное вынуждено осуществлять аналитико-синтетическую деятельность в том же объеме, но в условиях сокращенных отрезков времени. Уже после нескольких предъявлений сигнальных раздражителей в новых условиях наблюдается следующее изменение поведения: при включении сигнала животное сразу подбегает к соответствующей кормушке, быстро поедает пищу, но медленнее возвращается на стартовое место и, чем больше дефицит времени, отведенного на решение всей задачи, тем более увеличивается время возвращения животного на стартовое место. Таким поведением оно само увеличивает ин-

тервал между условными сигналами, а значит, и время всего эксперимента, т.е. устраняет «дефицит времени», чем приводит к оптимальному для себя соотношению параметров факторов информационной триады. Такое поведение способствует значительному увеличению периода между нормой и патологией, т.е. переходного состояния, а в ряде случаев, способствует и предотвращению развития патологии. Перед нами пример саморегуляции поведения — одно из проявлений биологически положительной составляющей ПС. С них — биологически положительных изменений в поведении, начинаются отклонения от исходного поведения («нормы»).

Основные поведенческие проявления, характеризующие биологически положительную составляющую ПС (в ответ на возникновение неблагоприятного сочетания факторов информационной триады):

- экзальтация ориентировочно-исследовательской реакции;
- повышение двигательной активности;
- увеличение самим животным межсигнального интервала — времени его возвращения на стартовое место;
- «игнорирование» части условных сигналов, хотя при этом животное в течении эксперимента получает меньше пищи, но такая форма саморегуляции увеличивает латентный период возникновения патологических симптомов;
- при рандомизированном (случайном) применении положительных и тормозных отрицательных условных раздражителей животное само «переключается» на стереотипное реагирование, т.е. подбегает к кормушке без учета сигнального значения раздражителя, например, совершает реакцию через раз;
- может наблюдаться возникновение кратковременного сна во время эксперимента: животное ложится на пол, засыпает в течение нескольких минут, после чего вскакивает и продолжает безошибочно реагировать на условные раздражители;
- груминг и кратковременное навязчивое почесывание кожных покровов;
- увеличение актов уринации;
- неспецифические изменения со стороны вегетативной системы — ЭКГ, артериального давления;
- со стороны ЭЭГ — превалирование спектра β -активности.

Все эти симптомы могут иметь место и при хроническом нарушении взаимодействия факторов информационной триады вследствие увеличения объема информации при неизменном временном факторе и высоком уровне мотивации поведения, а также вследствие изменения уровня мотивации при неизменных факторах времени и объема информации.

Все описанные симптомы биологически положительной составляющей ПС возникают начиная с пер-

вых же изменений в соотношении факторов информационной триады и, далее, с различным латентным периодом, который может продолжаться несколько экспериментальных дней. Если же они не возникают вообще или представлены в ослабленной форме, т.е. слабо выражены, или, возникнув, быстро ослабевают и исчезают, у животных появляются симптомы биологически негативной составляющей ПС, которые быстро фиксируются в долговременной памяти в виде устойчивых нарушений в поведении, т.е. патологии.

Итак, длительное (хроническое) пребывание животного в условиях неблагоприятного сочетания факторов информационной триады ведет к возникновению устойчивых патологических симптомов — состояния, которое мы и обозначаем как «информационную патологию поведения». Но, возникновению ИПП предшествуют такие изменения в поведении, которые препятствуют развитию патологии. Эти изменения в поведении и обозначаются нами как биологически положительная составляющая переходного состояния. Продолжительность их доминирования в переходном состоянии различна у разных особей и, в среднем, продолжается до трех недель. Некоторые из описанных поведенческих реакций, в ответ на патогенный раздражитель, долгое время понимались как «ранние симптомы патологии» и, соответственно, изучались и «создавались» методы их устранения (лечения), что, как это вытекает из наших наблюдений, не является обоснованным.

На определенном этапе развития биологически положительной составляющей переходного состояния возникают симптомы, которые относятся нами к периоду доминирования биологически негативной составляющей этого состояния и которое непосредственно предшествует возникновению стойких симптомов (синдрома) ИПП.

Биологически отрицательная составляющая переходного состояния

Согласно развиваемому представлению, в ответ на патогенный раздражитель, почти одновременно, возникают и развиваются две системы — биологически положительная и биологически отрицательная. Последняя имеет более высокий порог возникновения, поэтому начало ее формирования отстает от начала формирования биологической положительной составляющей. Кроме того, в начале переходного периода, биологически положительная система доминирует, но, в условиях продолжающегося действия патогенного фактора, усиливается отрицательная составляющая переходного состояния, что проявляется в возникновении, наряду с существующими, признаков, характерных для отрицательной составляющей ПС.

Основные поведенческие проявления, характеризующие биологически отрицательную составляющую переходного состояния:

- появление отдельных симптомов нарушений высшей нервной деятельности: отдельные ошибочные движения к кормушкам, не соответствующие сигнальному значению раздражителя;
- случаи «саморазвития» (аутокинез) негативных поведенческих и прочих проявлений жизнедеятельности, после устранения патогенного раздражителя;
- возрастающая экзальтация ориентировочно-исследовательской реакции, при ослаблении внимания к источникам условных раздражений;
- избегание стартового места;
- существенное увеличение межсигнальных двигательных реакций;
- продолжительное навязчивое почесывание кожных покровов;
- увеличение актов уринации и появление актов дефекации во время эксперимента;
- вспышки агрессивности, в том числе, направленные на источник условного раздражения — на «заменитель» безусловного;
- частые вспышки тахикардии;
- кратковременный подъем артериального давления во время эксперимента;
- непродолжительные изменения межсистемных отношений — появление отдельных признаков шизокинеза или синокинеза [16].

Все изменения в поведении, характеризующие биологически отрицательную составляющую ПС, не являются стабильными, они появляются в течение одного эксперимента и могут исчезнуть в течение того же эксперимента, но все это не является доминирующей характеристикой поведения: животное, в основном, проявляет адаптивное поведение, правильно реагирует на большинство сигналов. Вместе с тем, постепенно ослабевают и даже исчезают признаки поведения, обозначенные нами как показатели биологически положительной составляющей ПС. Наиболее типичным для биологически отрицательной составляющей является появление отдельных показателей нарушений высшей нервной деятельности и случаи их саморазвития — после устранения патогенного раздражителя. Говоря о «достаточно очерченных границах переходного состояния» мы отдаем себе отчет в том, что его корни, его истоки надо искать в другом основном состоянии — в норме, так же как некоторые признаки отрицательной составляющей переходного состояния продолжают в состоянии патологии. Целая гамма проявлений ПС была установлена и на крысах, кошках, приматах. О них будет сказано ниже, в разделе «эволюционные аспекты теории переходного состояния». Тем не менее, уже сейчас можно утверждать, что ПС играет безу-

словно важную роль в цикле всех основных состояний организма высших позвоночных, прежде всего, в протекании звена норма — болезнь, что стало достаточным основанием для поиска его механизмов — важно-го этапа на пути управления ПС.

Локомоторная самостимуляция головного мозга

Наблюдения, оказавшие существенное влияние на развиваемое представление о роли переходного состояния и его механизмах, были сделаны методом «локомоторной самостимуляции головного мозга» [18]. Суть его заключается в следующем.

Собаке в разные образования головного мозга вживляются раздражающие электроды, через которые пропускается электрический ток. При этом включение тока производится самим животным во время его перемещения по полу, разделенного на девять участков (по 1 м² каждый), 3 из которых «нейтральны», а 6 телеметрически связаны с определенной раздражающим электродом, т.е. с определенной мозговой структурой: как только животное становилось на один из таких участков пола, включалась стимуляция «соответствующего» ему (участку) образования мозга. Возможность выбора структуры мозга сочеталась с описанным выше процессом формирования ИПП — т.е. всего периода от начала действия патогенного раздражителя до возникновения патологии, включая, разумеется, и ПС.

Установлено, что уже на первом этапе развития ПС животное прекращает «бесприцельное» перемещение по экспериментальной комнате и длительно (в течение многих минут) задерживается на участке, связанном с прозрачной перегородкой (septum), тем самым осуществляя ее стимуляцию (самостимуляцию). Такое раздражение этой структуры задерживает во времени развитие негативной составляющей ПС и, соответственно, препятствует формированию ИПП. Аналогичный эффект, хотя и менее выраженный, наблюдается при самостимуляции латерального гипоталамуса или медиального отдела миндалины. Очевидно, что прозрачная перегородка, латеральный гипоталамус и медиальная часть миндалины составляют систему или часть лимбической системы, имеющей отношение к регуляции защитной функции головного мозга — повышающей его устойчивость к патогенному фактору. Такое представление о ПС подтверждается тем, что по мере продолжения действия патогенного раздражителя и возникновения ИПП животное «предпочитает» стимуляцию других структур, перемещается на другие квадраты экспериментального помещения и длительно задерживается на них, тем самым стимулирует другую систему головного мозга, имеющую отношение к механизму устойчивой патологии.

Обнаружение дифференцированных мишеней самостимуляции в цикле норма — переходное состояние — патология стало важным аргументом в пользу представления о существовании разных механизмов регуляции отдельных звеньев этого цикла.

Ультроструктурные исследования коры больших полушарий

На разных этапах цикла норма — переходное состояние — патология у собак осуществлялась прижизненная телеметрическая экстирпация небольших участков ($0,1 \text{ см}^2$) коры больших полушарий [13] и их ультроструктурное исследование. ПС и ИПП формировались вышеописанным методом ситуационных условных рефлексов [6]. Ультроструктурные исследования проведены сотрудниками лаборатории электронной микроскопии Ленинградского НИИЭМ АМН [8]. Результаты, представляющие интерес для настоящей статьи, сводятся к тому, что при глубокой ИПП имеют место деструктивные изменения в нейронах коры теменной области, а также в нейроглии. Кроме того, нарушения отмечены в синаптическом аппарате, т.е. в проводниковой межклеточной организации (подробно см. 8, 13). Эти изменения начинаются уже на этапе биологически отрицательной составляющей ПС, но, в отличие от изменений при ИПП, наблюдается большое количество лизосом, что, по существующим представлениям, указывает на активацию защитных механизмов в мозге на уровне ультроструктурной его организации. Эти изменения отсутствуют в норме и биологически положительной составляющей ПС. Подробно эти результаты обсуждаются в ряде публикаций [13, 14], здесь, однако, подчеркнем очевидное различие в структурно-функциональной организации коры на разных этапах всего цикла «норма — ПС — патология» и, особенно, на изменения, характерные для биологически негативной составляющей ПС, что, конечно, указывает на особенности механизмов формирования этого состояния.

Фармакологический подход к изучению природы переходного состояния

Представление о разной структурно-функциональной организации отдельных звеньев цикла «норма — ПС — патология» нашло подтверждение и в исследовании чувствительности этих звеньев к фармакологическим веществам. Это было обнаружено оригинальным методом, получившим название «самопримем лекарства» [18]. Его оригинальность заключается в предоставлении самому животному возможности выбора и приема раствора лекарственного вещества в течение всех фаз цикла: норма — ПС — болезнь. С этой целью животное (крыса) постоянно содержится в клетке (боксе) с смонтированными в одну из

ее стен тремя пипетками, две из которых содержат хорошо известные по своему действию фармакологические вещества (конкретно, например, амиридин и имипрамин) [19, 20]. Через третью — подается физиологический раствор (контроль). Каждая пипетка соединяется с резервуаром, заполняющимся раствором в одно и то же время суток. Снижение его уровня в резервуаре указывает на количество принятой жидкости в течение суток. Прием какой-либо другой жидкости исключается (питание по своему содержанию стабильное и неизменное). Один раз в сутки, в одно и то же время, животное переносится в экспериментальное помещение, где изучается ПС и ИПП по поведенческим показателям, после чего животное возвращается в бокс.

Основные результаты этих наблюдений сводятся к следующему. До начала действия патогенного раздражителя, т.е. в норме, животное предпочитает принимать физиологический раствор и, изредка, делает глоток из других пипеток. Так, 90% принимаемой жидкости в течение суток составляет физиологический раствор. Такое предпочтение приема физиологического раствора сохраняется и в начальном периоде ПС, однако, животное чаще подходит к другим пипеткам. Но, по мере продолжения действия условий неблагоприятного сочетания факторов информационной триады, — на этапе появления признаков негативной составляющей ПС, животное меняет выбор предпочитаемой пипетки, т.е. принимает теперь жидкость с содержанием амиридина, а при глубокой ИПП предпочитает принимать жидкость, содержащую имипрамин — дифференцированное профилактическое и лечебное действие которых при экспериментальных неврозах известно [5,14].

Главный вывод этих исследований, с учетом задач настоящей статьи, заключается в том, что животное, на разных этапах цикла норма — ПС — патология, проявляет дифференцированное отношение к лекарственным веществам, что указывает на неоднородную нейрофармакологическую чувствительность разных звеньев этого цикла, а значит и на их разную структурно-функциональную организацию.

Нейрохимические исследования головного мозга

Изложенные факты обусловили постановку задачи прямого изучения нейрохимических изменений в головном мозге, имеющих место при ПС, что, в логической цепи предпринятого научного поиска, понимается как следующее звено на пути достижения заключительной цели — разработки новых принципов и методов управления ПС фармакологическими веществами.

Опыты ставились на белых лабораторных крысах. Патология поведения и, следовательно, модель ПС формировалась по оригинальной модификации метода оборонительного условного рефлекса [5]. На основа-

нии поведенческих показателей выделялись состояния нормы, переходного состояния, патологии. На разных этапах нормы, ПС и ИПП производилась эвтаназия животных и головной мозг подвергался биохимическим исследованиям с соблюдением всех правил, обработки материала и его исследования [10]. Результаты сопоставлялись с результатами изучения поведения животных в норме и при ИПП. Исследовались неокортекс (проекционная зрительная и ассоциативная — теменная области), лимбическая структура мозга — перегородка, латеральный гипоталамус, дорсальный гиппокамп. Установлено, что период, совпадающий с доминированием биологически положительной составляющей и началом проявления негативной составляющей ПС, характеризуется нарастающим уменьшением числа дофаминергических рецепторов в некоторых лимбических структурах мозга. Эти изменения были выражены особенно ярко в септуме, что дало основание для предположения о существовании саморегуляционного механизма на уровне нейрохимической организации головного мозга и особой роли в этой системе перегородки мозга. Напомним, что опытами по электрической самостимуляции мозга была установлена необходимость в дополнительной активации (самим животным) именно септума, что, очевидно, компенсирует дефицит дофаминергических рецепторов уже на этапе, предшествующем устойчивой патологии [10]. Это наблюдение может рассматриваться как прямое доказательство существования специфических для переходного состояния механизмов регуляции поведения на нейрохимическом уровне его организации.

Эволюционные аспекты представления о переходном состоянии между нормой и патологией

Установлено, что у всех животных под влиянием патогенных раздражителей психогенной природы (информационной триады) возникает ИПП, которому предшествует ПС между нормой и патологией. У разных видов животных ПС имеет разную продолжительность и неоднотипную манифестацию. Так, у крыс ПС гораздо короче, чем у хищных и приматов. Далее, в восходящем эволюционном ряду манифестация ПС «обогащается» новыми симптомами. Существуют и четкие межвидовые различия, которые подробно описаны нами в других публикациях [13, 15]. Исследования ПС в эволюционном ряду позволило выявить следующую закономерность. От низших к высшим имеет место возрастание биологической роли ПС как важнейшего защитного механизма в цикле «норма — болезнь». Высокая степень развития ПС определяет и меру возрастания устойчивости нервной системы к патогенным раздражителям. В высшей степени интересно, что эта закономерность распространяется и на стоящие ниже в эволюционном ряду организмы. Так, А.И. Карамян, Д.А. Би-

рюков, В.В. Фанарджян, изучавшие экспериментальные невроты у рыб и птиц, обнаружили, что у них, например, латентный период возникновения патологии чрезвычайно короток и что патология у них возникает на малейшее осложнение психогенной среды, например, у рыб увеличение системы сигналов даже на один условный раздражитель, вызывает нарушение всего условнорефлекторного поведения. Авторы не анализируют факты с позиции развиваемого нами представления о ПС, но опубликованные ими наблюдения дают основание для вывода о том, что у рыб и птиц ПС развито слабее, чем у грызунов и, тем более, у хищных. Это, с нашей точки зрения, и является причиной низкого порога возникновения у них ИПП.

Сопоставляя результаты наших исследований переходного состояния у грызунов, хищных и приматов, и учитывая описанные выше наблюдения на рыбах и птицах, нельзя не заметить закономерное увеличение латентного периода патологии в восходящем эволюционном ряду, что проявляется в продолжительности и в выраженности симптомов, определяемых нами как проявление переходного состояния между нормой и патологией. Обнаружение этой закономерности дает основание для ряда существенных заключений общепсихологического характера среди которых отметим следующее. В восходящем эволюционном ряду происходит возрастание биологического значения переходного состояния — его роли в жизнедеятельности организма, что, конкретно, отражается в прогрессивном развитии механизмов, повышающих их устойчивость к ИПП, т.е. к патологии психогенной природы.

Одновременно с исследованиями на животных были осуществлены наблюдения на людях путем:

а) создания биотехнических систем, позволяющих определить уровень протекания психических функций в разных условиях неблагоприятного сочетания факторов информационной триады [9];

б) наблюдений за студентами в предсессионный и сессионный периоды.

Разумеется, во всех случаях соблюдался принцип «не навреди». Обсуждение результатов исследований на человеке не является задачей настоящей статьи, но они учтены при формулировании теоретических обобщений о природе ПС; важно, что они подтверждают главные выводы, сделанные на животных. Здесь важно подчеркнуть, что, с учетом всей совокупности наблюдений, были созданы практические рекомендации по регулированию психофизиологического состояния человека (студентов) при возникновении затруднений высшей нервной деятельности в условиях неблагоприятного сочетания факторов информационной триады. Методические особенности исследований на человеке, результаты этих наблюдений и сведения о практических рекомендациях изложены в ряде сообщений [11, 16].

Выше были изложены примеры некоторых основополагающих наблюдений, составивших фактологическую основу теории переходного состояния. Остановимся на главных положениях этой теории.

Учитывая биологически важную роль переходного состояния, его достаточно очерченные границы, характерные для него проявления и свойственные ему механизмы, отличающие его от других основных состояний, прежде всего от нормы и патологии, считаем необходимым отнести его к основным состояниям организма и рассматривать его в ранге норма — переходное состояние — болезнь и, далее, — клиническая смерть, завершающаяся биологической смертью.

Переходное состояние между нормой и патологией несет две биологически разные функции: биологически положительную и биологически отрицательную. В этом смысле можно считать, что переходное состояние — явление бифункциональное. Предполагается, что на патогенный раздражитель в организме формируются две системы, прежде всего, биологически положительная, которая обеспечивает повышение сопротивляемости организма к патогенному фактору, иначе говоря, повышает устойчивость организма к дальнейшему действию патогенного раздражителя, а также формирует действие, направленное на устранение или ослабление самого раздражителя. Далее, под влиянием патогенного раздражителя возникает другая — биологически отрицательная система. Ее развитие в определенных условиях завершается формированием патологического синдрома (у человека — патологического состояния с очерченной нозологией).

Говоря о двух разных составляющих переходного состояния — положительной и отрицательной, — необходимо иметь в виду следующее. Биологически положительная система имеет более низкий порог возникновения, чем биологически отрицательная, поэтому, «отставание» во времени формирования отрицательной системы часто понимается как переход положительной составляющей в отрицательную. На самом деле, такого «перехода» биологической составляющей в негативную не существует. Биологически положительная система, возникнув, сохраняется все время действия патогенного фактора (хотя в ослабленной форме); она имеет место и в период болезни и, даже, в период клинической смерти.

В то же время, биологически отрицательная составляющая переходного состояния действительно переходит (при отсутствии факторов, мешающих такому развитию) в новое устойчивое патологическое состояние, приобретая это новое качество с момента фиксации патологических следов в долгосрочной памяти. Конечно, это вовсе не значит, что биологически положительная и отрицательная системы не взаимосвязаны. В здоровом организме все явления взаимосвязаны — это и опреде-

ляет его «целостность». Тем более в нашем случае взаимодействие двух систем происходит постоянно, но оно носит антагонистический характер (что тоже есть взаимодействие, хотя, очевидно, в этом случае говорить об их «взаимосодействии» не приходится).

Положение о переходном состоянии, как явлении бифункциональном, имеет важное практическое значение: речь идет, например, о существовании не одной «мишени» для воздействия (и, соответственно, для регуляции всего цикла жизнедеятельности), а двух. Если принять во внимание сказанное, как основу поиска новых путей регуляции всего цикла, то, очевидно, что не только в переходном состоянии, но и при болезни, и даже в состоянии клинической смерти организма, существует возможность лечения болезни не только путем подавления патологической системы, но и, одновременно, путем усиления биологически положительной составляющей. Практическое значение этого вывода не должно вызывать сомнения.

Биологически положительная и биологически отрицательная составляющие ПС развиваются с разной интенсивностью. Биологически положительная составляющая доминирует на первом его этапе. Она имеет характерную манифестацию, отражающую защитную, саморегуляционную деятельность головного мозга и свойственные ей механизмы (структурно-функциональную организацию). По мере усиления биологически отрицательной составляющей имеет место ослабление симптомов положительной составляющей, но, как говорилось, она не исчезает и не переходит в другое состояние.

Требуют критического пересмотра существующие представления о «ранних симптомах патологии» как и вывод, делаемый на этом основании, — о лечении этих «ранних симптомов патологии» (к тому же, «чем раньше, тем лучше»). Ранние изменения в поведении и в разных системах организма в ответ на патогенный раздражитель прежде всего отражают не патологическую, а в высшей степени важную, адаптивную деятельность головного мозга, которую следует не подавлять (лечить), а усиливать (поддерживать). Это положение имеет существенное практическое значение. С учетом изложенного требует пересмотра и распространенное в медицине словосочетание «латентный период болезни», завершающийся, согласно существующему представлению, первыми очевидными (т.е. видимыми) изменениями в жизнедеятельности организма в ответ на патогенный раздражитель. На самом деле такие изменения являются или могут быть не патологическими, а защитными и, следовательно, «бессимптомный» период, начинающийся вслед за действием патогенного раздражителя, является, прежде всего, периодом формирования защитных механизмов организма, а затем и латентным периодом болезни.

Биологически положительная составляющая переходного состояния существенно влияет на развитие всего цикла жизнедеятельности. Ее защитное биологическое значение особенно четко проявляется при сравнении результатов действия хронического неблагоприятного сочетания информационной триады с острым и очень сильным действием патогенного раздражителя, когда имеет место быстрое развитие патологии, т.е. когда ограничено во времени развитие положительной составляющей переходного состояния и ИПП развивается быстро.

Переходное состояние между нормой и патологией свойственно всем высшим животным. В восходящем эволюционном ряду его роль — прежде всего его биологически положительной составляющей — возрастает. Оно крайне слабо развито у низших, что определяет низкий порог возникновения у них информационной патологии.

Наряду с видоспецифическими особенностями проявления переходного состояния имеет место существование и индивидуальных различий как по спектру манифестации, так и по интенсивности проявления отдельных показателей переходного состояния у животных одного вида. Эти внутривидовые индивидуальные особенности в проявлении переходного состояния дают основание для постановки вопроса о существовании разных типов нервной системы, различаемых по показателю свойств ПС, т.е. для рассмотрения индивидуальных проявлений переходного состояния как отражения свойств разных типов нервной системы.

Таковы основные положения развиваемого представления о переходном состоянии между нормой и патологией.

В заключение необходимо отметить, что изложенные в статье теоретические представления основываются на результатах изучения высшей (психической) нервной деятельности, а это ставит вопрос об их значении для других форм проявления жизнедеятельности организма. Ответ на него требует соответствующих исследований, но, в любом случае, необходимо считаться с тем, что переходное (промежуточное) состояние между нормой и патологией — явление общебиологическое, а это позволяет надеяться, что содержание статьи окажется полезным и для других разделов медицинской науки и практики.

Список литературы

1. *Берташвили И.С.* Память позвоночных животных, ее характеристика и происхождение. — М.: Наука, 1974. — 275 с.
2. *Баевский Р.М., Казначеев В.П.* Диагноз донозологический. — М.: БМЭ, 1978. — Т. 7. — С. 253—255.
3. *Вахов В.П.* Уточнение понятий психической адаптации и дезадаптации в условиях регулярной активной

психопрофилактики // Российский психиатрический журнал. — 1997. — №1. — С. 32—35.

4. *Григорьев А.И., Баевский Р.М.* Концепция здоровья и космическая медицина. — М.: Слово, 2007. — 207 с.

5. *Доманидзе Т.Р., Хананашвили М.М.* Фармакологический эффект имипрамина на разных стадиях развития нейрогенного стресса у крыс // Известия Академии наук Грузии, сер. Биол. А. — 2006. — Т. 32, №5. — С. 975—978.

6. *Купалов П.С., Воеводина О.Н., Хананашвили М.М.* и др. Ситуационные условные рефлексы. — Л.: Медицина, 1964.

7. *Литвицкий П.Ф.* Экстремальные и терминальные состояния // Вопросы современной психиатрии. — 2010. — Т. 9, №3. — С. 74—80.

8. *Манина А.А.* Ультраструктурные основы деятельности мозга. — Л.: Медицина, 1976. — 184 с.

9. *Мещеряков В.А., Хананашвили М.М.* Исследование восприятия и переработки информации человеком-оператором с помощью малой ЭЦВМ // Вопросы психологии. — 1979. — №5. — С. 135—138

10. *Никурадзе В.О., Чанишвили М.Ш., Доманидзе Т.Р., Хананашвили М.М.* Компенсаторные и патологические перестройки рецепторных систем мозга крыс в условиях адаптации и экспериментальной информационной патологии поведения // Вестник Российской академии медицинских наук. — М., 1992. — С. 35—39.

11. *Сомунджян А.А.* Некоторые вопросы диагностики, лечения и профилактики информационной патологии высшей нервной деятельности, возникающие в условиях гиподинамии (методические рекомендации). — Тбилисский ГИДУВ. — Тбилиси, 1982. — С. 9.

12. *Хананашвили М.М.* Информационные неврозы. — Л.: Медицина, 1978. — 135 с.

13. *Хананашвили М.М.* Патология высшей нервной деятельности. — М.: Медицина, 1983. — 274 с.

14. *Хананашвили М.М.* Учение И.П. Павлова о высшей нервной деятельности и фундаментальная психофармакология // Труды Всероссийского конгресса «Человек и лекарство». — М., 1998. — С. 41—54.

15. *Хананашвили М.М.* Психогенный стресс // Вестник Российской академии медицинских наук. — 1998. — №8. — С. 13—16.

16. *Хананашвили М.М.* Биологически положительный и отрицательный психогенный информационный стресс: Руководство для врачей и биологов. — М.: Медицина, 2002. — С. 275—306.

17. *Хананашвили М.М.* Проблема переходного состояния // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2007. — №2. — С. 2—6.

18. *Хананашвили М.М., Петров Е.С.* Методика локомоторной самостимуляции мозга // Журнал высшей нервной деятельности. — 1974. — №2. — С. 876—878.

19. *Хананашвили М.М., Орджоникидзе Ц.А., Голоберидзе М.В.* Регуляция форм психогенного стресса фармакологическими веществами ноотропной группы (амиридин, букридол). — М.: Труды Института медико-биологических проблем. — 2006. — С. 300—301.

20. *Цинцадзе Д.В., Карели Э.К., Хананашвили М.М.* Влияние амиридина на нарушение поведения, вызванное стрессом // Известия Академии наук Грузии. — 2000. — Т. 161, №3. — С. 512—514.

Поступила 12.11.2011