Главный редактор
Калуев А.В.
к.б.н., PhD,
Национальный институт психического здоровья, Бетесда, США

Заместители главного редактора
Бурикov А.А.
д.б.н. проф., зав. каф. общей биологии, Ростовский государственный педагогический университет, Ростов-на-Дону
Сидоров П.И.
д.м.н. проф. академик РАМН, ректор Северного государственного медицинского университета, Архангельск

Ответственный секретарь
Зиневич Н.А.
Вашингтон, США

Редакторы секций

Биологическая аддиктология
Соловьев А.Г.
д.м.н. проф., зав. каф. наркологии и токсикологии, проректор Северного государственного медицинского университета, Архангельск

Молекулярная нейробиология
Пастухов Ю.Ф.
д.б.н. проф., зав. лаб. института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.Сеченова РАН, Санкт-Петербург

Нейроиммунофизиология
Клименко В.М.
д.м.н. проф., зав. физиологическим отделом им. И.П. Павлова, Институт экспериментальной медицины РАМН, Санкт-Петербург

Нейрофармакология
Шабанов П.Д.
д.м.н. проф., зав. каф. фармакологии Военно-медицинской академии, Санкт-Петербург

Нейрофизиология
Фингелькурц Ан.А., Фингелькурц Ал.А.
к.б.н., рук. Центра научных технологий по изучению мозга и психики, Эспу, Финляндия

Нейроэтология, нейрохимия и нейрогенетика поведения
Калуев А.В.
к.б.н., PhD, Национальный институт здоровья, Национальный институт психического здоровья, Бетесда, США

Проблемы сомнологии
Ковальзон В.М.
д.б.н. проф., в.н.с., Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова РАН, Москва

Клиническая и биологическая психиатрия
Сыропятов О.Г.
д.м.н. проф., президент Российского общества биопсихиатрии, директор Исследовательского центра консультативной психиатрии и психотерапии, Киев, Украина

Сенсорные системы
Макарчук Н.Е.
д.б.н. проф., директор НИИ физиологии им. П. Богача, зав. каф. физиологии человека и животных Киевского Национального Университета, Киев, Украина

Теоретическая нейробиология и нейрокибернетика
Вербицкий Е.В.
к.б.н., зав. лаб., НИИ нейрокибернетики им. А.Б. Когана РГУ, Ростов-на-Дону

Эволюционная нейробиология
Соллертинская Т.Н.
д.б.н. проф., в.н.с., Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.Сеченова РАН, Санкт-Петербург

Эпилептология
Чепурнов С.А.
д.б.н. проф., биологический факультет, МГУ, Москва
Кириленко Я.В.
Dr. Med., психиатрическая клиника Бремена, Германия

Клиническая неврология
Грачев Ю.В.
д.м.н., в.н.с., НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва

История нейронаук
Голиков Ю.П.
к.б.н., рук. музея истории ИЭМ, Институт экспериментальной медицины РАМН, Санкт-Петербург

Нейронауки

Международный научно-практический журнал

6(8)—2006

Содержание номера

От редактора 3

Клиническая неврология

Быковская Е.Ю., Жуковский Ю.Г.
Ускорение умственного развития детей с ДЦП под воздействием онтогенетической гимнастики и фиксационного массажа 4

Нейрофизиология

Альбертин С.В.
Влияние повреждения хвостатого ядра на формирование условнорефлекторных ответов при различных режимах подкрепления 8

Нейрогенетика

Минасян А.
Мозговая кальцификация и кальциферол 14

Нейрогенетика, биологическая психиатрия

Калуев А.В.
Нейрогенетика и нейробиология памяти и тревожности 19

Дискуссия

Леонтьев В.О.
Сознание и разум (Сообщение II) 29

История науки

Агаджанян Н.А.
Ганс Селье: об уникальной фотографии из нашего архива 32

Нуца Н.А.
К 85-летию со дня рождения и 50-летию со дня смерти К.К. Монтгомери (1921—1956) 34

Научная хроника

Конференция, посвященная 10-летию отдела поведенческих и социальных наук НИЗ 38

8-я ежегодная конференция Международного общества по нейрогенетике поведения (IBANGS) 39

Конференции

Календарь конференций 40

10-я Международная конференция по нейронаукам и биологической психиатрии "Стресс и поведение" 44

Информация

Российское нейробиологическое общество (РНО) 46

Российское общество биопсихиатрии (РОБП) 46

Правила оформления статей в журнал "Нейронауки" 47

Editorial Board

Editor-in-Chief

Allan V. Kalueff
PhD, National Institute of Mental Health, Bethesda (USA)

Co-Editors

Aleksei A. Burikov
Prof., PhD, DSci,
Rostov State University (Russia)

Pavel I. Sidorov
Acad. Prof., PhD, MD,
Northern State Medical University (Russia)

Secretary

Natalia A. Zinevych
Washington (USA)

Section Editors

Biological Addictology
Andrey G. Solovyov
Prof., PhD, MD,
Northern State Medical University (Russia)

Molecular Neurobiology
Yuriy F. Pastuhov
Prof., PhD, DSci, Institute of Evolutionary
Physiology and Biochemistry (Russia)

Neuroimmunophysiology
Viktor M. Klimenko
Prof., PhD, MD, Institute of Experimental Medicine
(Russia)

Neuropsychopharmacology
Petr D. Shabanov
Prof., PhD, MD, Military Medical Academy (Russia)

Neurophysiology
Andrei A. Fingelkurts
Aleksander A. Fingelkurts
PhD, PhD, Brain and Mind Technologies
Research Center (Finland)

Behavioural Neuroscience,
Neurogenetics and Neurochemistry
Allan V. Kalueff
PhD, National Institute of Health,
National Institute of Mental Health, Bethesda (USA)

Somnology
Vladimir M. Kovalzon
Prof., PhD, DSci, Institute of Ecology
and Evolution (Russia)

Clinical and Biological Psychiatry
Oleg G. Syropiatov
Prof., PhD, MD, Psychiatry and
Psychotherapy Research Center (Ukraine)

Sensory Systems
Nikolai E. Makarchuk
Prof., PhD, DSci, Kiev National University (Ukraine)

Theoretical Neuroscience
and Neurocybernetics
Evgeniy V. Verbitskyy
PhD, Neurocybernetics Research Institute (Russia)

Evolutionary Neuroscience
Tatyana N. Sollertinskaya
Prof., PhD, DSci, Institute of Evolutionary Physiology
and Biochemistry (Russia)

Epileptology
Sergey A. Chepurnov
Prof., PhD, DSci, Biology faculty,
Moscow State University (Russia)
Yana V. Kyrylenko
MD, Psychiatry Clinic Bremen (Germany)

Clinical Neurology
Yuriy V. Grachev
PhD, MD, Institute of General Pathology
and Pathophysiology (Russia)

History of Neuroscience
Yuriy P. Golikov
PhD, Museum of IEM History,
Institute of Experimental Medicine (Russia)

The Russian Journal of Neuroscience

Official Journal of The Russian Neuroscience Society
and The Russian Society for Biopsychiatry

6(8)—2006

Content

From the Editor 3

Clinical Neurology

Bykovskaya E.Y., Zhukovskii Y.G.
Acceleration of intellectual development in children with cerebral palsy following therapy by ontogenetic gymnastics and of massage with fixing 4

Neurophysiology

Albertin S.V.
Caudatectomy affects the acquisition of conditioned reflexes under different reward schedules 8

Neurogenetics

Minasyan A.
Brain calcification and calciferol 14

Neurogenetics, Biological psychiatry

Kalueff A.V.
Neurogenetics and neurobiology of memory and anxiety 19

Discussion

Leontiev V.O.
Consciousness and reason (Communication II) 29

History of Neurosciences

Agajanyan N.A.
Hans Selye — a unique photo phom our archives 32

Nutsa N.A.
To 85th anniversary of Kay K. Montgomery (1921—1956) 34

Scientific calendar

10 years to the NIH Office of Behavioural and Social Sciences Research . . . 38
8th Conference of IBANGS — International Behavioural and Neural Genetics Society 39

Conferences

10th Jubilee Multidisciplinary International Conference of Neuroscience and Biological Psychiatry «Stress and Behavior» 40
Calendar of events 44

Information

The Russian Neuroscience Society (RNS). 46
The Russian Society for BioPsychiatry (RSBP) 46
Guidelines for Authors 47

От редактора

Активно обсуждаемая в обществе реформа отечественной науки, безусловно, затрагивает и интересы нейробиологов страны. Нет никаких сомнений в том, что реформа в российской науке давно назрела. Тем не менее, прошедшие по всей стране массовые акции протеста ученых против сокращений в системе РАН вызывают глубокое беспокойство. В выступлениях наших многих коллег — авторитетных, заслуженных ученых — звучат разочарование и растерянность. Широкой научной общественности в очередной раз не были разъяснены намечающиеся преобразования, их причины и предполагаемые сроки.

Все это происходит на фоне еще одной достаточно тревожной тенденции. Страна, давшая миру крупнейших нейробиологов и психиатров, в настоящее время по-прежнему занимает второстепенные, если не последние позиции по числу публикаций в международной научной печати. Является ли российская нейронаука конкурентоспособной, каковой она традиционно была? В каком направлении и как следует реформировать отечественную науку? Редакция журнала "Нейронауки" приглашает коллег к самой активной дискуссии по данным вопросам на страницах нашего издания.

Необходимо также проинформировать читателей о еще одной важной проблеме. Недавно по инициативе РОБП и РНО были предложены меры по реформированию деятельности международных научных нейробиологических организаций. В мае 2006 г. в секретариат ИБРО — Международной организации по исследованию мозга — были направлены предложения по оптимизации работы ряда ее комитетов. В частности, полагается целесообразным изменить практику, когда один и тот же представитель на протяжении ряда лет бессменно заседает в нескольких комитетах ИБРО. Также в свете ряда последних событий необходимым представляется введение запрета действующим членам комитетов по грантам ИБРО и других международных нейронаучных обществ на получение каких-либо грантов, распределяемых этими комитетами. Кроме того, необходим более жесткий контроль за возможными конфликтами интересов в данной области со стороны научной общественности из разных стран.

Безусловно, поддержание строгих этических норм учеными, в том числе и российскими нейробиологами, будет способствовать дальнейшей демократизации международных научных институтов. Немаловажно и другое — следование этим стандартам в повседневной научной и общественной деятельности в России может быть одним из направлений, в которых можно и нужно реформировать отечественную науку.

А.В. Калуев

*Ускорение умственного развития детей с ДЦП под воздействием онтогенетической гимнастики и фиксационного массажа**

БЫКОВСКАЯ Е.Ю., ЖУКОВСКИЙ Ю.Г.

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия

Проведенное исследование показало, что онтогенетическая гимнастика и фиксационный массаж позволяют значительно повысить эффективность физической терапии детского церебрального паралича (ДЦП). Они превосходят стандартную физическую терапию по своей результативности в ускорении умственного развития, и позволяют сформировать ребенку с ДЦП большее количество умственных умений, причем за более короткий срок и при более сложных условиях (в более позднем возрасте и при более тяжелом начальном диагнозе ДЦП). Данные терапевтические методы намного сокращают сроки формирования у ребенка важных умственных умений: различать подобные предметы по величине, узнавать предмет на фотографии, различать предлоги, помогать взрослым и др., т.е. существенно повышают уровень умственных способностей ребенка с ДЦП, развитие его восприятия и познавательной активности.

***Ключевые слова**: церебральный паралич, онтогенетическая гимнастика, фиксационный массаж, познавательная активность*

Введение

Формирование полезных нервных связей в мозге ребенка осуществляется вследствие стимулирования мозга в первые годы жизни, и приводит к развитию мозга. Для того, чтобы у ребенка формировались и подкреплялись такие связи, необходимо представлять ему в младенчестве богатый спектр сенсорных ощущений [1]. Стимуляция одной зоны мозга ребенка приводит к увеличению возбудимости смежных областей-анализаторов, функционально задействованных в осуществлении какой-либо сложной позиционирующей реакции. Если такая связь оказывается полезной, то она закрепляется и может неоднократно использоваться ребенком в его жизнедеятельности. Благодаря развитию мозга происходит формирование личности ребенка как социального, эмоционального, интеллектуального индивида [1].

Детский церебральный паралич (ДЦП) представляет собой серьезное заболевание ЦНС, сопровождающееся двигательными дисфункциями церебрального происхождения и часто выраженными нарушениями умственного развития и когнитивных функций [7]. Для преодоления отставания умственного развития детей с ДЦП обычно проводят оздоровительные занятия стандартной физической терапией [7]. В настоящей работе было показано, что умственное развитие детей с ДЦП значительно ускоряется в результате проведения с ними занятий онтогенетической гимнастикой и фиксационного массажа.

Онтогенетическая гимнастика [2] и фиксационный массаж [3] были разработаны нами недавно. В ней используется такая последовательность физических упражнений, которая повторяет обычную онтогенетическую последовательность развития двигательной активности ребенка, выработанную исторически в ходе эволюционного развития человека. У детей с ДЦП такая последовательность развития двигательной активности нарушена. Многие звенья этой последовательности или вообще не проявляются, или проявляются в недостаточной степени. Например, некоторые дети с ДЦП неспособны осознанно поворачивать голову в сторону из положения «лежа на спине», тогда как без этих поворотов они практически не способны приобрести умение переворачиваться со спины на живот. В таких случаях необходимо специально — с помощью принудительной гимнастики — обучить ребенка отсутствующим у него базовым движениям, начиная от самых простых и переходя ко все более сложным, в полном соответствии с той последовательностью развития движений, которая выработана исторически в ходе эволюционного развития человека.

Главной отличительной чертой фиксационного массажа [3] является то, что при его проведении фиксируются все части тела ребенка, кроме тех частей (или той части), которые подвергаются в данный момент массажу или послемассажной гимнастике. Как показало настоящее исследование, онтогенетическая гимнастика в сочетании с фиксационным массажем значительно превосходят по своей эффективности в развитии умственных способностей детей с ДЦП стандартные способы физической терапии.

Материалы и методы

Оценку умственного развития детей с ДЦП проводили по одному из основных параметров «восприятие и познавательная активность» (*PCA — parameter of cognitive activity*). При этом учитывали, что в норме умственные способности детей активно развиваются в период с 2 мес. и до 4 лет. Поэтому для исследования выбрали две группы детей с ДЦП в возрасте до 3 лет, по 6 чел. в каждой группе.

В первой, основной группе №1, в качестве оздоровительных мероприятий применяли онтогенетическую гимнастику [2] и фиксационный массаж [3]. Во второй, контрольной группе №2, вместо онтогенетической гимнастики и фиксационного массажа, в качестве оздоровительных мероприятий применяли стандартную физическую

* Разработанные способы онтогенетической гимнастики и фиксационного массажа были удостоены золотой медали на Международной выставке «Архимед-2004» в области медицины и прикладной физиологии, специального диплома Роспатента, и патента РФ (RU №2260417) [4].

терапию [7]. В каждой группе (основной и контрольной) обследование детей с ДЦП проводили дважды: первый раз — до проведения курса оздоровительных мероприятий (начальное обследование), и второй раз — после проведения курса (конечное обследование).

В каждую группу были подобраны по 6 детей с ДЦП с тяжелой и средней степенью тяжести заболевания, ранее не подвергавшиеся хирургическому лечению. При этом подбор детей был сделан так, что степень тяжести заболевания у детей из основной группы №1 была выше, чем у детей из контрольной группы №2, а средний начальный возраст детей больше.

В основной группе №1 возраст детей при первом, начальном их обследовании находился в диапазоне от 7 до 29 мес., а средний начальный возраст составлял 18,6 мес. При втором, конечном обследовании (которое провели в среднем через 3,3 мес.), когда ребенок овладел навыками самостоятельной ходьбы, средний статистический возраст составлял 21,9 мес.

В контрольной группе №2 возраст детей при первом, начальном их обследовании находился в диапазоне от 12 до 25 мес., а средний начальный возраст составлял 17,8 мес. При втором, конечном обследовании (которое провели в среднем через 13,8 мес.) средний возраст составлял 31,6 мес.

Чтобы достичь наиболее хороших результатов в контрольной группе №2, курс оздоровительных мероприятий в этой группе проводили более длительное время (13,8 мес.), чем в основной группе №1, где применяли онтогенетическую гимнастику и фиксационный массаж (3,3 мес.).

Определение уровня умственного развития ребенка проводили в следующей последовательности. Вначале отвечали на стандартные вопросы анкеты, соответствующие определяемому параметру развития ребенка. Затем результаты анкетирования (анкетного обследования) обрабатывали по компьютерной программе «Лонгитюд» [5], чтобы вычислить величину определяемого параметра. В нашей работе определяемым был параметр развития умственных способностей, т.е. восприятия и познавательной активности **РСА**. При вычислениях в компьютерной программе учитывался возраст ребенка и значимость каждого пункта заполняемой анкеты.

Независимо от определяемых параметров (восприятие и познавательная активность, общая моторная активность, тонкая моторная активность, зрительно-моторная координация, активная речь и др.), в программе «Лонгитюд» нормативными их величинами являются следующие:

- ниже -0,65 — большое отставание от нормального развития;
- от -0,65 до -0,30 включительно — небольшое отставание;
- от -0,30 до +0,41 включительно — нормальное развитие;
- выше 0,41 — опережение нормального развития.

Указанную процедуру анкетирования проводили для каждого из 6 (или более) обследуемых детей, как в основной, так и в контрольной группе. Для каждого ребенка сравнивали величины параметра, измеренные при начальном и конечном обследовании ($\mathbf{P_s}$ и $\mathbf{P_f}$ соответственно), и вычисляли разность $\mathbf{DP} = \mathbf{P_f} - \mathbf{P_s}$, характеризующую эффективность проведенного курса оздоровительных процедур. Затем в каждой группе все 6 (или более) вычисленных величин $\Delta\mathbf{P}$ обрабатывали статистически [6] для определения средней величины $\Delta\mathbf{P}$ и ее стандартного отклонения. Если средняя величина $\Delta\mathbf{P}$ была больше нуля, делали заключение о наличии лечебного эффекта проведенного курса оздоровительных процедур. По величине стандартного отклонения определяли доверительный интервал средней величины $\Delta\mathbf{P}$, по которому делали заключение о достоверности различия величины $\Delta\mathbf{P}$ от величины сравнения (или от нуля, или от аналогичной величины в другой обследуемой группе детей).

Эффективность курса оздоровительных процедур оценивали по средней величине $\Delta\mathbf{P}$. Чем больше возрастает средняя величина параметра при оздоровительных процедурах, тем они эффективнее. Если же величина параметра не изменяется или возрастает незначительно, то оздоровительные процедуры можно считать неэффективными для развития идентифицируемой способности ребенка. А в тех случаях, где величина параметра уменьшается (отрицательная динамика величины параметра) при проведении курса оздоровительных процедур, их можно признать бесполезными для развития идентифицируемой способности ребенка. Например, очень часто обычный массаж (без фиксации тела и конечностей ребенка) вреден для тех детей, которые склонны к развитию и проявлению патологических динкинезий. В этих случаях массаж не улучшает, а ухудшает общую моторику ребенка с ДЦП.

Сравнение динамики величины параметра ($\Delta\mathbf{P}$) в основной и в контрольной группах позволяет оценить, какая из двух оздоровительных процедур более эффективна. Краткая характеристика двух детей, выбранных для примеров анкетирования, представлена в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика обследованных детей

Ребенок из основной группы №1, где проводилась онтогенетическая гимнастика и фиксационный массаж	Ребенок из контрольной группы №2, где проводилась стандартная физическая терапия
Пол: мужской	Пол: мужской
Диагноз: спастическая диплегия, гипекинезы верхних и нижних конечностей	Диагноз: спастический тетрапарез, без эпилепсии
Возраст на момент первого обследования: 1 год 3 мес.	Возраст на момент первого обследования: 1 год 2 мес.
Возраст на момент второго обследования: 2 года 2 мес.	Возраст на момент второго обследования: 3 года 3 мес.
Длительность занятий: 11 мес.	Длительность занятий: 2 года 1 мес.

Результаты и их обсуждение

Два примера анкетного обследования: ДЦП-ребенка из основной группы №1 (где проводились онтогенетическая гимнастика и фиксационный массаж), и ДЦП-ребенка из контрольной группы №2 (где проводилась стандартная физическая терапия), выполненных для компьютерного расчета величин параметра «восприятие и познавательная активность» **РСА**, представлены в табл. 2. В каждом примере, как указывалось выше, обследование проводили дважды: перед проведением курса оздоровительных мероприятий (начальное) и после проведения курса (конечное).

Таблица 2

Пример результатов анкетного обследования двух детей для расчета величины параметра «восприятие и познавательная активность» РСА (представлена лишь часть из 15 вопросов анкеты)

Описание (название) умения	Наличие умения у ребенка			
	Основная группа №1		Контрольная группа №2	
	НО	КО	НО	КО
Различает по величине, с разницей в 3 см или более, три предмета, одинаковой формы и одинакового цвета	Нет	Да	Нет	Нет
На картинках правильно показывает знакомые предметы, героев знакомых сказок	Нет	Да	Нет	Нет
Узнает близких людей на фотографии	Нет	Да	Нет	Да
Различает предметы по форме: кубики, мячики, кирпичики и др.	Нет	Да	Нет	Да
Ребенок помнит не менее 10 мин., куда спрятали от него игрушку	Нет	Нет	Нет	Нет
Помогает по дому, выполняя простые задания	Нет	Да	Нет	Нет
Понимает смысл некоторых предлогов: на, под, в, из, около	Нет	Да	Нет	Нет
Примечание. НО — начальное обследование, КО — конечное обследование				

Таблица 3

Вычисленные величины параметра умственного развития РСА ("восприятие и познавательная активность") у детей с ДЦП в основной группе №1 (где применялась онтогенетическая гимнастика и фиксационный массаж) и в контрольной группе №2 (где применялась стандартная физическая терапия). В каждой группе обследовано по 6 детей с ДЦП

Группа детей	Параметр РСА	Величина параметра развития						Среднее	Лечебный эффект
		1	2	3	4	5	6		
№1	Ps	+0,13	-0,72	-0,31	+0,27	-0,15	+0,2	-0,096	Высокий
	Pf	+0,30	-0,30	-0,06	+0,62	-0,01	+0,38	+0,155	
	ΔP	+0,17	+0,42	+0,25	+0,35	+0,14	+0,18	+0,25±0,11	
№2	Ps	-0,60	-0,66	-0,42	-0,05	-0,47	+0,12	-0,35	Низкий
	Pf	-0,53	-0,68	-0,50	-0,10	-0,54	+0,45	-0,32	
	ΔP	+0,07	-0,02	-0,08	-0,05	-0,07	+0,33	+0,03±0,16	

Анкетирование показало, что из 15 обследованных умений у детей с ДЦП из основной группы №1 изначально присутствовало лишь одно, а 14 умений отсутствовали. После проведения курса онтогенетической гимнастики и фиксационного массажа, из 14 отсутствующих умений сформировались 13, и лишь одно умение не проявилось, находясь на начальной стадии формирования. У ДЦП-ребенка из контрольной группы №2 изначально присутствовало также лишь 1 умение, а 14 умений отсутствовали. После проведения курса стандартной физической терапии, из 14 отсутствующих умений сформировались 9, а 5 умений не проявились. При этом оказались несформированными наиболее сложные умения: умение различать подобные предметы по величине, узнавать предмет на фотографии, различать предлоги, помогать взрослым и др. Степень важности умения учитывается при компьютерных расчетах показателя уровня развития ДЦП-ребенка.

Результаты анкетирования (анкетного обследования), частично представленные в табл. 2, обработали по компьютерной программе известной экспертной системы индивидуального сопровождения "Лонгитюд" [5], чтобы вычислить исходную и конечную величины определяемого параметра развития для первого (-0,72 и -0,30) и второго (-0,47 и -0,54) ДЦП-ребенка. Аналогичным способом определили величины определяемого параметра для всех детей с ДЦП в каждой из групп: основной и контрольной, по 6 детей в каждой группе. Вычисленные величины параметра умственного развития РСА представлены в табл. 3.

По данным табл. 3, в основной группе №1 среднее значение параметра развития «восприятия и познавательной активности» **РСА** при первом, начальном обследовании составило: -0,096. Из сравнения этой величины с нормативными величинами параметра развития (см. выше) следует, что обследованные ДЦП-дети основной группы перед проведением курса онтогенетической гимнастики и фиксационного массажа в среднем не имели отставания по этому параметру. После проведения курса онтогенетической гимнастики и фиксационного массажа показатель **РСА** каждого из 6-ти детей с ДЦП этой группы улучшился (см. табл. 3), и при конечном обследовании среднее значение параметра развития РСА достигло величины +0,155, соответствующей (согласно нормативным показателям) уровню нормального развития ребенка.

Величины параметра уровня параметра развития «восприятия и познавательной активности», рассчитанные при начальном и конечном обследованиях детей с ДЦП в основной группе №1 (-0,096 и +0,155 соответственно) различаются на величину $\Delta\mathbf{P} = +0,25\pm0,11$. Это свидетельствует о том, что фиксационный массаж намного улучшил средний уровень показателя **РСА** у детей с ДЦП в основной группе №1. Нижняя граница доверительного интервала величины $\Delta\mathbf{P}$, равная +0,14 (+0,25 — 0,11 = +0,14), превышает нулевой уровень, что свидетельствует о достоверности проявления лечебного эффекта примененного курса онтогенетической гимнастики и фиксационного массажа.

В контрольной группе №2 среднее значение параметра развития «восприятия и познавательной активности» **РСА** при первом, начальном обследовании составило: -0,35. Из сравнения этой величины с нормативными (см. выше) величинами показателя **РСА** следует, что обследованные ДЦП-дети контрольной группы №2 перед проведением курса стандартной физической терапии, хотя и превосходили по общему состоянию своего здоровья детей группы №1, но в среднем имели отставание в развитии умственной активности. После проведения курса стандартной физической терапии величина показателя **РСА** у детей с ДЦП этой группы в среднем лишь слегка повысилась, и при конечном обследовании средняя величина **РСА** составила -0,32. При этом из 6 детей контрольной группы №2 при индивидуальной оценке величина показателя **РСА** у двух детей повысилась, а у четырех — понизилась (см. табл. 3).

Величины параметра уровня параметра развития «восприятия и познавательной активности», рассчитанные при начальном и конечном обследованиях детей с ДЦП в контрольной группе №2 (-0,35 и -0,32 соответственно) различаются на величину $\Delta\mathbf{P} = +0{,}03 \pm 0{,}16$. Это свидетельствует о том, что курс стандартной физической терапии лишь слегка улучшил показатель **РСА** у детей с ДЦП в контрольной группе №2. Нижняя граница доверительного интервала величины $\Delta\mathbf{P}$, равная -0,13 (+0,03 — 0,16 = -0,13), не превышает нулевой уровень, что свидетельствует о недостаточной достоверности проявлений лечебного эффекта примененного курса стандартной физиотерапии, зафиксированных у двух детей контрольной группы №2.

В результате применения онтогенетической гимнастики и фиксационного массажа все шестеро детей с ДЦП основной группы №1 (при среднем начальном возрасте 18,6 мес.) за 3,3 мес. улучшили показатель своего умственного развития («восприятие и познавательную активность») в среднем на +0,25.

В контрольной группе №2, где проводилась стандартная физическая терапия, все шестеро детей с ДЦП (при среднем начальном возрасте 17,8 мес.) за более длительный срок, равный 13,8 мес., не улучшили существенно в среднем показатель своего умственного развития («восприятие и познавательную активность»), он хотя и вырос, но незначительно, лишь на величину 0,03.

Заключение

Проведенное исследование показало, что онтогенетическая гимнастика с фиксационным массажем позволяют значительно повысить эффективность физической терапии детского церебрального паралича. Они превосходят стандартную физическую терапию по своей результативности в развитии умственного развития и позволяют ДЦП-ребенку сформировать большее количество умственных умений, причем за более короткий срок и при более сложных условиях: при более высоком возрасте детей с ДЦП и при более тяжелом начальном диагнозе ДЦП. Они намного сокращают сроки формирования у ребенка важных умственных умений: различать подобные предметы по величине, узнавать предмет на фотографии, различать предлоги, помогать взрослым и др., т.е. существенно повышают уровень умственных способностей ДЦП-ребенка и величину параметра развития восприятия и познавательной активности **РСА.**

Список литературы

1. Акредоло Л., Гудвин С. 68 Игр для развития мозга, в которые дети играют с наслаждением / Пер. с англ. Бакушева Е.А. — Мн.: ООО «Попури», 2004. — 240 с.

2. Быковская Е.Ю., Жуковский Ю.Г. Онтогенетическая гимнастика при детском церебральном параличе. — Орел: A.V., 2005. — 144 с.

3. Быковская Е.Ю., Жуковский Ю.Г. Фиксационный массаж при детском церебральном параличе. — Орел: A.V., 2005. — 76 с.

4. Быковская Е.Ю., Жуковский Ю.Г. Патент RU №2260417 от 20.09.2005 г. (Бюл. №26). МПК-7 A 61 H 1/00 на изобретение «Способ лечения детского церебрального паралича».

5. Иванова А.Е, Мирошников С.А. Методические материалы к экспертной системе индивидуального сопровождения «Лонгитюд». — СПб.: Изд-во С-ПбГУ, 2001. — 44 с.

6. Кассандрова О.Н., Лебедев В.В. Обработка результатов наблюдений. — М.: Наука, 1970. — 104 с.

7. Козлова Д.В., Козлов С.А., Семененко Л.А. Основы реабилитации. — Ростов-на-Дону: Феникс, 2003. — 480 с.

Acceleration of intellectual development in children with cerebral palsy following therapy by ontogenetic gymnastics and of massage with fixing

BYKOVSKAYA E.Y., ZHUKOVSKII Y.G.

I.M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry RAS, St.-Petersburg, Russia

Formation of early movement skills is particularly essential for the brain development and plasticity in children with cerebral palsy. The results of this study show that ontogenetic gymnastics and massage with fixing are effective means for acceleration of intellectual development and cognitive functions in children with cerebral palsy.

***Key words**: cerebral palsy, ontogenetic gymnastics, massage with fixing, cognitive activity*

Влияние повреждения хвостатого ядра на формирование условнорефлекторных ответов при различных режимах подкрепления

АЛЬБЕРТИН С.В.

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

В опытах на интактных и каудатэктомированных кошках исследовали влияние режима подкрепления на выработку оборонительных условнорефлекторных реакций на мономодальные условные сигналы с неизбегаемым болевым подкреплением. Показано, что каудатэктомия нарушает способность подопытных кошек к формированию количественного соответствия ожидаемых и реальных болевых подкреплений, распределенных в случайном порядке в тестируемом ряду сигнальных раздражителей. Нарушение способности к прогнозированию вероятности подкрепления сопровождалось переходом каудатэктомированных животных к тактике жесткого стереотипного реагирования в соответствии с ранее усвоенной частотой подкрепления. Электрофизиологический анализ тестируемых корковых вызванных ответов свидетельствует о том, что хвостатое ядро может участвовать не только в оценке вероятности болевого подкрепления, но и в формировании мотивационно-эмоциональных компонентов оборонительного ответа, включая развитие адаптивной анальгетической реакции на предъявляемые болевые раздражители.

***Ключевые слова**: хвостатое ядро, корковые вызванные ответы, режим подкрепления, кошки*

Введение

В ряде исследований последних лет [5, 13, 21] высказано предположение о том, что неостриатум, наряду с ассоциативными отделами неокортекса, принимает участие в организации сложных форм приспособительного поведения в вероятностно-организованной среде. В экспериментах, проведенных на каудатэктомированных крысах и обезьянах [13], обнаружен дефицит при осуществлении подопытными животными тактики "максимизации" пищедобывательного поведения, оцениваемой по способности к выбору наиболее часто подкрепляемой кормушки. Стойкие нарушения условнорефлекторной деятельности отмечены у каудатэктомированных кошек и собак при реагировании на предъявление подкрепляемых и неподкрепляемых условных раздражителей в случайном порядке [8, 20]. В опытах на обезьянах [15] показаны закономерные изменения внеклеточной активности хвостатого ядра при осуществлении отсроченного альтернативного выбора сторон подкрепления, меняющихся по случайному закону. Вместе с тем, следует отметить, что исследование процессов вероятностного прогнозирования в условиях дискриминации подкрепляемых и неподкрепляемых раздражителей дает возможность лишь косвенно оценить роль ядер неостриатума в формировании тактики вероятностного соответствия прогнозируемого и реального подкрепления, так как в этих условиях подопытные животные могут правильно реагировать не только опираясь на частоту подкрепляемых сигналов, но и путем срочной идентификации предъявляемого условного раздражителя. Как показано нами ранее [20, 30], подобная тактика реагирования может стать ведущей в условиях инструментального поведения у кошек, тестируемых на равновероятное, случайное предъявление дискриминируемых подкрепляемых раздражителей.

В этой связи задача настоящей работы состояла в электрофизиологическом исследовании роли хвостатого ядра в процессах вероятностного обучения животных в условиях отсутствия возможности дискриминации подкрепляемых раздражителей.

Материалы и методы

Опыты проводились на хронически оперированных кошках с вживленными корковыми электродами. Во время опыта животные мягко фиксировались в станке с помощью атравматического головодержателя, минимизирующего негативные реакции подопытных животных при их иммобилизации [1, 2]. У подопытных животных, в соответствии с ранее разработанной моделью короткоотставленных условных рефлексов [9, 23], вырабатывались оборонительные реакции на мономодальные условные сигналы с неизбегаемым слабым болевым подкреплением. Формирование пассивных оборонительных реакций осуществлялось путем сочетания вспышки света с коротко-отставленным (500 мс) электрокожным раздражением задней лапы.

Параметры электрокожного раздражения подбирались для каждого животного индивидуально и не вызывали у подопытных животных появления негативных поведенческих реакций (шипение, пилоэрекция, голосовые реакции, уринация, попытки освободиться от фиксации). Двигательным показателем выработанного оборонительного рефлекса было появление легкой флексии раздражаемой лапы на изолированное предъявление условного раздражителя. Электрографическим показателем выработанной условнорефлекторной связи являлось синхронное появление на месте пропущенного болевого подкрепления ($\pm$50 мс) двух корковых реакций: следового условного ответа в зрительной области коры и позитивно-негативного потенциала в соматосенсорной области неокортекса. Амплитуда этих колебаний должна была превышать фоновую активность не менее чем на 25—30 мкВ.

В зависимости от вероятности и порядка сочетания условного и безусловного раздражителей тестировались следующие режимы подкрепления: 1 — частичное подкрепление (33; 50; 66%), подаваемые в стереотипном порядке; 2 — частичное подкрепление (33; 66%), предъявляемое в случайном порядке. Эксперименты состояли из следующих процедур: угашение ориентировочного ответа на вспышки света, обучение (сочетание условных и безуслов-

ных раздражителей в заданном режиме подкрепления), тестирование (изолированное предъявление вспышек света через 3—5 мин после окончания сочетаний). Регистрация и анализ вызванной биоэлектрической активности мозга осуществляли с помощью автоматизированного устройства [3, 4], позволяющего оперативно изменять текущие воздействия при регистрации и маркировании потенциалов и минимизировать влияние артефактов при вводе данных в компьютер. Корковые вызванные ответы (ВО) регистрировали монополярно, индифферентный электрод крепился в кости лобного синуса черепа животных.

Вызванные ответы подвергали машинному усреднению. Последовательная запись одиночных корковых ВО осуществлялась с помощью магнитофона и фоторегистратора. Каудатэктомия осуществляли электролитическим путем (I=3 ma, T=20 с) по атласу Джаспера и Аймон-Марсана[1]. При оценке достоверности различий амплитуд усредненных вызванных ответов использовались параметрические и непараметрические критерии (Стьюдента и Вилкоксона-Манна-Уитни). Локализация повреждения хвостатого ядра верифицировалась гистологически на срезах, окрашенных крезил-виолетом, и соответствовала дорсальным отделам хвостатого ядра (рис. 1).

Результаты исследований.

Результаты первой серии опытов показали, что подопытные животные после каудатэктомии, в целом, сохраняли способность к стереотипному воспроизведению условнорефлекторных показателей ответа в соответствии с частотой (33; 50, 66%) тестируемого болевого подкрепления (рис. 1А,В). Вместе с тем, время, требуемое для выработки у каудатэктомированных животных безошибочного реагирования (95—100% правильных ответов) на ритмически подкрепляемые вспышки света, увеличилось, в среднем, в 1,5—2 раза, по сравнению с интактными животными. При этом формирование стереотипа с 50%-ным болевым подкреплением требовало большего числа сочетаний, чем выработка стереотипа с 33 и 66%-ным подкреплением (рис. 1А). У интактных животных амплитуда первичного комплекса (P1/N1) вызванного ответа в стереотипе зависела от частоты (33, 50, 66) подкрепляемых раздражителей (рис. 1Б). При изменении числа ритмически подкрепляемых раздражителей в стереотипе у каудатэктомированных кошек, по сравнению с контролем, напротив, отмечалось достоверное ($P<0,05$) снижение амплитудных различий первичных позитивной и негативной волн (P1/N1) вызванного ответа зрительной коры на сигнальные вспышки света (рис. 1Б).

Во второй серии опытов подопытных животных, предварительно обученных безошибочному реагированию на правильное чередование подкрепляемых раздражителей (с вероятностью 33 или 66%), переводили на режим частичного подкрепления, подаваемого в нестереотипном, случайном порядке. Частоту подкрепления при тестировании соответственно повышали или снижали по сравнению с исходной, используемой для выработки стереотипного реагирования. Упроченная условная связь у интактных животных после перехода на новый режим подкрепления характеризовалась соответствием прогнозируемой и реальной вероятности подкрепления (25—39% корковых условнорефлекторных ответов при P=0,33 и 56—77% ответов при P=0,66).

Время, необходимое для достижения интактными животными критерия вероятностного соответствия, составляло в среднем 200—250 сочетаний условного сигнала с болевым подкреплением (рис. 2А). После стабилизации условнорефлекторной деятельности, у интактных животных в вызванных ответах зрительной коры на сигнальную вспышку света отмечалось наличие дополнительной поздней позитивной волны с латентным периодом 220—280 мс, амплитуда которой находилась в обратной зависимости от значения вероятности подкрепления (рис. 2Б). Операция каудатэктомии приводила к резкому нарушению процесса формирования адекватного реагирования при переводе животных на новый режим подкрепления. Несмотря на трехкратное увеличение числа сочетаемых раздражителей, критерий вероятностного соответствия тестируемой частоты подкрепления не достигал требуемых значений. Отсутствие у каудатэктомированных животных способности в прогнозированию вероятности болевого подкрепления сопровождалось переходом к стереотипным формам реагирования в соответствии с усвоенной ранее вероятностью подкрепления (рис. 2А). У всех каудатэктомированных животных в вызванных ответах на сигнальные вспышки света отмечалась редукция дополнительной поздней позитивной волны.

После завершения вышеуказанных экспериментов на подопытных животных, обученных реагированию на случайную равновероятную последовательность подкрепляемых вспышек света, была проведена третья серия опытов по угашению выработанных условных реакций путем продолжительного изолированного предъявления вспышек света. Процесс угашения у интактных животных сопровождался последовательным снижением амплитуды корковых компонентов условнорефлекторного ответа, регистрируемого на сигнальные вспышки света (рис. 3Б,В).

При этом следовой ответ зрительной коры снижался ниже детектируемого уровня (25 мкВ) в среднем через 115—125, а позитивно-негативный потенциал соматосенсорной коры — через 170—180 изолированных предъявлений вспышек света. Вышеуказанный процесс сопровождался также градуальным уменьшением амплитуды первичного комплекса (P1/N1) ответа зрительной коры на сигнальные вспышки света, величина которого достигала 50% своего первоначального значения к моменту полного угашения условнорефлекторных компонентов коркового ответа (рис. 3В). Следует отметить, что у интактных животных с угашением условнорефлекторных корковых ответов, как правило, исчезали флексорные реакции раздражаемой конечности. В отличие от интактных животных, процесс угашения после каудатэктомии выявил две группы подопытных кошек, различающихся по характеру реагирования на случайную равновероятную последовательность подкрепляемых вспышек света. У животных первой группы (2 кошки) условнорефлекторные корковые ответы воспроизводились в соответствии с ранее усвоенной стереотипной последовательностью подкрепления раздражителей, у животных второй группы (4 кошки) условные корковые ответы регистрировались на все тестируемые вспышки света (рис. 3А). У каудатэктомированных животных обеих групп не наблюдалось электрографических признаков угашения условных корковых ответов, несмотря на 2-кратное увеличение (по сравнению с контролем) числа сочетаемых раздражителей (рис. 3Б). У каудатэктомированных животных при этом сохранялись флексорные реакции на изолированное применение условнорефлекторных раздражителей.

[1] Jasper H.H., Ajmone-Marsan C. A stereotaxic atlas of the diencephalon of the cat. — Nat. Res. Council Canada. — Ottawa, 1954.

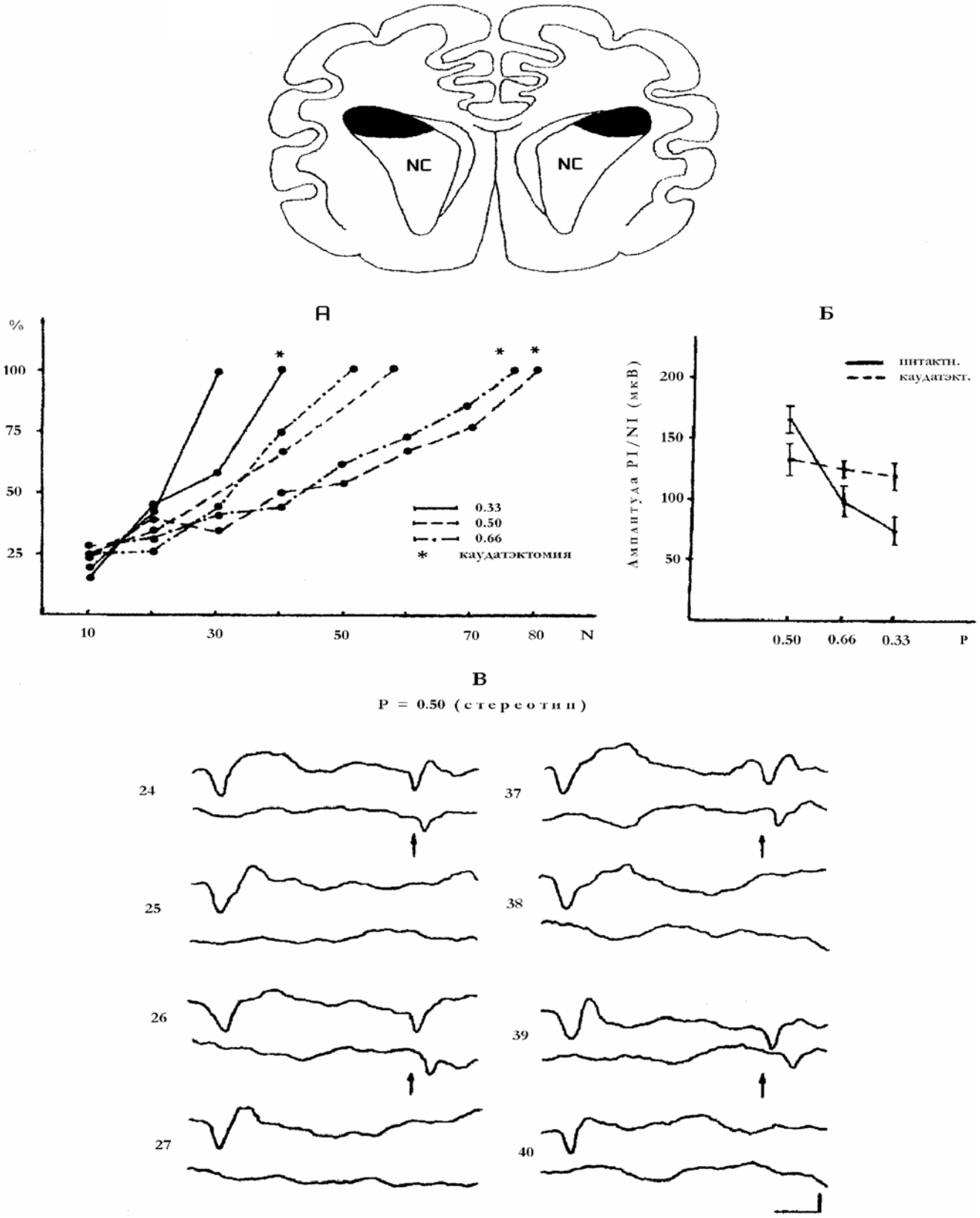


Рис. 1. Режим частичного стереотипного подкрепления условных раздражителей. А — различия обучения интактных и каудатэктомированных животных при изменении количества подкрепляемых раздражителей. По оси абсцисс — число требуемых сочетаний, по оси ординат — процент правильных условнорефлекторных ответов. Б — зависимость изменений амплитуды первичного комплекса P1/N1 вызванного ответа от частоты тестируемого болевого подкрепления. В — электрокортикограммы (ЭКоГ) вызванных ответов у интактных (слева) и каудатэктомированных (справа) животных на равновероятное стереотипное подкрепление. Стрелкой обозначены условно-рефлекторные корковые компоненты ответа, цифры на ЭКоГ — порядковых номер условного раздражителя. Калибровка на этом и последующих рисунках: 100 мс/50 мкВ. В верхней части рисунка — реконструкция области повреждений хвостатого ядра (NC)

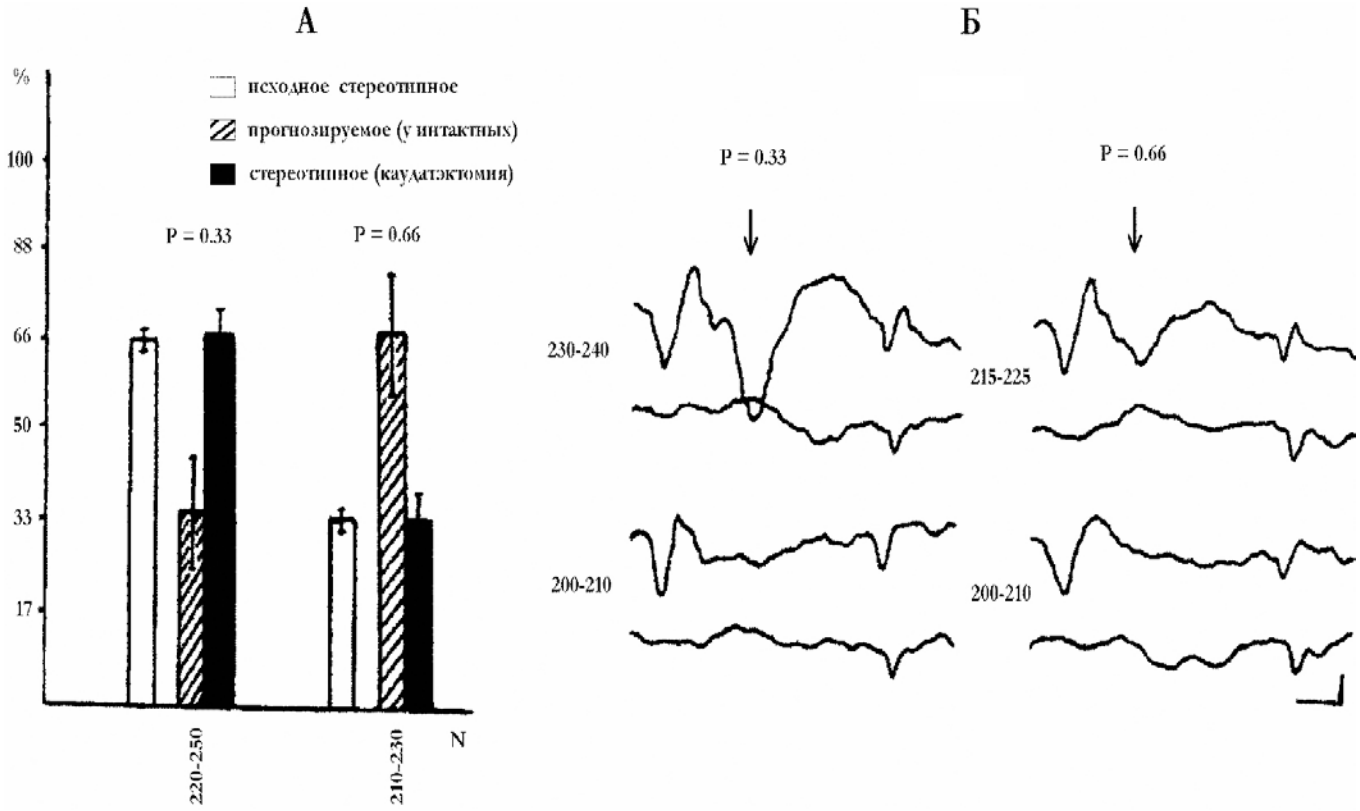


Рис. 2. Режим частичного стохастического подкрепления условных раздражителей. А — характер реагирования интактных и каудатэктомированных животных на стохастическую последовательность подкрепляемых раздражителей. По оси абсцисс — количество сочетаний, по оси ординат — процент условнорефлекторных корковых ответов (от общего числа тестируемых раздражителей). Б — ЭКоГ вызванных ответов у интактных (верхняя запись) и каудатэктомированных (нижняя запись) животных. Стрелкой обозначена позитивная волна Р 220—280 мс, цифры на ЭКоГ — число сочетаний

Обсуждение

Результаты проведенного электрофизиологического исследования показали, что каудатэктомия нарушает способность подопытных кошек к формированию количественного соответствия ожидаемых и реальных болевых подкреплений, распределенных в случайном порядке в тестируемом ряду сигнальных раздражителей. Отсутствие у подопытных животных способности к прогнозированию вероятности подкрепления сопровождалось в этих условиях переходом к стереотипным формам реагирования в соответствии с ранее усвоенной частотой подкрепления. Наблюдаемое после каудатэктомии снижение амплитудных различий первичных зрительных вызванных ответов при изменении числа ударов током в стереотипе свидетельствует о том, что у подопытных кошек способность к оценке количества болевых подкреплений может нарушаться также и при усвоении ритмической последовательности подкрепляемых раздражителей. Не исключено, что нарушение этого процесса может лежать в основе достоверного снижения скорости обучения, выявленного у каудатэктомированных животных при применении стереотипных режимов подкрепления.

Полученные нами данные дают основание предполагать важную роль хвостатого ядра в формировании описанных ранее поведенческих реакций, связанных с предпочтением подопытными животными, в условиях неизбегаемых ударов током, ситуации (блока, отсека) с меньшей вероятностью негативного подкрепления, или выбора (при одинаковой вероятности подкрепления) условий с детерминируемым видом подкрепления (наличие предупреждающего сигнала, стереотипное чередование болевого раздражителя) [22, 25]. Очевидно, что в формировании вышеуказанных реакций оценка вероятности болевого подкрепления, осуществляемая при участии неостриатума, является критически важной для выбора адекватных форм поведения, адаптивное значение которых связано с минимизацией чувства страха [22, 28] и, как следствие, повышением порога на предстоящее болевое подкрепление [7, 27, 29, 31].

Важно отметить, что выявленные в нашем исследовании у каудатэктомированных кошек расстройства имеют определенное сходство с нарушениями процесса вероятностного прогнозирования у собак с повреждениями дорсолатеральной префронтальной коры при формировании секреторных рефлексов [14, 17, 18]. В частности, как у каудатэктомированных кошек в наших опытах, так и у лобэктомированных (с повреждением дорсолатеральной префронтальной коры) собак [14, 17], отсутствие способности к прогнозированию вероятности подкрепления сопровождалось переходом животных к стереотипным формам реагирования в соответствии с ранее усвоенной частотой подкрепления.

Это дает основание полагать, что дорсальные отделы хвостатого ядра и находящиеся с ним в тесной связи дорсолатеральная префронтальная кора образуют единую морфофункциональную систему, участвующую в оценке вероятности предстоящего подкрепления и формировании адекватного в данных условиях поведения. На возможность тесных функциональных взаимоотношений между стриатумом и фронтальными отделами коры при формировании и реализации двигательных реакций в условиях стохастического предъявления тестируемых сигналов, указывается также в ряде электрофизиологических исследований с регистрацией

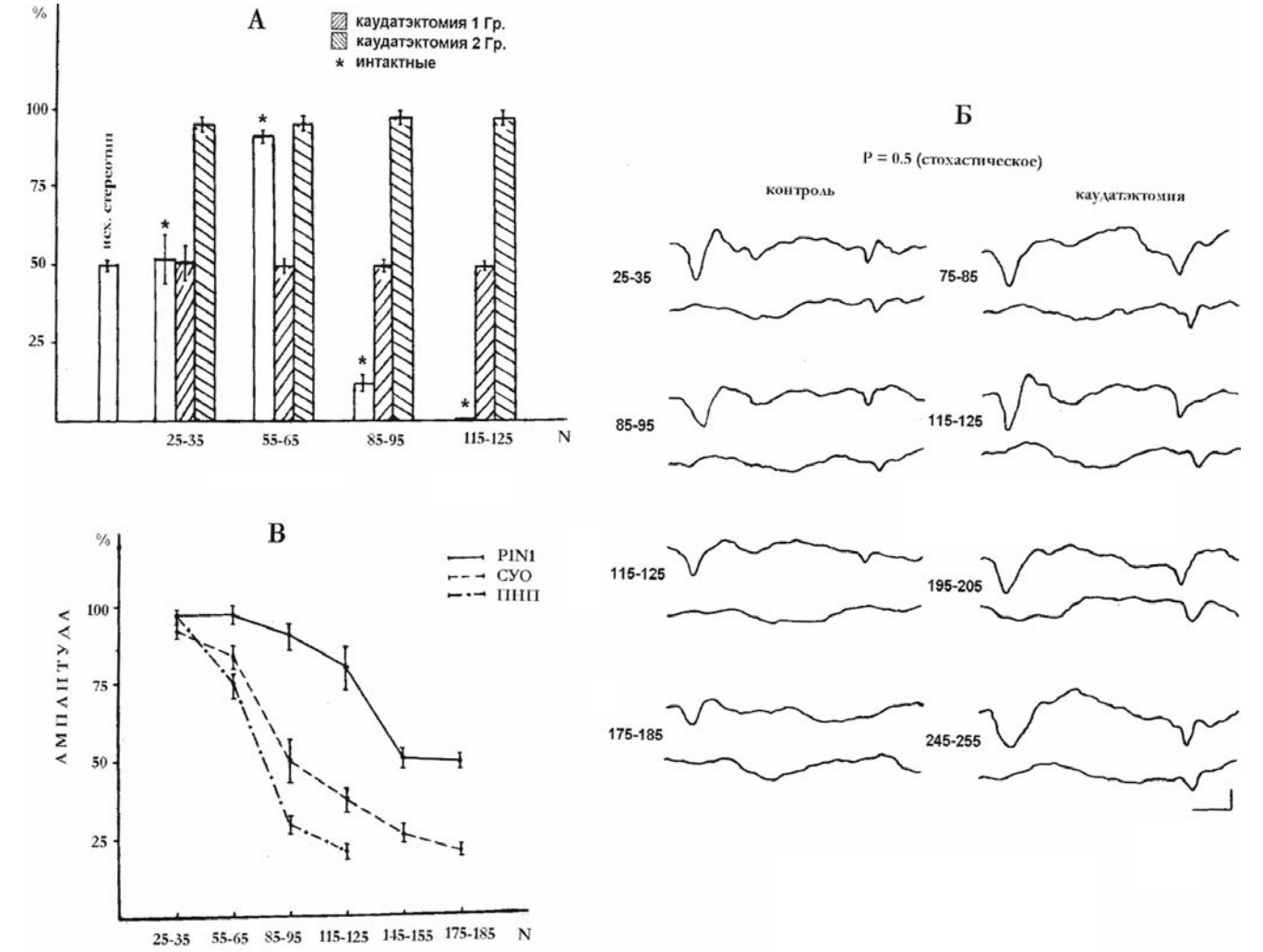


Рис. 3. Динамика угашения электрографических показателей выработанных условнорефлекторных оборонительных реакций. А — особенности реагирования подопытных животных при угашении условнорефлекторных реакций. По оси абсцисс — количество сочетаний, по оси ординат — процент условнорефлекторных корковых ответов (от общего числа тестируемых раздражителей). Б — динамика вызванных ответов у контрольных и каудатэктомированных животных при переходе на режим угашения условнорефлекторных реакций. Цифры на ЭКоГ — число сочетаний. В — динамика амплитудных значений первичного комплекса вызванного ответа P1/N1, следового условного ответа (СУО) зрительной коры и позитивно-негативного потенциала (ПНП) сенсомоторной коры. По оси абсцисс — количество сочетаний, по оси ординат — значения амплитуды ответов (в процентах от исходного уровня амплитуды корковых ответов на равновероятное стереотипное подкрепление)

корковых вызванных потенциалов у здоровых людей и пациентов с дисфункцией стриатума [10, 11, 12].

В серии опытов, связанных с угашением выработанных условнорефлекторных корковых ответов, у каудатэктомированных животных выявлены нарушения, которые также могут свидетельствовать о нарушении процесса оценки количественной связи между тестируемыми вспышками света и болевым подкреплением конечности. В норме процесс угашения у интактных животных сопровождался градуальным снижением вплоть до полной редукции амплитуды выработанных условнорефлекторных корковых ответов на ранее подкрепляемые раздражители, значительным снижением амплитуды первичных корковых ответов на условные раздражители и исчезновением флексорной реакции раздражаемой конечности, что свидетельствует о диссоциации условнорефлекторного оборонительного ответа, а также отсутствии страха у подопытных животных при экспозиции тестируемых раздражителей. Показателем нарушения процесса угашения у каудатэктомированных животных являлось сохранение выработанных условнорефлекторных корковых ответов и двигательной реакции животного, а также отсутствие снижения амплитуды первичных корковых ответов на тестируемые вспышки света, несмотря на двухкратное увеличение количества тестируемых изолированных условных раздражителей, предъявленных каудатэктомированным кошкам, по сравнению с контрольными животными.

Выявленные в наших опытах изменения амплитуды первичных сенсорных ответов на сигнальные вспышки света коррелировали с вероятностью тестируемого болевого подкрепления. Это дает основание предположить, что у подопытных животных после обучения наблюдается изменение мотивационно-эмоционального состояния, связанного по мнению ряда исследователей [21, 22, 25], с развитием чувства страха в ситуации неопределенности. О существовании зависимости амплитуды первичных колебаний сенсорно вызванных корковых ответов от мотивационно-эмоционального состояния животного неоднократно отмечалось в исследованиях, связанных со стимуляцией отрицательных и положительных эмоциогенных зон гипоталамуса [6, 16].

Тот факт, что каудатэктомия в наших опытах влияла как на первичные, так и на вторичные вызванные корковые ответы, свидетельствует о том, что участие хвостатого ядра в организации изученных форм поведения заключается, по-видимому, не только в прогностической оценке вероятности болевого подкрепления, но и в формировании соответствующих адаптивных реакций, включая мотивационно-эмоциональный компонент оборонительного ответа.

Список литературы

1. Альбертин С.В. Устройство для иммобилизации головы кошки в хроническом эксперименте // Физиол. журн. СССР. — 1988. — №75. — №3. — С. 415—419.

2. Альбертин С. В. Устройство для иммобилизации головы подопытного животного // Бюл. изобр. — 1989. — №46. — С. 121.

3. Альбертин С. В. Головодержатель // Бюл. изобр. — 2005. — №19. — С. 743.

4. Альбертин С. В. Автоматизированное устройство для регистрации вызванной биоэлектрической активности мозга // Бюл. изобр. — 2005. — №35. — С. 62.

5. Батуев А.С. Мозг и организация движений. — Л.: Наука, 1978.

6. Буров Ю.М., Салимов Р.И. Влияние нейротропных веществ на изменение амплитуды вызванных потенциалов после стимуляции гипоталамуса // Журн. высш. нервн. деят. — 1977. — Т. 27. — №3. — С. 486—494.

7. Вальдман А.В., Игнатов Ю.Д. Центральные механизмы боли. — Л.: Наука, 1976.

8. Войлокова Н.Л.., Альбертин С.В., Трубачев В.В. Влияние режима подкрепления на обучение животных с выключением стриатной системы // Тез. 27 Сов. по пробл. высш. нервн. деят. — Л.: Наука. — 1984. — С. 243—244.

9. Ильюченок Р.Ю., Гилинский М.А, Лоскутова Л.В. с соавт. Миндалевидный комплекс (связи, поведение, память). — Новосибирск, 1981. — 231 с.

10. Кропотов Ю.Д., Пономарев В.А. Нейрофизиология целенаправленной деятельности. — СПб., 1993. — 173 с.

11. Крылов И.Н., Суворов Н.Ф. Корковые эндогенные вызванные потенциалы при паркинсонизме // Журн. высш. нервн. деят. — 1993. — Т. 43, №5. — С. 860—868.

12. Крылов И.Н. Характеристики эндогенных вызванных потенциалов при психомоторных реакциях в норме и при дисфункции базальных ганглиев у человека // Физиол. чел. — 1995. — Т. 81, №4. — С. 51—62.

13. Малюкова И.В. Основы структурно-функциональной организации сложных форм поведения в ряду позвоночных // Журн. эвол. биох. физиол. — 1983. — Т. 19, №5. — С. 461—467.

14. Мехедова А.Я. Оценка вероятности подкрепления у собак после экстирпации префронтальной коры. // Журн. высш. нервн. деят. — 1974. — Т. 24, №3. — С. 506—512.

15. Орлов А.А. Целостная деятельность мозга при выполнении сложных поведенческих программ // Тез. 27 Сов. по пробл. высш. нервн. деят. — Л.: Наука. — 1984. — С. 124—126.

16. Петухов В.В., Попов Л.А., Годухин О.В. Адаптивные изменения вызванной биоэлектрической активности в мозге крысы при обучении в ходе управляемого эксперимента // Журн. высш. нервн. деят. — 1975. — Т. 25, №1. — С. 78—86.

17. Симонов П.В. Потребностно-информационная организация деятельности мозга // Журн. высш. нервн. деят. — 1979. — Т. 29, №3 — С. 467—476.

18. Симонов П.В. Эмоциональный мозг. — М., 1981. — 215 с.

19. Суворов Н.Ф. Стриарная система и поведение. — Л., 1980. — 280 с.

20. Суворов Н.Ф., Шаповалова К.Б., Альбертин С.В. Участие неостриатума в регуляции инструментального поведения // Журн. высш. нервн. деят. — 1983. — Т. 33, №2. — С. 256—267.

21. Хананашвили М.М. Сравнительные аспекты исследования саморегуляции высшей нервной деятельности при экспериментальных неврозах у собак, кошек и крыс // Журн. эвол. биох. физиол. — 1984. — Т. 20, №2. — С. 129—134.

22. Abbot B.B. Rats prefer signaled over unsignaled shock free periods // J. Exp. Psychol. Anim. Behav. Proc. — 1985. — Vol. 2. — P. 215—223.

23. Adam G. Perception, consciousness, memory. — NY, London, Plenum Press, 1980.

24. Albertin S.V. An Alternative to Distressful Methods of Animal Immobilization // J. Humane Innov. Altern. Anim. Experim. — 1990. — Vol. 2. — P. 202—204.

25. Fanselow M.S. Signaled shock-free periods and preference for signaled shock // J. Exp. Psychol. Anim. Behav. Proc. — 1980. — Vol. 6. — P. 65—80.

26. Jackson R.L., Alexander J.H., Maier S.F. Learned helplessness, inactivity and associative deficits: effects of inescapable shock on response choice escape learning // J. Exp. Psychol. Anim. Behav. Proc. — 1980. — Vol. 6. — P. 1—20.

27. MacLennan A.J., Drugan R.C., Hyson R.L., Madden J., Barchas J.D., Maier S. Dissociation of long-term analgesia and the shuttle box escape deficits caused by Inescapable Shock // J. Comp. Physiol. — 1982. — Vol. 96. — P. 904—912.

28. Mineka S., Cook M., Miller S.C. Fear conditioned with escapable and inescapable shock: effect of a feedback stimulus // J. Exp. Psychol. Anim. Behav. Proc. — 1984. — Vol. 10. — P. 307—324.

29. Sutton L.C, Lea S.E., Will M.J. et.al. Inescapable shock-induced potentiation of morphine analgesia // Behav. Neurosci. — 1997. — Vol. 111. — P. 1105—1113.

30. Suvorov N.F., Albertin S.V., Voilokova N.L. The Neostriatum: Neurophysiology and Behavio // Sov. Sci. Rev. F. Physiol. Gen. Biol. — 1988. — Vol. 2. — P. 597—677.

31. Will M.J., Watkins L.R., Maier S.F. Uncontrollable stress potentiates morphine's rewarding properties // Pharm. Biochem. Behav. — 1998. — Vol. 60. — P. 655—664.

Caudatectomy affects the acquisition of conditioned reflexes under different reward schedules

ALBERTIN S.V.

Pavlov Institute of Physiology RAS, Sankt-Petersburg, Russia

Here we studied whether caudate nucleus in cats is involved in acquisition of defensive reaction to non-escapable nociceptive stimuli applied with different probability. Neurophysiological analysis of conditioned cortical evoked responses suggests that caudatectomy does affect anticipatory responding as well as the development of adaptive analgetic reactions to nociceptive reinforcement. These results suggest the involvement of caudate nucleus in complex processes of anticipatory responses in animals.

***Key words**: caudatectomy, cortical evoked responses, reward schedule, cats*

*Мозговая кальцификация и кальциферол**

МИНАСЯН А.

Медицинский факультет Университета Тампере, Тампере, Финляндия

Стероидный гормон кальциферол (витамин Д) выполняет важные функции в ЦНС, которые опосредованы через специфические ядерные рецепторы. Мыши, нокаутные по гену рецептора кальциферола, обнаруживают прогрессирующую симметричную кальцификацию в таламусе. Данные результаты совпадают с клиническими сведениями о мозговой кальцификации у пациентов с дефицитом в системе кальциферола.

***Ключевые слова**: кальциферол, ядерные рецепторы, нокаутные мыши, мозговая кальцификация*

Введение

Секо-стероидный гормон кальциферол (витамин Д) является важным регулятором минерального метаболизма и клеточной пролиферации в различных тканях организма [3, 10, 14, 15, 28]. Кальциферол также выполняет важную роль в мозге, включая индукцию различных генов, модуляция синтеза нейротрофинов, и нейропротекцию [4, 8, 12]. Недавние исследования показали, что кальциферол синтезируется и инактивируется, а также связывается со специфическими сайтами и действует в мозге, что подтверждает его роль как нейростероидного и нейроактивного гормона [6, 19, 22, 23, 25].

Функции кальциферола опосредованы через ядерные рецепторы витамина Д (VDR), которые являются членами подсемейства стероидных рецепторов. Недавние клинические и экспериментальные данные подверждают возможную роль нейроэндокринной системы кальциферола и VDR в регуляции нормальных и патологических функциях мозга, включая мозговую дифференцировку, развитие, а также поведение [1, 6, 11]. VDR-рецепторы экспрессируются в большом количестве в мозге человека и животных [4, 6, 22, 25]. Особенно высокая концентрация VDR была обнаружена в базальных ганглиях, стволе, гипоталамусе и лимбической системе, включая гиппокамп и таламус (там же), что доказывает важную биологическую роль системы кальциферола в мозге, и его возможную роль в модуляции многих функций ЦНС.

Генетически модифицированные мыши являются важным ресурсом для нейробиологических исследований. Несколько различных линий мышей с генетически удаленными VDR сегодня доступны для биомедицинских исследований, в том числе в области изучения биологических свойств кальциферола и VDR в ЦНС [11, 18, 28]. Эти мутантные мыши демонстрируют рахит и остеомаляцию, гипокальцемию, гипофосфатемию и гиперпаратироидоз, и представляют собой животную модель врожденного витамин Д-резистентного рахита [28].

Как известно, в клинике данные заболевания часто сопровождаются внутричерепной минерализацией [2, 5, 9, 16, 17, 21, 24], позволяя предположить, что аналогичный процесс может происходить и у мутантных мышей. В недавно опубликованном исследовании нашей лаборатории [13] мы исследовали данный вопрос, анализируя морфологию мозга у VDR-нокаутных мышей. Коронарные срезы мозга толщиной 5 мм мутантных мышей различных возрастных групп и соответствующего контроля (дикий тип) были окрашены гематоксилином-эозином (ГЭ), а также по методу фон Косса (ФК).

На рис. 1 показаны типичные примеры изменений в мозговой ткани у старых нокаутных мышей, обнаруженных при покраске ГЭ и ФК. Слоистые минеральные образования были расположены симметрично в таламических участках мозга и не были обнаружены у контрольных групп. Подобных структур не было и у молодых мышей дикого и мутантного генотипа (n = 4—5 в каждой группе), позволяя заключить, что мозговая минерализация появляется только у VDR-нокаутных мышей, и только с возрастом [13].

Как показано на рис. 1, размеры и форма этих слоистых конкрементов широко варьирует от малых шарообразных (диаметром 20—30 мкм) до довольно больших овоидов диаметром более 400 мкм. По данным реконструкции последовательной серии срезов одного и того же кристалла (рис. 2) можно заключить, что кристаллы могут быть достаточно большими и округлыми (достигая в диаметре даже 600—800 мкм), однако могут и ветвиться сложным образом, а также формировать кластеры. Большинство телец, как уже указывалось, в разрезе имело ярко выраженный слоистый характер. Изредка они появлялись вокруг или внутри кровеносных сосудов, как показало распределение специфического белкового эндотелиального маркера — фактора VIII [13].

Кроме того, хотя мы не видели резко выраженного глиоза вокруг пластинчатых телец у мутантных мышей, некоторое возрастание можно было бы увидеть в глиальных клетках, особенно вокруг больших пластинчатых телец (рис. 1). Помимо таламических областей, другие зоны мозга были практически полностью лишены подобных депозитов у всех использованных животных.

Окрашивание ГЭ и особенно ФК позволило нам предположить, что эта минерализация представляет собой внутричерепную кальцификацию в виде отложения фосфата кальция, наиболее частого составляющего минеральных конкрементов в клинике. Для исследования этой гипотезы был применен анализ химического состава пластинчатых телец в тканях мозга методом спектро-эмиссионной микрографии (СЭМ) и рентгеновского анализа (см. методические детали в [13]). На рис. 3 приведен результат анализа химической композиции пластинчатых тел в тканях мозга, указывающий на высокую концентрацию кальция и фосфора в этих тельцах.

* Автор благодарит коллег — сотрудников Университета Тампере, участвовавших в данном исследовании и его обсуждении.
Работа поддержана грантами Университета Тампере и Академии наук Финляндии.

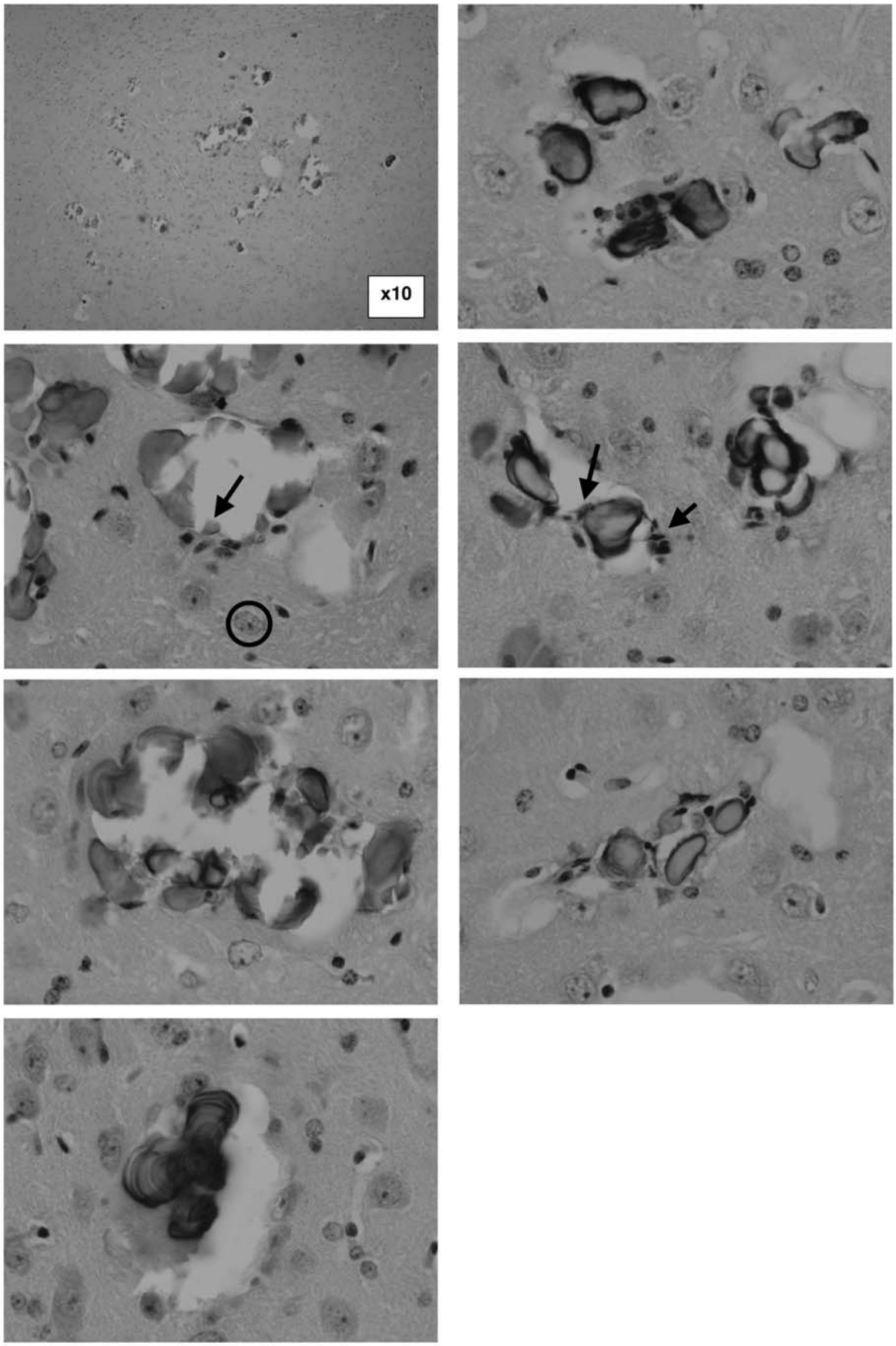


Рис. 1. Примеры минерализация мозга у мышей, нокаутных по гену рецепторов витамина Д; увеличение х10 (общий вид, сверху) и х40, окраска ГЭ. Для сравнения на большом увеличении линией обведен одиночный интактный нейрон (диаметр 20–30 мкм). Стрелками обозначены скопления глиальных клеток

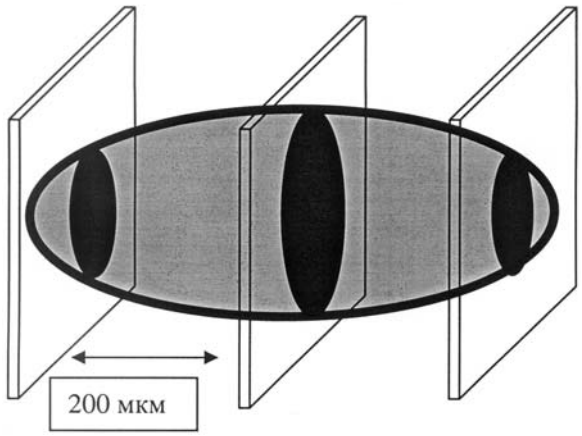


Рис. 2. Пример реконструкции конкремента (серия срезов мозга, схема)

Хорошо известно, что кальциферол играет важную роль в поддержании минерального гомеостаза в организме, прежде всего — метаболизма кальция и фосфора в различных тканях, особенно — костной и мышечной [10]. Недостаток кальциферола у людей часто связан с гипокальцемией и гиперпаратироидозом (которые, в свою очередь, сопровождаются мозговой кальцификацией). Такая мозговая кальцификация затрагивает прежде всего базальные ганглии (включая таламус), кору мозга и мозжечок [2, 5, 9, 16, 17, 21, 24], а терапия кальциферолом в ряде случаев оказывает выраженное позитивное действие, приводя к снижению минерализации мозга [2, 5, 9].

Важно отметить, что кальциевые отложения в мозге в ряде случаев были обнаружены в базальных ганглиях пациентов и с нормальным уровнем кальция и фосфора, однако с пониженным уровнем кальциферола в плазме [17]. Данное обстоятельство указывает на связь между мозговой кальцификацией и нарушением в системе кальциферола и VDR.

Наше исследование [13] с использованием генетически модифицированной линии мышей, нокаутных по гену VDR, впервые показало прогрессирующую таламическую кальцификацию у взрослых мышей-нокаутов (рис. 1) на фоне относительно мало измененного (слегка повышенного) уровня кальция. Данные результаты указывают на важную роль ядерных рецепторов кальциферола, и в целом, соответствуют указанным выше недавним клиническим данным [2, 5, 9, 16, 17, 21, 24].

Обнаруженные минеральные конкременты имели слоистое строение в разрезе (рис. 1А) и часто сопровождались незначительной аккумуляцией макрофагов, подтверждая незначительные или отсутствующие воспалительные процессы вокруг минеральных отложений. Кроме того, минерализация у мышей-нокаутов имела тенденцию появляться около кровеносных сосудов (однако не всегда), что также патоморфологически напоминает картину минерализации мозга у людей (см. выше). Эти данные позволяют заключить, что VDR являются важным фактором патогенеза в ЦНС, а мыши, нокаутные по этому гену — интересной генетической моделью для изучения кальцификации мозга, в том числе вызванной дисфункциями в нейроэндокринной системе кальциферола.

Анализируя эти данные, целесообразно рассмотреть несколько возможных патогенетических механизмов. Наиболее важным фактором, по-видимому, является метаболизм кальция. Поскольку все группы мышей получали одинаковую богатую кальцием диету, кальцификация таламуса только у взрослых VDR нокаутных мышей (и отсутствие ее у контроля) доказывает, что экзогенное введение кальция животным само по себе не является причиной данного феномена.

Тем не менее, пониженный уровень кальция в плазме мышей-мутантов указывает на продолжительную гипокальцемию (напоминающую аналогичный патогенез у людей), являющуюся патогенным фактором в наблюдаемой мозговой кальцификации.

Кроме того, следует отметить, что кальциферол/VDR-зависимые белки калбиндины (calbindin-D9K и calbindin-D28k) являются важными белками, вовлеченными в регуляцию кальциевого гомеостаза разных тканях [3]. Недавние исследования также показали, что экспрессия calbindin-D9K (но не calbindin-D28k) значительно снижена в мозге у мышей, нокаутных по гену VDR [3, 15], что может означать недостаточность используемой кальциевой диеты для нормализации кальциевого гомеостаза именно в мозговой ткани. В целом, мы можем предположить, что мутация VDR вызывает нарушения мозгового метаболизма кальция через гипокальцемию, а также кальций-зависимые и кальций-независимые механизмы в мозге, причем как опосредованные VDR, так и VDR-независимые [13].

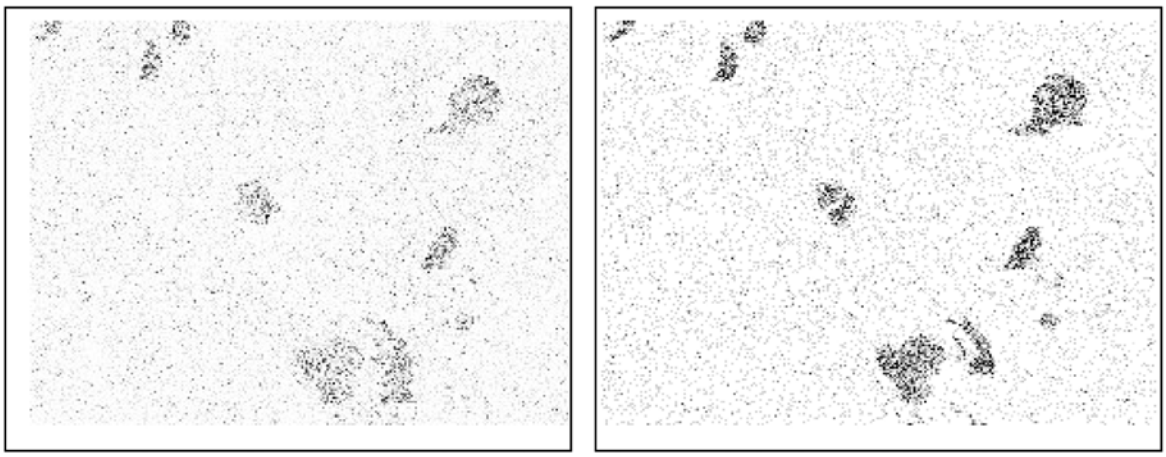


Рис. 3. Анализ химического строения конкрементов при помощи спектрофотометра и рентгеновского анализа (по [13], слева — распределение кальция, справа — фосфора на одном и том же срезе)



Рис. 3. Нейроэндокринная система кальциферола и ее роль в мозговой кальцификации

Особо подчеркнем, что кальцификация мозга в нашей работе [13] встречалась только у взрослых мышей в возрасте более 1 года, а не у молодых животных, что свидетельствует о роли возрастного фактора в патогенезе, и о прогрессирующем характере данной патологии. Интересно, что эти данные, в целом, совпадают с клиническими наблюдениями, отмечающими, что мозговая кальцификация чаще всего затрагивает пациентов старше 50 лет [16, 24].

Важно также отметить роль кальциферола в механизмах нейропротекции, опосредованных VDR (см. детальные обзоры [8, 12]). Можно предположить, что генетическое удаление VDR приводит к снижению медиированной данными рецепторами нейропротекции. Поскольку 1) нейропротекция имеет важное значение для жизнедеятельности мозга, 2) ослабляется при старении, а 3) кальцификация нервной ткани часто начинается с наиболее уязвимых поврежденных нейронов (выполняющих роль центра кристаллизации), можно допустить, что недостаточная нейропротекция в наших экспериментах вызывает (или усугубляет) таламическую кальцификацию. Тот факт, что кальцификация являлась преимущественно таламической, хорошо укладывается в данную теорию, поскольку хорошо известно, что именно таламус является одной из наиболее уязвимых (с точки зрения нейропротекции) областей мозга.

Таким образом, наши результаты позволяют напрямую связать таламическую кальцификацию мышей с мутацией VDR и дисфункцией в системе кальциферола и его специфических ядерных рецепторов. Эти данные подверждают важное значение данной нейроэндокринной системы в поддержании нормального физиологического функционирования мозга (рис. 3). Тем не менее, необходимо дальнейшее изучение механизмов данной интересной патологии ЦНС, ее анатомического распределения, возможной связи с нарушением сенсорных и моторных функций, а также анализ возможных эффектов на поведение человека и животных (в том числе поведенческих аномалий, описанных в клинической и экспериментальной литературе).

Широкое использование экспериментальных моделей мозговой минерализации [7, 20, 26, 27] позволяет ожидать, что мутантные мыши, нокаутные по гену рецептора кальциферола (а также генов других белков, вовлеченных в регуляцию кальциферола), могут стать еще одной интересной моделью кальцификации мозга.

Список литературы

1. Altemus K.L., Finger S., Wolf C., Birge S.J. Behavioral correlates of vitamin D deficiency // Physiol. Behav. — 1987. — Vol. 39. — P. 435—440.

2. Agus Z.S. Hypocalcemia / Rose BD (ed). UpToDate, Welleslay: UpToDate, 2004. — P. 1—24.

3. Bolt M.J., Cao L.P., Kong J., Sitrin M.D., Li Y.C. Vitamin D receptor is required for dietary calcium-induced repression of calbindin-D9k expression in mice // J. Nutr. Biochem. — 2005. — Vol. 16. — P. 286—290.

4. Carswell S. Vitamin D in the nervous system: actions and therapeutic potential / Feldman D (ed). Vitamin D. NY: Academic Press, 1997. — P. 1197—1211.

5. DiMario F.J., Clancy R. Symmetrical thalamic degeneration with calcifications of infancy // Am. J. Dis. Child. — 1989. — Vol. 143. — P. 1056—1060.

6. Eyles D.W., Smith S., Kinobe R., Hewison M., McGrath J.J. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain // J. Chem. Neuroanat. — 2005. — Vol. 29. — P. 21—30.

7. Fraser H. Bilateral thalamic calcification in ageing mice // J. Pathol. Bacteriol. — 1968. — Vol. 96. — P. 220—222.

8. Garcion E., Wion-Barbot N., Montero-Menei C.N., Berger F., Wion D. New clues about vitamin D functions in the nervous system // Trends Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 13. — P. 100—105.

9. Harzy T., Benbouazza K., Amine B. et al. Idiopathic hypoparathyroidism and adhesive capsulitis of the shoulder in two first-degree relatives // Joint Bone Spine — 2004. — Vol. 71. — P. 234—236.

10. Jones G., Strugnell S.A., DeLuca H.F. Current understanding of the molecular actions of vitamin D // Physiol. Rev. — 1998. — Vol. 78. — P. 1193—1231.

11. Kalueff A.V., Lou Y.R., Laaksi I., Tuohimaa P. Increased anxiety in mice lacking vitamin D receptor gene // Neuroreport — 2004. — Vol. 15. — P. 1271—1274.

12. Kalueff A.V., Eremin K.O., Tuohimaa P. Mechanisms of neuroprotective action of vitamin D(3) // Biokhim. — 2004. — Vol. 69. — P. 738—741.

13. Kalueff A., Loseva E., Haapasalo H. et al. Thalamic calcification in vitamin D receptor knockout mice // Neuroreport. — 2006. — Vol. 17. — P. 717—721.

14. Kato H., Araki T., Itoyama Y., Kogure K. Calcium deposits in the thalamus following repeated cerebral ischemia and long-term survival in the gerbil // Brain Res. Bull. — 1995. — Vol. 38. — P. 25—30.

15. Li Y.C., Pirro A.E., Demay M.B. Analysis of vitamin D-dependent calcium-binding protein messenger ribonucleic acid expression in mice lacking the vitamin D receptor // Endocrinol. — 1998. — Vol. 139. — P. 847—851.

16. Manyam B.V., Walters A.S., Narla K.R. Bilateral striopallidodentate calcinosis: clinical characteristics of patients seen in a registry // Mov. Disord. — 2001. — Vol. 16. — P. 258—264.

17. Martinelli P., Giuliani S., Ippoliti M. et al. Familial idiopathic strio-pallido-dentate calcifications with late onset extrapyramidal syndrome // Mov. Disord. — 1993. — Vol. 8. — P. 220—222.

18. Masuyama R., Nakaya Y., Katsumata S. et al. Dietary calcium and phosphorus ratio regulates bone mineralization and turnover in vitamin D receptor knockout mice by affecting intestinal calcium and phosphorus absorption // J. Bone Miner. Res. — 2003. — Vol. 18. — P. 1217—1226.

19. McGrath J., Feron F., Eyles D., Mackay-Sim A. Vitamin D: the neglected neurosteroid? // Trends Neurosci. — 2001. — Vol. 24. — P. 570—571.

20. Morgan K.T., Johnson B.P., Frith C.H., Townsend J. An ultrastructural study of spontaneous mineralization in the brains of aging mice // Acta Neuropathol. — 1982. — Vol. 58. — P. 120—124.

21. Orwoll E.S., Margolin D.I., Hammerstad J.P., Calhoun A.D. Hyperparathyroidism and intracerebral calcification // Min. Electrol. Metab. — 1981. — Vol. 5. — P. 273—279.

22. Prufer K., Veenstra T.D., Jirikowski G.F., Kumar R. Distribution of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor immunoreactivity in the rat brain and spinal cord // J. Chem. Neuroanat. — 1999. — Vol. 16. — P. 135—145.

23. Siegel A., Malkowitz L., Moskovits M.J., Christakos S. Administration of 1,25-dihydroxyvitamin D3 results in the elevation of hippocampal seizure threshold levels in rats // Brain Res. — 1984. — Vol. 298. — P. 125—129.

24. Vakaet A., Rubens R., de Reuck J., vander Eecken H. Intracranial bilateral symmetrical calcification on CT-scanning. A case report and a review of the literature // Clin. Neurol. Neurosurg. — 1985. — Vol. 87. — P. 103—111.

25. Walbert T., Jirikowski G.F., Prufer K. Distribution of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor immunoreactivity in the limbic system of the rat // Horm. Metab. Res. — 2001. — Vol. 33. — P. 525—531.

26. Yanai T., Yamoto T., Manabe J. et al. X-ray microanalysis of mineralization in the thalamus of aged mice // Nippon Juigaku Zasshi — 1987. — Vol. 49. — P. 920—922.

27. Yanai T., Masegi T., Yoshida K. et al. Eosinophilic neuronal inclusions in the thalamus of ageing B6C3F1 mice // J. Comp. Pathol. — 1995. — Vol. 113. — P. 287—290.

28. Yoshizawa T., Handa Y., Uematsu Y. et al. Mice lacking the vitamin D receptor exhibit impaired bone formation, uterine hypoplasia, and growth retardation after weaning // Nat. Genet. — 1997. — Vol. 16. — P. 391—396.

Brain calcification and calciferol

MINASYAN A.

Medical School, University of Tampere, Tampere, Finland

Calciferol is a seco-steroid hormone with many important functions in the brain, mediated through the nuclear receptor (VDR). Here we disscuss own recent data showing that ageing VDR knockout mice demonstrate brain mineralisation with numerous Ca/P-containing laminated bodies. Overall, these results are consistent with clinical findings showing brain calcification in patients with calciferol deficiency, and imply that imbalance in calciferol and its receptors may lead to severe intracranial mineralisation. We also suggest that VDR knockout mice may represent an experimental genetic animal model of human intracranial calcification.

***Key words**: Calciferol, nuclear receptors, knockout mice; thalamic calcification*

Нейрогенетика и нейробиология памяти и тревожности

КАЛУЕВ А.В.

Национальный институт психического здоровья, Бетесда, США

Взаимодействие тревожности и памяти представляет собой важный аспект функционирования ЦНС. В статье сделан обзор экспериментальных и клинических данных в области нейрогенетики, нейрохимии и психофармакологии, отражающих механизмы взаимодействия памяти и тревожности.

***Ключевые слова**: тревожность, память, медиаторы, нейрогенетика, нейрохимия, нейропептиды, нейропластичность*

Введение

Патологическая тревожность представляет собой сложное стресс-зависимое расстройство, и, по современным классификациям, включает несколько подтипов — общую (генерализованную) тревогу, панику, социальную тревогу (фобию), агорафобию, посттравматический стресс и обсессивно-компульсивные расстройства [42, 117—120]. Существует целый ряд животных (экспериментальных) тестов, которые моделируют различные подтипы тревожных расстройств ЦНС или позволяют проводить скрининг препаратов, влияющих на данные расстройства [11, 44, 105, 107, 157]. Помимо тревоги, стресс традиционно известен своим влиянием на когнитивные процессы животных и человека [49, 79, 171, 179], тем самым подтверждая, что в ЦНС процессы памяти и тревожность могут взаимодействовать.

Многочисленные исследования последних лет изучали различные поведенческие, физиологические, фармакологические и генетические аспекты взаимодействия памяти и тревожности [14, 18, 36, 60, 124, 132, 171]. Поскольку и консолидация памяти, и тревожность требуют возбуждения мозга (arousal), считалось, что последний процесс обладает промнестическим и анксиогенным действием (см. детали в [75, 76, 79]). В то же время, классические работы Йеркеса и Додсона [179], как и многие другие последующие исследования [3, 13, 19, 54, 138, 148—150], показали, что память и стресс взаимодействуют более сложным и нелинейным образом.

Трансгенные и мутантные животные (в том числе тканеспецифичные и индуцибельные нокаутные линии) представляют ценный инструмент для биомедицинских исследований функций мозга [61, 109, 139, 173], подкрепленный мощными современными базами данных [105, 107] со свободным доступом. В табл. 1 и далее в тексте обобщены фенотипы тревожного поведения и когнитивных способностей различных генетически модифицированных мышей, включая мутантных мышей, у которых либо отсутствуют, либо наблюдается повышенная экспрессия рецепторов различных нейромедиаторов, нейропептидов и некоторых белков мозга, участвующих в механизмах нейропластичности. Несколько важных предварительных выводов можно сделать, опираясь на эти данные.

1. Общая ситуация, когда одна и та же мутация вызывает изменения в памяти и тревожности (табл. 1), подтверждает перекрывание двух данных доменов на генетическом (в дополнение к поведенческому и фармакологическому [79, 171]) уровне.

2. Несмотря на то, что многие мутанты демонстрируют синергичные изменения в фенотипах памяти и тревожности, также существуют данные о реципрокных эффектах некоторых мутаций (табл. 1) на данные процессы, подтверждая комплексную нелинейную природу взаимодействия памяти и тревожности.

3. Как можно видеть в табл. 1, тревожность может по-разному влиять на различные подтипы памяти, что привносит свой вклад в усложнение обсуждаемой нами проблемы.

Поскольку настоящая статья не преследует цели предложить простое решение для сложных поведенческих фенотипов человека и животного, ее целью является обсуждение того, как разные системы мозга могут взаимодействовать между собой в детерминировании фенотипов тревожности и памяти.

Нейрохимия и нейрогенетика памяти и тревожности

Важная роль холинергической синаптической передачи давно обсуждалась в литературе применительно к процессам памяти и тревожности [77, 126]. Известно, что нейрональные никотиновые N-холинорецепторы рецепторы (представляющие собой гетеро-олигомеры из 5 α- и β-субъединиц) опосредуют анксиолитико-подобные эффекты никотина [144]. Снижение плотности данных рецепторов было также замечено у пациентов с болезнями Альцгеймера и Паркинсона на фоне выраженных когнитивных дисфункций [144], что указывает на возможную роль холинорецепторов в процессах памяти и тревожности. Действительно, повышенная тревожность и нарушения памяти были описаны у мышей, нокаутных по гену a4-субъединицы N-холинорецептора (табл. 1). Мыши, у которых отсутствовала β2-субъединица рецептора (в норме преобладающая в гиппокампе) продемонстрировали слабое обучение в модели избегания, но нормальное обучение в водяном лабиринте Морриса — традиционном тесте на гиппокампальную память [131].

Интересно, что генетическое удаление a7-субъединицы (в норме также характерно преобладающей в гиппокампе) у мышей-мутантов приводит к отсутствию или к очень слабому изменению в уровне тревожности (тест открытое поле) и памяти (нормальные габитуация стартл-реакций и формирование условных рефлексов). Тем не менее, такие мутантные животные быстрее находили скрытую под водой платформу в водном лабиринте Морриса [126]. Все вместе, это указывает, что различные подтипы холинорецепторов могут играть разную роль во взаимодействии в системе «память-тревожность». Замечено, например, что препарат RS-1259 — новый искусст-

Таблица 1

Данные о фенотипах мутантных мышей (тревога, память) в базе данных MPD [105], см. детали в тексте ГЗ — гетерозиготы, КО — генетический нокаут, + усиление, - снижение, в скобках — тенденция, 0 нет эффектов, ? неясные эффекты

Генетическая модель	Эффекты на		Литература
	Тревогу	Память и обучение	
Нейромедиаторы			
Ацетилхолин			
N-рецептор (α4-субъединица), КО	+	- габитуация	[144]
N-рецептор (α7-субъединица), КО	0 (-)	0 пространственное научение, обусловливание	[126]
N-рецептор (β2-субъединица), КО		- избегание, 0 пространственное научение	[131]
Серотонин			
5HT-1B рецептор, КО	-	+ кратко- и долговременная память, 0 габитуация	[30, 31, 52, 96, 175]
5HT-1A рецептор, КО	+	- гиппокамп-зависимое научение, 0 габитуация	[52, 125, 147, 156]
5HT-5A рецептор, КО	-	0 габитуация	[64]
Серотониновый транспортер, КО	+	0 габитуация	[72]
A-рецептор (α5-субъединица), КО	0	+ запоминание пути, 0 отсроченное или обусловленное научение	[46]
A-рецептор (γ2-субъединица), ГЗ	+	+ обусловливание, 0 пространственная память	[45]
Гистамин			
H3-рецептор, КО	_	0 габитуация, + пространственная память и обучение, устойчивость к амнестическому действию скополамина	[141, 166]
Глицин			
Дисрупция в мозге гена глицинового транспортера 1	0	+ аверсивное избегание	[178]
Глутамат			
Б-субъединица рецептора, КО		- обонятельная память	[155]
Метаботропный рецептор подтип 7, КО	-	- обусловленное избегание	[101]
A-рецептор, КО	+	- пространственная рабочая память	[12]
Другие модели			
Инактивация МАО Б	+	0 рабочая память, — долговременная память	[66]
МАО А/Б, КО	+	0 габитуация	[38]
α1 тиреоидный рецептор, мутация	+	- ольфакторная память (распознавание), условнорефлекторное избегание	[68, 168]
Нейропетид У, КО	-	- дефицит внимания при обучении	[65]
FXR1 (белок fragile X related типа 1), КО	-	- обусловливание, пространственная память, 0 габитуация	[24]
Предшественник β-амилоида, КО	+	- пространственное научение, габитуация	[112]

венно синтезированный ингибитор ацетилхолинестеразы [1] — повышал уровень ацетилхолина в гиппокампе и улучшал память у мышей. Это позволяет предположить, что воздействия на холинергическую систему мозга в будущем могут привести к эффективной терапии нейродегенеративных расстройств.

Интересно, что этот же препарат также подавляет транспорт серотонина [1], позволяя допустить, что изменения в серотонергической системе могут также играть роль в этих эффектах (см. далее), и, возможно, модулировать холинергическую систему.

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) — основной тормозным медиатор в ЦНС, действующий на ионотропные А- и метаботропные Б- рецепторы. ГАМК-А рецепторы представляют собой хлорные каналы, построенные из пяти субъединиц (принадлежащих к восьми семействам — α, β, γ, δ, ε, π, ρ и θ) с многочисленными сайтами связывания положительных (ГАМК агонисты, барбитураты, бензодиазепины, стероиды и этанол) и отрицательных (ГАМК-А антагонисты, нейростероидные антагонисты, бензодиазепиновые инверсивные агонисты и канальные блокаторы) модуляторов [87, 88, 79, 119, 143, 170].

Центральная система ГАМК традиционно связывается с патогенезом тревоги [6, 97, 145, 146, 170, 180]. И у животных, и у человека, положительные модуляторы ГАМК-рецепторов обычно оказывают анксиолитическое действие, в то время как отрицательные модуляторы ГАМК обладают выраженными анксиогенными эффектами. Более того, различные агенты, действующие на метаболизм ГАМК, улучшая ГАМКергический тон, также имеют анксиолитические эффекты [6, 7, 15, 51, 91, 115, 161].

Роль ГАМК в обучении и памяти также широко известна в литературе [4, 39, 104, 145, 148—150, 181, 182, 186]. Три обстоятельных обзора [36, 37, 79] особенно подчеркивают роль центральной ГАМК во взаимодействии памяти и тревожности, отмечая амнестический/анксиолитический эффекты положительных, и противоположные эффекты — отрицательных ГАМК-модуляторов [21, 22, 138, 148—150, 181].

Накапливающиеся нейрогенетические данные последних лет еще более подчеркивают важность ГАМК для меха-

Таблица 2

Данные, подтверждающие участие ГАМКергических структур мозга в механизмах памяти и тревоги

Клинические данные	Экспериментальные данные
Миндалина	
[83, 84, 111, 130, 136]	[28, 29, 33, 48, 103, 142, 157, 160, 163, 180]
Гиппокамп	
[26, 174]	[48, 71, 78, 103, 138, 157, 183, 186, 187]
Примечание. Эффекты ГАМК на тревожность и память подробно обсуждаются в работах [36, 37, 79], см. также недавний обзор: Калуев А.В. Роль ГАМК в патогенезе тревоги и депрессии // Нейронауки. — 2006. — № 2. — С. 29—41	

низмов памяти и тревожности и их перекрывания. Многие ГАМКергические гены связаны с тревожностью (α1, α3, α4, α6, β1, γ1 и γ2) [35, 88, 100, 143] и памятью (α5) [45, 46, 177], табл. 1. Снижение активности ряда ГАМКергических генов обнаружено у тревожных (в отличие от нетревожных) линий крыс [172]. Другие исследования демонстрируют пониженную у крыс экспрессию α2, γ1 или δ-субъединиц ГАМК-А рецептора на фоне обусловливания страха [103] и хронического непредсказуемого стресса [169]. У человека, устойчивая к терапии депрессия с тревожностью была связана с мутантным геном β-субъединицы рецептора [89], тогда как положительная связь была найдена между генами субъединиц ГАМК-А-рецептора и невротичностью (α6 [151]), посттравматическим стрессорным расстройством с тревожностью и депрессией (β3 [55]), а также гормональными и физиологическими реакциями на стресс (α6 [167]).

Недавние клинические и экспериментальные данные подчеркивают роль ГАМК и ГАМКергических генов в миндалине и гиппокампе (табл. 2) — структурах мозга, которые непосредственно вовлечены в регуляцию памяти и тревожности [98, 123]. Помимо рецепторов, на эти домены, как уже отмечалось, также влияет и метаболизм ГАМК. В то время как отмечается специфическое снижение экспрессии фермента синтеза ГАМК в миндалине у животных при обучении [123], пространственное обучение нарушалось у крыс при введении анксиолитического препарата тиагабина, блокирующего транспорт ГАМК [153]. Все вместе, эти результаты подтверждают, что центральная ГАМК является важным медиатором, регулирующим тревожность и память, и позволяют предположить, что ГАМКергические гены, метаболизм ГАМК и различные ГАМКергические препараты (особенно субъединице-специфического действия) [8—10, 74, 108,145] могут модулировать такое взаимодействие.

Рецепторы глутамата медиируют процессы возбуждения в ЦНС. Существует несколько известных подтипов метаботропных глутаматных рецепторов, которые ассоциированы с G-белками. Генетический нокаут подтипа 7 рецепторов глутамата у мышей ухудшает их память в двух специфических «амигдалярных» тестах [101] и ингибирует нейротрансмиссию в гиппокампе [32], позволяя допустить, что обе структуры вовлечены в глутамат-зависимые механизмы памяти и тревожности. В соответствии с этим, плотность глутаматных рецепторов положительно коррелирует со способностями к пространственному обучению у мышей [186].

Ряд недавних клинических и экспериментальных работ показал, что центральная дофаминергическая система играет роль в регуляции процессов памяти и тревожности [59, 129]. Анализ генетических маркеров когнитивных функций показал, что кратковременная габитуация среди 25 линий инбредных мышей была связана с регионом 15-й хромосомы, кодирующим дофаминовые D1 и D2 рецепторы [23].

В научной литературе серотонин и его многочисленные рецепторы ассоциировались как с механизмами памяти, так и тревожности у человека [30, 58, 59, 99, 151] и животных [42, 63, 67, 70, 90, 93, 94]. В дополнение к рецепторам (табл. 1), важную роль играет гомеостаз и метаболизм серотонина. Серотонин выводится из синаптической щели специфическим мембранным транспортным белком (SERT [61, 114]), который сам по себе представляет важную мишень для различных манипуляций.

В частности, фармакологическое ингибирование SERT приводит к увеличению уровня серотонина в гиппокампе, а также к улучшению памяти [1]. В то время как удаление гена *SERT* у мышей широко используется как генетическая модель тревожности [72, 73, 113, 114, 185], эти мыши демонстрируют повышенный пост-стрессорный ответ [3], косвенно указывая на возможность у них более хорошей памяти на повторные аверсивные стимулы. Ясно, что необходимы дальнейшие исследования, чтобы более подробно оценить связь между SERT и когнитивными способностями животных, и их роль в патогенезе ЦНС человека. В целом, однако, отмечается, что индивидуальные характеристики тревоги ассоциируются с более хорошими когнитивными способностями (например, обусловливанием страха), и что такое взаимодействие серотонергически зависимо [59] (см. также дискуссию в [80]).

Подтверждая данное предположение, генетические различия в гене *SERT* были обнаружены у различных линий крыс, различающихся по эмоциональному поведению [184]. У человека, полиморфизм по гену *SERT* также был ассоциирован с тревогой и когнитивными функциями [106, 151], реактивностью миндалины [16, 69, 162], когнитивными способностями [126, 127] и изменениями в нейрохимии гиппокампа [58]. Каспи и соавт. [34] недавно обнаружили, что полиморфизм по гену *SERT* человека связан с патогенезом стрессорных расстройств (депрессией, вызванной у детей опытом насилия и плохого обращения), а Фокс и соавт. [56] убедительно продемонстрировали у детей связь данного полиморфизма с поведенческим ингибированием — личностной характеристикой-предиктором тревоги.

В заключение, важно подчеркнуть, что мозговые моноамины не действуют изолированно в мозге, а тесно взаимодействуют друг с другом и с другими молекулами ЦНС [113, 128]. Так, например, антипанический препарат фенелзин (неселективный ингибитор моноаминооксидазы (МАО) типов А и Б) повышает уровень норадреналина, серотонина и дофамина, также оказывая выраженные мнемотропные эффекты [124]. Мыши, нокаутные по генам МАО А и МАО Б, демонстрируют поведенческий фенотип, аналогичный эффектам фенелзина на тревогу (табл. 1), при этом не обнаруживая нарушений в пространственной рабочей памяти [38]. Напротив, инактивация у

мышей МАО Б приводит к усилению тревоги и ухудшению долговременной памяти [66]. Эти данные еще раз подчеркивают гетерогенную природу фенотипов памяти и тревоги, находящихся под контролем сразу многих медиаторных систем. В подтверждение этому выводу, недавно [21] было показано, что ГАМКергические позитивные модуляторы стероидной природы взаимодействуют с серотонинергической системой в модуляции когнитивных процессов ЦНС, тогда как снижение ГАМКергического тонуса у тревожных мышей, нокаутных по гену серотонинового 5HT1A-рецептора, также сопровождалось нарушениями памяти [147].

Нейропептиды, механизмы нейропластичности

Помимо медиаторов, важную роль в модуляции памяти и тревожности играют мозговые пептиды. Так, например, мутантные мыши, лишенные рецепторов к «анксиогенному» пептиду кортиколиберину, демонстрируют закономерное снижение тревожности, а также ухудшение памяти в У-образном лабиринте [43]. В целом, эти данные соответствуют нашим знаниям о нейротропных эффектах кортиколиберина, и указывают на то, что новые антистрессорные мнемотропные препараты могут быть созданы на основе лигандов, действующих на кортиколиберинергические нейроны [43, 152].

Напротив, мутантные мыши с пониженной чувствительностью тиреоидных рецепторов демонстрируют повышенную тревогу, но сниженную память [68, 168]. Интересно, что хотя кортиколиберин традиционно связывался с механизмами тревоги и памяти, неанксиогенные дозы урокортина — агониста кортиколибериновых рецепторов типа 1 и 2 — вызывал тревогу на фоне повышенной активности миндалины после 5 дней внутримозговых инъекций у крыс [133]. Эти результаты указывают, что кортиколиберин-зависимая модуляция синаптической пластичности, помимо собственно эффектов на тревогу и память, может быть вовлечена в патогенез эмоционально-когнитивных расстройств (см. обзор в [154]).

Гипоталамический аденилатциклазный активирующий полипептид (ГААП) является еще одним регулятором синаптической пластичности, мозговых трофических факторов, выделения нейромедиаторов и нейрональной дифференцировки [121, 122]. ГААП связывается с высокоселективным рецептором типа 1 (PAC1), который чрезвычайно распространен в лимбической системе, особенно в миндалине и гиппокампе. Так как мутантные мыши, лишенные *PAC1*, демонстрируют сниженную тревогу и нарушенное ассоциативное научение [121, 122], можно допустить, что система ГААП/PAC1 непосредственно участвует в регуляции взаимодействия памяти и тревоги. Бесспорно, новые исследования необходимы для понимания биологического значения данной модуляции, в т.ч. ее участия в ГААП/PAC1-медиированной нейроиммунной модуляции и нейропротекции [85], а также нарушений долговременной потенциации [122].

Глиальный кальций-связывающий белок S100B также играет важную модуляторную роль в механизмах памяти [116]. Мыши, нокаутные по гену *S100B*, демонстрируют повышенную долговременную потенциацию и лучшую пространственную память в водном лабиринте Морриса, тогда как мутанты с повышенной экспрессией этого белка демонстрируют противоположный фенотип [116]. Эти данные интересны тем, что впервые демонстрируют участие не только нейронов, но и глиальных клеток в механизмах синаптической пластичности, а также нейро-глиальных механизмах модуляции тревоги и памяти.

Протеинкиназа С (ПКС) представляет собой фермент, интенсивно экспрессируемый в лимбической системе — мозговой структуре, регулирующий тревогу и память [2, 25]. Поскольку ПКС выполняет важную роль в механизмах нейропластичности, модуляции синтеза нейромедиаторов и возбудимости нейронов, удаление гена ПКС у мутантных мышей приводит к ожидаемым изменениям в тревожности и обучении [2, 25]. Конкретные механизмы, вызывающие эти изменения, в настоящее время еще не известны. Тем не менее, имеются данные, позволяющие предположить роль в этих процессах постсинаптических ГАМК-А и серотониновых 5HT2 рецепторов [25].

Среди различных мозговых белков-модуляторов синаптической передачи, ras-ассоциированные связывающие белки, например Rab3a [47, 81], заслуживают особого внимания с точки зрения памяти и тревоги. Используя мутантных мышей по гену *Rab3a*, а также мутантов с утраченной функцией этого гена, недавняя работа показала снижение условно-рефлекторного избегания и тревоги [47, 176] на фоне изменений в экспрессии *Rab3a* в гиппокампе и коре мозга [176]. Эти сведения указывают, что белки-модуляторы синаптической передачи непосредственно вовлечены и в процессы регуляции памяти и тревоги.

Следует отметить, что в другой работе Rab3a оказался необходим для синаптической пластичности, индуцированной мозговым нейротрофическим фактором (BDNF) [165], напрямую указывая на функциональную связь между двумя данными молекулами-модуляторами нейропластичности. BDNF является важнейшим нейротрофическим фактором-регулятором роста и дифференцировки мозга [20, 40, 109]. Ряд недавних работ[1] указал на возможную роль BDNF и его рецепторов trkB в модуляции тревоги и памяти (см. также [17, 80, 86, 95, 109]).

Хорошо известно, что гиппокамп и миндалина чрезвычайно богаты BDNF. В недавнем исследовании на крысах обнаружено, что введение BDNF улучшает кратковременную память и снижает тревогу [41]. Напротив, в той же работе было показано повышение тревоги после введения BDNF в повторном эксперименте, позволяя допустить, что различные подтипы тревоги (например, паническая — при первом тестировании, и «выученная» антисипаторная — при втором) по-разному модулируются и взаимодействуют с BDNF-модулируемыми механизмами памяти. Подтверждая данный вывод, активация BDNF-сигнализации в мозге за счет повышения экспрессии рецепторов trkB вызывает анксиолизис [86], тогда как стресс и тревога коррелировали с дефицитом памяти и снижением мозгового BDNF [57, 159] (см. также данные [134, 135] о роли BDNF и его рецепторов в гиппокампальной и амигдалярной памяти, а также в обусловливании страха — еще одном механизме возможного сопряжения памяти и тревоги в ЦНС). В целом, клинические данные соответствуют наблюдениям, полученным на животных. Так, например, полиморфизм по гену *BDNF* человека ассоциируется с тревогой [92], размером гиппокампа [27] и эпизодической памятью [50]. Наряду с описанными выше эксперимен-

[1] см. детали в работах [5, 40, 41, 62, 90, 110, 139], а также обзоре: Калуев А.В. BDNF и серотониновый транспортер в патогенезе депрессии (комментарий к статье Kaufman et al., 2006) // Нейронауки. — 2006. — № 5. — С. 31—34, а также дискуссию в: Kalueff A.V., Wheaton M., Ren-Patterson R., Murphy D.L. BDNF, serotonin transporter and depression // Biol. Psych. — 2006. — in press.

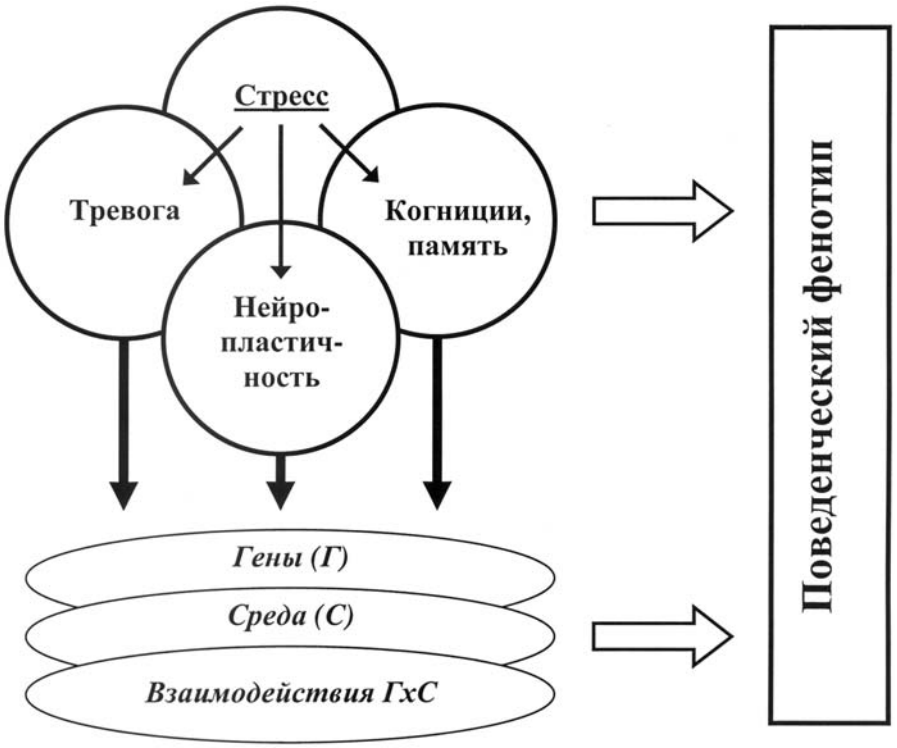


Рис. 1. Взаимодействие стресса, памяти и тревоги

тальными данными, эти сведения подчеркивают важную роль системы BDNF в модуляции синаптической пластичности, а также тревожности и памяти [20].

Важно также отметить, что различные нейромедиаторы тесно взаимодействуют с BDNF в модуляции мозговых процессов. Так, например, BDNF взаимодействует с холинергической, дофаминергической и серотонинергической системами, а также SERT [40, 102, 113, 140, 158, 164], участие которых в механизмах тревоги и памяти было рассмотрено выше. Анализ генетических маркеров человека, ассоциированных с когнитивными дисфункциями, указывает на локусы, содержащие гены *BDNF* и рецепторов ацетилхолина и глутамата [128] (см. также данные [34, 82, 113, 137] о взаимодействии генов *BDNF* и *SERT* в эксперименте и клинике, и дискуссию в [17, 80]).

Заключение

Как уже отмечалось ранее, память и тревожность далеко не всегда изменяются синергично (т.е. следуя правилу «сильная тревога — хорошая память»), указывая на более сложные, нелинейные взаимодействия между данными доменами в ЦНС. Кроме того, не всегда изменение одного домена автоматически ведет к изменениям в другом (табл. 1), указывая на определенную автономность данных процессов в ряде случаев. Тем не менее, большинство приведенных данных указывает на то, что память и тревога перекрываются, взаимодействуя на самых разных уровнях — нейрохимическом, нейрофизиологическом (в том числе нейроанатомическом), фармакологическом и генетическом. Клинические данные, в целом, соответствуют экспериментальным, подчеркивая как все эти факторы, а также факторы среды, могут влиять на тревогу и когнитивные процессы в ЦНС. Не только нейроны, но и глиальные клетки оказываются вовлечены в физиологическую медиацию данных процессов. Наконец, важную роль в синергичной модуляции памяти и тревожности играют нейромедиаторы, нейропептиды и ряд ключевых мозговых белков-модуляторов нейропластичности (рис. 1).

Список литературы

1. Abe Y., Aoyagi A., Hara T. et al. Pharmacological characterization of RS-1259, an orally active dual inhibitor of acetylcholinesterase and serotonin transporter, in rodents: possible treatment of Alzheimer's disease // J. Pharmacol. Sci. — 2003. — Vol. 93. — P. 95—105.

2. Abeliovich A., Paylor R., Chen C. et al. PKC gamma mutant mice exhibit mild deficits in spatial and contextual learning // Cell. — 1993. — Vol. 75. — P. 1263—1271.

3. Adamec R., Burton P., Blundell J. et al. Vulnerability to mild predator stress in serotonin transporter knockout mice // Behav. Brain Res. — 2006. — Vol. 170. — P. 126—140.

4. Akirav I., Raizel H., Maroun M. Enhancement of conditioned fear extinction by infusion of the GABA agonist muscimol into the rat prefrontal cortex and amygdala // Eur. J. Neurosci. — 2006. — Vol. 23. — P. 758—764.

5. Alonso M., Bekinschtein P., Cammarota M. et al. Endogenous BDNF is required for long-term memory formation in the rat parietal cortex // Learn. Mem. — 2006. — Vol. 12. — P. 504—510.

6. Argyropoulos S.V., Nutt D.J. The use of benzodiazepines in anxiety and other disorders // Eur. Neuropsychopharmacol. — 1999. — Vol. 9. — P. S407—S412.

7. Argyropoulos S.V., Sandford J.J., Nutt D.J. The psychobiology of anxiolytic drug. Part 2: Pharmacological treatments of anxiety // Pharmacol.Ther. — 2000. — Vol. 88. — P. 213—227.

8. Atack J.R. Anxioselective compounds acting at the $GABA_a$ receptor benzodiazepine binding site // Curr. Drug Targ. CNS Neurol. Disord. — 2003. — Vol. 2. — P. 213—232.

9. Atack J.R. The benzodiazepine binding site of GABA-A receptors as a target for the development of novel anxiolytics // Expert Opin. Investig. Drugs. — 2005. — Vol. 14. — P. 599—616.

10. Atack J.R., Hutson P.H., Collinson N. et al. Anxiogenic properties of an inverse agonist selective for α3 subunit-containing $GABA_A$ receptors // Br. J. Pharmacol. — 2005. — Vol. 144. — P. 357—366.

11. Bailey K.R., Rustay N.R., Crawley J.N. Behavioral phenotyping of transgenic and knockout mice: practical concerns and potential pitfalls // ILAR J. — 2006. — Vol. 47. — P. 124—131.

12. Bannerman D.M., Deacon R.M., Brady S. et al. A comparison of GluR-A-deficient and wild-type mice on a test battery assessing sensorimotor, affective, and cognitive behaviors // Behav. Neurosci. — 2004. — Vol. 118. — P. 643—647.

13. Bannerman D.M., Rawlins J.N., McHugh S.B. et al. Regional dissociations within the hippocampus — memory and anxiety // Neurosci. Biobehav. Rev. — 2004. — Vol. 28. — P. 273—283.

14. Barad M. Fear extinction in rodents: basic insight to clinical promise // Curr. Opin. Neurobiol. — 2005. — Vol. 15. — P. 710—715.

15. Beleboni R.O., Carolino R.O., Pizzo A.B. et al. Pharmacological and biochemical aspects of GABAergic neurotransmission: pathological and neuropsychobiological relationships // Cell Mol. Neurobiol. — 2004. — Vol. 24. — P. 707—728.

16. Bertolino A., Arciero G., Rubino V. et al. Variation of human amygdala response during threatening stimuli as a function of 5'HTTLPR genotype and personality style // Biol. Psychiatry. — 2005. — Vol. 57. — P. 1517—1525.

17. Berton O., McClung C.A., Dileone R.J. et al. Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress // Science. — 2006. — Vol. 311. — P. 864—868.

18. Beuzen A., Belzung C. Link between emotional memory and anxiety states: a study by principal component analysis // Physiol. Behav. — 1995. — Vol. 58. — P. 111—118.

19. Bierman E.J., Comijs H.C., Jonker C., Beekman A.T. Effects of anxiety versus depression on cognition in later life // Am. J. Geriatr. Psychiatry. — 2005. — Vol. 13. — P. 686—693.

20. Binder D.K., Scharfman H.E. Brain-derived neurotrophic factor // Growth Factors. — 2004. — Vol. 22. — P. 123—131.

21. Birzniece V., Backstrom T., Johansson I.M. et al. Neuroactive steroid effects on cognitive functions with a focus on the serotonin and GABA systems // Brain Res. Rev. — 2006. — in press.

22. Blum S., Hebert A.E., Dash P.K. A role for the prefrontal cortex in recall of recent and remote memories // Neuroreport. — 2006. — Vol. 17. — P. 341—344.

23. Bolivar V., Flaherty L. A region on chromosome 15 controls intersession habituation in mice // J. Neurosci. — 2003. — Vol. 23. — P. 9435—9438.

24. Bontekoe C.J., McIlwain K.L., Nieuwenhuizen I.M. et al. Knockout mouse model for Fxr2: a model for mental retardation // Hum. Mol. Genet. — 2002. — Vol. 11. — P. 487—498.

25. Bowers B.J., Collins A.C., Tritto T., Wehner J.M. Mice lacking PKC gamma exhibit decreased anxiety // Behav. Genet. — 2000. — Vol. 30. — P. 111—121.

26. Bremner J.D., Narayan M., Staib L.H. et al. Neural correlates of memories of childhood sexual abuse in women with and without posttraumatic stress disorder // Am. J. Psychiatry. — 1999. — Vol. 156. — P. 1787—1795.

27. Bueller J.A., Aftab M., Sen S. et al. BDNF Val(66)Met allele is associated with reduced hippocampal volume in healthy subjects // Biol. Psychiatry. — 2006. — Vol. 59. — P. 812—815.

28. Bueno C.H., Zangrossi H., Nogueira R.L., Soares V.P., Viana M.B. Panicolytic-like effect induced by the stimulation of $GABA_A$ and $GABA_B$ receptors in the dorsal periaqueductal grey of rats // Behav. Brain Res. — 2005. — Vol. 21. — P. 65—72.

29. Bueno C.H., Zangrossi H., Viana M.B. The inactivation of the basolateral nucleus of the rat amygdala has an anxiolytic effect in the elevated T-maze and light/dark transition tests // Braz. J. Med. Biol. Res. — 2005. — Vol. 38. — P. 1697—1701.

30. Buhot M.C., Malleret G., Segu L. Serotonin receptors and cognitive behaviour — an update // Idrugs. — 1999. — Vol. 2. — P. 426—437.

31. Buhot M.C., Wolff M., Savova M. et al. Protective effect of 5-HT1B receptor gene deletion on the age-related decline in spatial learning abilities in mice // Behav. Brain Res. — 2003. — Vol. 42. — P. 135—142.

32. Bushell T.J., Sansig G., Shigemoto R. et al. An impairment of hippocampal synaptic plasticity in mice lacking mGlu7 receptors // Neuropharmacology. — 1996. — Vol. 35. — P. A6.

33. Caldji C., Diorio J., Anisman H., Meaney M.J. Maternal behavior regulates benzodiazepine/$GABA_A$ receptor subunit expression in brain regions associated with fear in BALB/c and C57BL/6 mice // Neuropsychopharmacology. — 2004. — Vol. 29. — P. 1344—1352.

34. Caspi A., Sugden K., Moffitt T.E. et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene // Science. — 2003. — Vol. 301. — P. 386—389.

35. Chandra D., Korpi E.R., Miralles C.P. $GABA_A$ receptor γ2 subunit knockdown mice have enhanced anxiety-like behavior but unaltered hypnotic response to benzodiazepines // BMC Neurosci. — 2005. — Vol. 6. — P. 30.

36. Chapouthier G., Venault P. GABA-A receptor complex and memory processes // Curr. Top. Med. Chem. — 2002. — Vol. 2. — P. 841—851.

37. Chapouthier G., Venault P. GABA-A receptor complex and memory processes // Med. Chem. Revs. — 2004. — Vol. 1. — P. 91—99.

38. Chen K., Holschneider D.P., Wu W. A spontaneous point mutation produces monoamine oxidase A/B knock-out mice with greatly elevated monoamines and anxiety-like behavior // J. Biol. Chem. — 2004. — Vol. 279. — P. 39645—39652.

39. Chhatwal J.P., Myers K.M., Ressler K.J., Davis M. Regulation of gephyrin and $GABA_A$ receptor binding within the amygdala after fear acquisition and extinction // J. Neurosci. — 2005. — Vol. 25. — P. 502—506.

40. Chourbaji S., Hellweg R., Brandis D. et al. Mice with reduced brain-derived neurotrophic factor expression show decreased choline acetyltransferase activity, but regular brain monoamine levels and unaltered emotional behavior // Mol. Brain Res. — 2004. — Vol. 121. — P. 28—36.

41. Cirulli F., Berry A., Chiarotti F., Alleva E. Intrahippocampal administration of BDNF in adult rats affects short-term behavioral plasticity in the Morris water maze and performance in the elevated plus-maze // Hippocampus. — 2004. — Vol. 14. — P. 802—807.

42. Clement Y., Chapouthier G. Biological bases of anxiety // Neurosci. Biobehav. Rev. — 1998. — Vol. 22. — P. 623—633.

43. Contarino A., Dellu F., Koob G.F.et al. Reduced anxiety-like and cognitive performance in mice lacking the corticotropin-releasing factor receptor 1 // Brain Res. — 1999. — Vol. 835. — P. 1—9.

44. Crawley J.N. Behavioral phenotyping of transgenic and knockout mice: experimental design and evaluation of general health, sensory functions, motor abilities, and specific behavioral tests // Brain Res. — 1999. — Vol. 835. — P. 18—26.

45. Crestani F., Lorez M., Baer K. et al. Decreased $GABA_A$-receptor clustering results in enhanced anxiety and a bias for threat cues // Nat. Neurosci. — 1999. — Vol. 2. — P. 833—839.

46. Crestani F., Keist R., Fritschy J.M. et al. Trace fear conditioning involves hippocampal alpha5 GABA(A) receptors // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2002. — Vol. 99. — P. 8980—8985.

47. D'Adamo P., Wolfer D.P., Kopp C. et al. Mice deficient for the synaptic vesicle protein Rab3a show impaired spatial reversal lear-

ning and increased explorative activity but none of the behavioral changes shown by mice deficient for the Rab3a regulator Gdi1 // Eur. J. Neurosci. — 2004. — Vol. 19. — P. 1895—1905.

48. Da Cunha C., De Stein M.L., Wolfman C. et al. Effect of various training procedures on performance in an elevated plus-maze: possible relation with brain regional levels of benzodiazepine-like molecules // Pharmacol. Biochem. Behav. — 1992. — Vol. 43. — P. 677—681.

49. Dagnino-Subiabre A., Orellana J.A., Carmona-Fontaine C. et al. Chronic stress decreases the expression of sympathetic markers in the pineal gland and increases plasma melatonin concentration in rats // J. Neurochem. — 2006. — Vol. 97. — P. 1279—1287.

50. Dempster E., Toulopoulou T., McDonald C. et al. Association between BDNF val66 met genotype and episodic memory // Am. J. Med. Genet. — 2005. — Vol. 134. — P. 73—75.

51. De-Paris F., Busnello J.V., Vianna M.R. et al. The anticonvulsant compound gabapentin possesses anxiolytic but not amnesic effects in rats // Behav. Pharmacol. — 2000. — Vol. 11. — P. 169—173.

52. Dirks A., Pattij T., Bouwknecht J.A. et al. 5-HT1B receptor knockout, but not 5-HT1A receptor knockout mice, show reduced startle reactivity and footshock-induced sensitization, as measured with the acoustic startle response // Behav. Brain Res. — 2001. — Vol. 118. — P. 169—178.

53. El Hage W., Peronny S., Griebel G., Belzung C. Impaired memory following predatory stress in mice is improved by fluoxetine // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry — 2004. — Vol. 28. — P. 123—128.

54. El Hage W., Griebel G., Belzung C. Long-term impaired memory following predatory stress in mice // Physiol. Behav. — 2006. — Vol. 87. — P. 45—50.

55. Feusner J., Ritchie T., Lawford B. et al. GABA(A) receptor beta 3 subunit gene and psychiatric morbidity in a post-traumatic stress disorder population // Psychiatry Res. — 2001. — Vol. 104. — P. 109—117.

56. Fox N.A., Nichols K.E., Henderson H.A. et al. Evidence for a gene-environment interaction in predicting behavioral inhibition in middle childhood // Psychol. Sci. — 2005. — Vol. 16. — P. 921—926.

57. Francia N., Cirulli F., Chiarotti F. et al. Spatial memory deficits in middle-aged mice correlate with lower exploratory activity and a subordinate status: role of hippocampal neurotrophins // Eur. J. Neurosci. — 2006. — Vol. 23. — P. 711—728.

58. Gallinat J., Strohle A., Lang U.E. et al. Association of human hippocampal neurochemistry, serotonin transporter genetic variation, and anxiety // Neuroimage. — 2003. — Vol. 26. — P. 123—131.

59. Garpenstrand H., Annas P., Ekblom J. et al. Human fear conditioning is related to dopaminergic and serotonergic biological markers // Behav. Neurosci. — 2001. — Vol. 115. — P. 358—364.

60. Gerlai R. Memory enhancement: the progress and our fears // Genes Brain Behav. — 2003. — Vol. 2. — P. 187—188.

61. Gingrich J.A., Hen R. Dissecting the role of the serotonin system in neuropsychiatric disorders using knockout mice // Psychopharmacology. — 2001. — Vol. 155. — P. 1—10.

62. Gorski J.A., Balogh S.A., Wehner J.M., Jones K.R. Learning deficits in forebrain-restricted brain-derived neurotrophic factor mutant mice // Neuroscience. — 2003. — Vol. 121. — P. 341—354.

63. Graeff F.G., Silveira M.C., Nogueira R.L. et al. Role of the amygdala and periaqueductal gray in anxiety and panic // Behav. Brain Res. — 1993. — Vol. 58. — P. 123—131.

64. Grailhe R., Waeber C., Dulawa S.C. et al. Increased exploratory activity and altered response to LSD in mice lacking the 5-HT(5A) receptor // Neuron. — 1999. — Vol. 22. — P. 581—591.

65. Greco B., Carli M. Reduced attention and increased impulsivity in mice lacking NPY Y2 receptors: Relation to anxiolytic-like phenotype // Behav. Brain Res. — 2006. — Vol. 169. — P. 325—334.

66. Grimsby J., Toth M., Chen K. et al. Increased stress response and beta-phenylethylamine in MAOB-deficient mice // Nat. Genet. — 1997. — Vol. 17. — P. 206—210.

67. Groenink L., van Bogaert M.J., van der Gugten J. et al. 5-HT1A receptor and 5-HT1B receptor knockout mice in stress and anxiety paradigms // Behav. Pharmacol. — 2003. — Vol. 14. — P. 369—383.

68. Guadano-Ferraz A., Benavides-Piccione R., Venero C. et al. Lack of thyroid hormone receptor alpha1 is associated with selective alterations in behavior and hippocampal circuits // Mol. Psychiatry. — 2003. — Vol. 8. — P. 30—38.

69. Hariri A.R., Drabant E.M., Weinberger D.R. Imaging genetics: Perspectives from studies of genetically driven variation in serotonin function and corticolimbic affective processing // Biol. Psychiatry. — 2006. — Vol. 59. — P. 888—897.

70. Hensler J.G. Serotonergic modulation of the limbic system // Neurosci. Biobehav. Rev. — 2006. — Vol. 30. — P. 203—214.

71. Hobin J.A., Ji J., Maren S. Ventral hippocampal muscimol disrupts context-specific fear memory retrieval after extinction in rats // Hippocampus. — 2006. — Vol. 16. — P. 174—182.

72. Holmes A., Murphy D.L., Crawley J.N. Abnormal behavioral phenotypes of serotonin transporter knockout mice: parallels with human anxiety and depression // Biol. Psychiatry. — 2003. — Vol. 54. — P. 953—959.

73. Holmes A., Yang R.J., Lesch K.P. et al. Mice lacking the serotonin transporter exhibit 5-HT(1A) receptor-mediated abnormalities in tests for anxiety-like behavior // Neuropsychopharmacology. — 2003. — Vol. 28. — P. 2077—2088.

74. Hu J.H., Ma Y.H., Jiang J. et al. Cognitive impairment in mice over-expressing gamma-aminobutyric acid transporter 1 (GAT1) // Neuroreport. — 2004. — Vol. 15. — P. 9—12.

75. Izquierdo I., Medina J.H. $GABA_A$ receptor modulation of memory: the role of endogenous benzodiazepines // Trends Pharmacol. Sci. — 1991. — Vol. 12. — P. 260—265.

76. Izquierdo I., Medina J.H. Correlation between the pharmacology of long-term potentiation and the pharmacology of memory // Neurobiol. Learn. Mem. — 1995. — Vol. 63. — P. 19—32.

77. Jerusalinsky D., Kornisiuk E., Izquierdo I. Cholinergic neurotransmission and synaptic plasticity concerning memory processing // Neurochem. Res. — 1997. — Vol. 22. — P. 507—515.

78. Kalisch R., Schubert M., Jacob W. et al. Anxiety and hippocampus volume in the rat // Neuropsychopharmacology. — 2005. — Vol. 14. — P. 1—8.

79. Kalueff A., Nutt D.J. Role of GABA in memory and anxiety // Depress. Anxiety. — 1997. — Vol. 4. — P. 100—110.

80. Kalueff A.V., Avgustinovich D.F., Kudryavtseva N.N., Murphy D.L. BDNF in anxiety and depression // Science. — 2006. — Vol. 312. — P. 1598.

81. Kapfhamer D., Valladares O., Sun Y. et al. Mutations in Rab3a alter circadian period and homeostatic response to sleep loss in the mouse // Nat. Genet. — 2002. — Vol. 32. — P. 290—295.

82. Kaufman J., Yang B.Z., Douglas-Palumberi H. et al. Social supports and serotonin transporter gene moderate depression in maltreated children // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2004. — Vol. 101. — P. 17316—17321.

83. Killgore W.D., Yurgelun-Todd D.A. Activation of the amygdala and anterior cingulate during nonconscious processing of sad versus happy faces // Neuroimage. — 2004. — Vol. 21. — P. 1215—1223.

84. Killgore W.D., Yurgelun-Todd D.A. Social anxiety predicts amygdala activation in adolescents viewing fearful faces // Neuroreport. — 2005. — Vol. 16. — P. 1671—1675.

85. Kojro E., Postina R., Buro C. et al. The neuropeptide PACAP promotes the alpha-secretase pathway for processing the Alzheimer amyloid precursor protein // FASEB J. — 2006. — Vol. 20. — P. 512—514.

86. Koponen E., Voikar V., Riekki R. et al. Transgenic mice overexpressing the full-length neurotrophin receptor trkB exhibit increased activation of the trkB-PLCgamma pathway, reduced anxiety, and facilitated learning // Mol. Cell Neurosci. — 2004. — Vol. 26. — P. 166—181.

87. Korpi E.R., Grunder G., Luddens H. Drug interactions at GABA(A) receptors // Prog. Neurobiol. — 2002. — Vol. 67. — P. 113—159.

88. Korpi E.R., Sinkkonen S.T. $GABA_a$ receptor subtypes as targets for neuropsychiatric drug development // Pharmacol. Ther. — 2006. — Vol. 109. — P. 12—32.

89. Kosel M., Rudolph U., Wielepp P. et al. Diminished $GABA_a$ receptor-binding capacity and a DNA base substitution in a patient with treatment-resistant depression and anxiety // Neuropsychopharmacology. — 2004. — Vol. 29. — P. 347—350.

90. Kusserow H., Davies B., Hortnagl H. et al. Reduced anxiety-related behaviour in transgenic mice overexpressing serotonin 1A receptors // Mol. Brain Res. — 2004. — Vol. 129. — P. 104—116.

91. Lang A.P., de Angelis L. Experimental anxiety and antiepileptics: the effects of valproate and vigabatrin in the mirrored chamber test // Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. — 2003. — Vol. 25. — P. 265—271.

92. Lang U.E., Hellweg R., Kalus P. et al. Association of a functional BDNF polymorphism and anxiety-related personality traits // Psychopharmacology. — 2005. — Vol. 180. — P. 95—99.

93. Lesch K.P. Neurotism and serotonin: a developmental genetic perspective / In: Plomin R., DeFries J., Craig I., McGuffin P. (eds) // Behavioral Genetics in the Postgenomic Era. APA. — 2002. — P. 389—423.

94. Lesch K.P., Zeng Y., Reif A., Gutknecht L. Anxiety-related traits in mice with modified genes of the serotonergic pathway // Eur. J. Pharmacol. — 2003. — Vol. 480. — P. 185—204.

95. Linnarsson S., Bjorklund A., Ernfors P. Learning deficits in BDNF mutant mice // Eur. J. Neurosci. — 1997. — Vol. 9. — P. 2581—2587.

96. Lopez-Rubalcava C., Hen R., Cruz S.L. Anxiolytic-like actions of toluene in the burying behavior and plus-maze tests: differences in sensitivity between 5-HT(1B) knockout and wild-type mice // Behav. Brain Res. — 2000. — Vol. 115. — P. 85—94.

97. Lydiard R.B. The role of GABA in anxiety disorders // J. Clin. Psychiatry. — 2003. — Vol. 64, Suppl 3. — P. 21—27.

98. Maren S., Quirk G.J. Neuronal signalling of fear memory // Nat. Rev. Neurosci. — 2004. — Vol. 5. — P. 844—852.

99. Maron E., Nikopensius T., Koks S. et al. Association study of 90 candidate gene polymorphisms in panic disorder // Psychiatr. Genet. — 2005. — Vol. 15. — P. 17—24.

100. Marowsky A., Fritschy J.M., Vogl K.E. Functional mapping of $GABA_A$ receptor subtypes in the amygdala // Eur. J. Neurosci. — 2004. — Vol. 20. — P. 1281—1289.

101. Masugi M., Yokoi M., Shigemoto R. et al. Metabotropic glutamate receptor subtype 7 ablation causes deficit in fear response and conditioned taste aversion // J. Neurosci. — 1999. — Vol. 19. — P. 955—963.

102. Mattson M.P., Maudsley S., Martin B. BDNF and 5-HT: a dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders // Trends. Neurosci. — 2004. — Vol. 27. — P. 589—594.

103. Mei B., Li C., Dong S. et al. Distinct gene expression profiles in hippocampus and amygdala after fear conditioning // Brain Res. Bull. — 2005. — Vol. 67. — P. 1—12.

104. McCabe C., Shaw D., Atack J.R. et al. Subtype-selective GABAergic drugs facilitate extinction of mouse operant behaviour // Neuropharmacology. — 2004. — Vol. 46. — P. 171—178.

105. MGI (Mouse Genome Informatics, http://www.informatics.jax.org/), 2006.

106. Mizuno T., Aoki M., Shimada Y. et al. Gender difference in association between polymorphism of serotonin transporter gene regulatory region and anxiety // J. Psychosom. Res. — 2006. — Vol. 60. — P. 91—97.

107. MPD (Mouse Phenome Database, http://phenome.jax.org/pub-cgi/phenome/mpdcgi), 2006.

108. Mohler H., Fritschy J.M., Crestani F. et al. Specific GABA(A) circuits in brain development and therapy // Biochem. Pharmacol. — 2004. — Vol. 68. — P. 1685—1690.

109. Monteggia L.M., Barrot M., Powell C.M. et al. Essential role of brain-derived neurotrophic factor in adult hippocampal function // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2004. — Vol. 101. — P. 10827—10832.

110. Montkowski A., Holsboer F. Intact spatial learning and memory in transgenic mice with reduced BDNF // Neuroreport. — 1997. — Vol. 8. — P. 779—782.

111. Morris J.S., Friston K.J., Buchel C. et al. A neuromodulatory role for the human amygdala in processing emotional facial expressions // Brain. — 1998. — Vol. 121. — P. 47—57.

112. Muller U., Cristina N., Li Z.W. et al. Behavioral and anatomical deficits in mice homozygous for a modified beta-amyloid precursor protein gene // Cell. — 1994. — Vol. 79. — P. 755—765.

113. Murphy D.L., Uhl G.R., Holmes A. et al. Experimental gene interaction studies with SERT mutant mice as models for human polygenic and epistatic traits and disorders // Genes Brain Behav. — 2003. — Vol. 2. — P. 350—364.

114. Murphy D.L., Lerner A., Rudnick G., Lesch K.P. Serotonin transporter: gene, genetic disorders, and pharmacogenetics // Mol. Interv. — 2004. — Vol. 4. — P. 109—123.

115. Nemeroff C.B. The role of GABA in the pathophysiology and treatment of anxiety disorders // Psychopharmacol. Bull. — 2003. — Vol. 37. — P. 133—146.

116. Nishiyama H., Knopfel T., Endo S., Itohara S. Glial protein S100B modulates long-term neuronal synaptic plasticity // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2002. — Vol. 99. — P. 4037—4042.

117. Nutt D.J. Neurobiological mechanisms in generalized anxiety disorder // J. Clin. Psychiatry. — 2001. — Vol. 62. — P. 22—27.

118. Nutt D.J. Overview of diagnosis and drug treatments of anxiety disorders // CNS Spectr. — 2005. — Vol. 10. — P. 49—56.

119. Nutt D.J., Malizia A.L. New insights into the role of the GABA(A)-benzodiazepine receptor in psychiatric disorder // Br. J. Psychiatry. — 2001. — Vol. 179. — P. 390—396.

120. Nutt D.J., Ballenger J.C., Sheehan D., Wittchen H.U. Generalized anxiety disorder: comorbidity, comparative biology and treatment // Int. J. Neuropsychopharmacol. — 2002. — Vol. 5. — P. 315—325.

121. Otto C., Martin M., Wolfer D.P. et al. Altered emotional behavior in PACAP-type-I-receptor-deficient mice // Mol. Brain. Res. — 2001. — Vol. 92. — P. 78—84.

122. Otto C., Kovalchuk Y., Wolfer D.P. et al. Impairment of mossy fiber long-term potentiation and associative learning in pituitary adenylate cyclase activating polypeptide type I receptor-deficient mice // J. Neurosci. — 2001. — Vol. 21. — P. 5520—5527.

123. Pape H.C., Stork O. Genes and mechanisms in the amygdala involved in the formation of fear memory // Ann. NY Acad. Sci. — 2003. — Vol. 985. — P. 92—105.

124. Parent M.B., Habib M.K., Baker G.B. Time-dependent changes in brain monoamine oxidase activity and in brain levels of monoamines and amino acids following acute administration of the antidepressant/antipanic drug phenelzine // Biochem. Pharmacol. — 2000. — Vol. 59. — P. 1253—1263.

125. Parks C.L., Robinson P.S., Sibille E. et al. Increased anxiety of mice lacking the serotonin1A receptor // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1998. — Vol. 95. — P. 10734—10739.

126. Paylor R., Nguyen M., Crawley J.N. et al. Alpha7 nicotinic receptor subunits are not necessary for hippocampal-dependent learning or sensorimotor gating: a behavioral characterization of Acra7-deficient mice // Learn. Mem. — 1998. — Vol. 5. — P. 302—316.

127. Payton A., Gibbons L., Davidson Y. et al. Influence of serotonin transporter gene polymorphisms on cognitive decline and cognitive abilities in a nondemented elderly population // Mol. Psychiatry. — 2005. — Vol. 10. — P. 1133—1139.

128. Payton A. Investigating cognitive genetics and its implications for the treatment of cognitive deficit // Genes Brain Behav. — 2006. — Vol. 5. — P. 44—53.

129. Pezze M.A., Feldon J. Mesolimbic dopaminergic pathways in fear conditioning // Prog. Neurobiol. — 2004. — Vol. 74. — P. 301—320.

130. Phelps E.A., O'Connor K.J., Gatenby J.C. et al. Activation of the left amygdala to a cognitive representation of fear // Nat. Neurosci. — 2001. — Vol. 4. — P. 437—441.

131. Picciotto M.R., Zoli M., Lena C. et al. Abnormal avoidance learning in mice lacking functional high-affinity nicotine receptor in the brain // Nature. — 1995. — Vol. 374. — P. 65—67.

132. Quirk G.J., Gehlert D.R. Inhibition of the amygdala: key to pathological states? // Ann. NY Acad. Sci. — 2003. — Vol. 985. — P. 263—272.

133. Rainnie D.G., Bergeron R., Sajdyk T.J. et al. Corticotrophin releasing factor-induced synaptic plasticity in the amygdala translates stress into emotional disorders // J. Neurosci. — 2004. — Vol. 24. — P. 3471—3479.

134. Rattiner L.M., Davis M., Ressler K.J. Differential regulation of brain-derived neurotrophic factor transcripts during the consolidation of fear learning // Learn. Mem. — 2004. — Vol. 11. — P. 727—731.

135. Rattiner L.M., Davis M., Ressler K.J. Brain-derived neurotrophic factor in amygdala-dependent learning // Neuroscientist. — 2005. — Vol. 11. — P. 323—333.

136. Rauch S.L., van der Kolk B.A., Fisler R.E. et al. A symptom provocation study of posttraumatic stress disorder using positron emission tomography and script-driven imagery // Arch. Gen. Psychiatry. — 1996. — Vol. 53. — P. 380—387.

137. Ren-Patterson R.F., Cochran L.W., Holmes A. et al. Loss of brain-derived neurotrophic factor gene allele exacerbates brain monoamine deficiencies and increases stress abnormalities of serotonin transporter knockout mice // J. Neurosci. Res. — 2005. — Vol. 79. — P. 756—771.

138. Ribeiro R.L., Andreatini R., Wolfman C. et al. The «anxiety state» and its relation with rat models of memory and habituation // Neurobiol. Learn. Mem. — 1999. — Vol. 72. — P. 78—94.

139. Rios M, Fan G, Fekete C, Kelly J, Bates B, Kuehn R et al. 2001. Conditional deletion of brain-derived neurotrophic factor in the postnatal brain leads to obesity and hyperactivity // Mol. Endocrinol. — Vol. 15. — P. 1748—1757.

140. Rios M., Lambe E.K., Liu R. et al. Severe deficits in 5-HT2A-mediated neurotransmission in BDNF conditional mutant mice // J. Neurobiol. — 2006. — Vol. 66. — P. 408—420.

141. Rizk A., Curley J., Robertson J., Raber J. Anxiety and cognition in histamine H3 receptor-/- mice // Eur. J. Neurosci. — 2004. — Vol. 19. — P. 1992—1996.

142. Rogan M.T., Leon K.S., Perez D.L., Kandel E.R. Distinct neural signatures for safety and danger in the amygdala and striatum of the mouse // Neuron. — 2005. — Vol. 46. — P. 309—320.

143. Rosahl T.W. Validation of $GABA_a$ receptor subtypes as potential drug targets by using genetically modified mice // Curr. Drug Targ. CNS Neurol. Disord. — 2003. — Vol. 2. — P. 207—212.

144. Ross S.A., Wong J.Y., Clifford J.J. et al. Phenotypic characterization of an alpha 4 neuronal nicotinic acetylcholine receptor subunit knock-out mouse // J. Neurosci. — 2000. — Vol. 20. — P. 6431—6441.

145. Rudolph U., Mohler H. GABA-based therapeutic approaches: $GABA_A$ receptor subtype functions // Curr. Opin. Pharmacol. — 2006. — Vol. 6. — P. 18—23.

146. Sandford J.J., Argyropoulos S.V., Nutt D.J. The psychobiology of anxiolytic drugs. Part 1: Basic neurobiology // Pharmacol. Ther. — 2000. — Vol. 88. — P. 197—212.

147. Sarnyai Z., Sibille E.L., Pavlides C. et al. Impaired hippocampal-dependent learning and functional abnormalities in the hippocampus in mice lacking serotonin(1A) receptors // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2000. — Vol. 97. — P. 14731—14736.

148. Savic M.M., Obradovic D.I., Ugresic N.D., Bokonjic D.R. Memory effects of benzodiazepines: memory stages and types versus binding-site subtypes // Neural. Plast. — 2005. — Vol. 12. — P. 289—298.

149. Savic M.M., Obradovic D.I., Ugresic N.D. et al. Bidirectional effects of benzodiazepine binding site ligands on active avoidance acquisition and retention: differential antagonism by flumazenil and beta-CCt // Psychopharmacology. — 2005. — Vol. 180. — P. 455—465.

150. Savic M.M., Obradovic D.I., Ugresic N.D. et al. Bidirectional effects of benzodiazepine binding site ligands in the passive avoidance task: differential antagonism by flumazenil and beta-CCt // Behav. Brain Res. — 2005. — Vol. 158. — P. 293—300.

151. Sen S., Villafuerte S., Nesse R. et al. Serotonin transporter and $GABA_A$ alpha 6 receptor variants are associated with neuroticism // Biol. Psychiatry. — 2004. — Vol. 55. — P. 244—249.

152. Schulkin J., Morgan M.A., Rosen J.B. A neuroendocrine mechanism for sustaining fear // Trends Neurosci. — 2005. — Vol. 28. — P. 629—635.

153. Schmitt U., Hiemke C. Tiagabine, a gamma-amino-butyric acid transporter inhibitor impairs spatial learning of rats in the Morris water-maze // Behav. Brain Res. — 2002. — Vol. 133. — P. 391—394.

154. Shekhar A., Truitt W., Rainnie D., Sajdyk T. Role of stress, corticotrophin releasing factor (CRF) and amygdala plasticity in chronic anxiety // Stress. — 2005. — Vol. 8. — P. 209—219.

155. Shimshek D.R., Bus T., Kim J. et al. Enhanced odor discrimination and impaired olfactory memory by spatially controlled switch of AMPA receptors // PLoS Biol. — 2005. — Vol. 3. — P. 354.

156. Sibille E., Pavlides C., Benke D., Toth M. Genetic inactivation of the Serotonin(1A) receptor in mice results in downregulation of major GABA(A) receptor alpha subunits, reduction of GABA(A) receptor binding, and benzodiazepine-resistant anxiety // J. Neurosci. — 2000. — Vol. 20. — P. 2758—2765.

157. Singewald N., Salchner P., Sharp T. Induction of c-Fos expression in specific areas of the fear circuitry in rat forebrain by anxiogenic drugs // Biol. Psychiatry. — 2003. — Vol. 53. — P. 275—283.

158. Siuciak J.A., Boylan C., Fritsche M. et al. BDNF increases monoaminergic activity in rat brain following intracerebroventricular or intraparenchymal administration // Brain Res. — 1996. — Vol. 710. — P. 11—20.

159. Song L., Che W., Min-Wei W. et al. Impairment of the spatial learning and memory induced by learned helplessness and chronic mild stress // Pharmacol. Biochem. Behav. — 2006. — Vol. 82. — P. 186—193.

160. Spanis C.W., Bianchin M.M., Izquierdo I., McGaugh J.L. Excitotoxic basolateral amygdala lesions potentiate the memory impairment effect of muscimol injected into the medial septal area // Brain Res. — 1999. — Vol. 816. — P. 329—336.

161. Stahl S.M. Anticonvulsants as anxiolytics, part 1: tiagabine and other anticonvulsants with actions on GABA // J. Clin. Psychiatry. — 2004. — Vol. 65. — P. 291—292.

162. Stein D.J., Matsunaga H. Specific phobia: a disorder of fear conditioning and extinction // CNS Spectr. — 2006. — Vol. 11. — P. 248—251.

163. Stork O., Ji F.Y., Obata K. Reduction of extracellular GABA in the mouse amygdala during and following confrontation with a conditioned fear stimulus // Neurosci. Lett. — 2002. — Vol. 327. — P. 138—142.

164. Szapacs M.E., Mathews T.A., Tessarollo L. et al. Exploring the relationship between serotonin and brain-derived neurotrophic factor: analysis of BDNF protein and extraneuronal 5-HT in mice with

reduced serotonin transporter or BDNF expression // J. Neurosci. Methods. — 2004. — Vol. 140. — P. 81—92.

165. Thakker-Varia S., Alder J., Crozier R.A. et al. Rab3A is required for brain-derived neurotrophic factor-induced synaptic plasticity: transcriptional analysis at the population and single-cell levels // J. Neurosci. — 2001. — Vol. 21. — P. 6782—6790.

166. Toyota H., Dugovic C., Koehl M. et al. Behavioral characterization of mice lacking histamine H(3) receptors // Mol. Pharmacol. — 2002. — Vol. 62. — P. 389—397.

167. Uhart M., McCaul M.E., Oswald L.M. et al. GABRA6 gene polymorphism and an attenuated stress response // Mol. Psychiatry. — 2004. — Vol. 9. — P. 998—1006.

168. Venero C., Guadano-Ferraz A., Herrero A.I. et al. Anxiety, memory impairment, and locomotor dysfunction caused by a mutant thyroid hormone receptor alpha1 can be ameliorated by T3 treatment // Genes Dev. — 2005. — Vol. 19. — P. 2152—2163.

169. Verkuyl J.M., Hemby S.E., Joels M. Chronic stress attenuates GABAergic inhibition and alters gene expression of parvocellular neurons in rat hypothalamus // Eur. J. Neurosci. — 2004. — Vol. 20. — P. 1665—1673.

170. Vicini S., Ortinski P. Genetic manipulations of $GABA_A$ receptor in mice make inhibition exciting // Pharmacol. Ther. — 2004. — Vol. 103. — P. 109—120.

171. Wall P.M., Messier C. Concurrent modulation of anxiety and memory // Behav. Brain Res. — 2000. 109. — P. 229—241.

172. Wang H., Zhu Y.Z., Wong P.T.H., Farook J.M. cDNA microarray analysis of gene expression in anxious PVG and SD rats after cat-freezing test // Exp. Brain Res. — 2003. — Vol. 149. — P. 413—421.

173. Wehner J.M., Balogh S.A. Genetic studies of learning and memory in mouse models. / In: Plomin R., DeFries J., Craig I., McGuffin P. (eds) // Behavioral Genetics in the Postgenomic Era. APA, 2002. — P. 103—121.

174. Wik G., Fredrikson M., Ericson K. et al. A functional cerebral response to frightening visual stimulation // Psychiatry Res. — 1993. — Vol. 50. — P. 15—24.

175. Wolff M., Savova M., Malleret G. et al. Serotonin 1B knockout mice exhibit a task-dependent selective learning facilitation // Neurosci. Lett. — 2003. — Vol. 338. — P. 1—4.

176. Yang S., Farias M., Kapfhamer D. et al. Biochemical, molecular and behavioral phenotypes of Rab3A mutations in the mouse // Genes Brain Behav. — 2006. — in press.

177. Yee B.K., Hauser J., Dolgov V.V. et al. GABA receptors containing the alpha5 subunit mediate the trace effect in aversive and appetitive conditioning and extinction of conditioned fear // Eur. J. Neurosci. — 2004. — Vol. 20. — P. 1928—1936.

178. Yee B.K., Balic E., Singer P. et al. Disruption of glycine transporter 1 restricted to forebrain neurons is associated with a procognitive and antipsychotic phenotypic profile // J. Neurosci. — 2006. — Vol. 26. — P. 3169—3181.

179. Yerkes R.M., Dodson J.D. The relation of strength of stimulus to rapidity of habit-formation // J. Comp. Neurol. Psychol. — 1908. — Vol. 18. — P. 459—482.

180. Yilmazer-Hanke D.M., Roskoden T., Zilles K., Schwegler H. Anxiety-related behavior and densities of glutamate, $GABA_A$, acetylcholine and serotonin receptors in the amygdala of seven inbred mouse strains // Behav. Brain Res. — 2003. — Vol. 145. — P. 145—159.

181. Zarrindast M.R., Bakhsha A., Rostami P., Shafaghi B. Effects of intrahippocampal injection of GABAergic drugs on memory retention of passive avoidance learning in rats // J. Psychopharmacol. — 2002. — Vol. 16. — P. 313—319.

182. Zarrindast M.R., Noorbakhshnia M., Motamedi F. et al. Effect of the GABAergic system on memory formation and state-dependent learning induced by morphine in rats // Pharmacology. — 2006. — Vol. 76. — P. 93—100.

183. Zhang L., Rubinow D.R., Ma W. et al. GABA receptor subunit mRNA expression in brain of conflict, yoked control and control rats // Mol. Brain Res. — 1998. — Vol. 58. — P. 16—26.

184. Zhang S., Amstein T., Stein J. et al. Molecular correlates of emotional learning using genetically selected rat lines // Genes Brain Behav. — 2005. — Vol. 4. — P. 99—109.

185. Zhao S., Edwards J., Carroll J. et al. Insertion mutation at the C-terminus of the serotonin transporter disrupts brain serotonin function and emotion-related behaviors in mice // Neuroscience. — 2006. — Vol. 140. — P. 321—334.

186. Zilles K., Wu J., Crusio W.E., Schwegler H. Water maze and radial maze learning and the density of binding sites of glutamate, GABA, and serotonin receptors in the hippocampus of inbred mouse strains // Hippocampus. — 2000. — Vol. 10. — P. 213—225.

187. Zimmerberg B., Brunelli S.A., Fluty A.J., Frye C.A. Differences in affective behaviors and hippocampal allopregnanolone levels in adult rats of lines selectively bred for infantile vocalizations // Behav. Brain Res. — 2005. — Vol. 159. — P. 301—311.

Neurogenetics and neurobiology of memory and anxiety

ALLAN V. KALUEFF

National Institute of Mental Health (NIMH), Bethesda, MD 20892, USA

Interaction of anxiety and memory represents an essential feature of CNS functioning. Here we review experimental data coming from neurogenetics, neurochemistry and behavioral pharmacology (as well as assess parallel clinical findings) reflecting different mechanisms of memory-anxiety interplay, including brain neurochemistry, circuitry, pharmacology, neuroplasticity, genes and gene-environment interactions.

***Key words**: anxiety, memory, mediators, neurogenetics, neurochemistry, neuropeptides, neuroplasticity*

Сознание и разум (Сообщение II)

ЛЕОНТЬЕВ В.О.

ЦИТ, Одесса, Украина

В дискуссионной статье производится критический анализ существующих определений разумности и сознания в поведении человека и животных, и рассматривается теоретическая связь между этими определениями.

***Ключевые слова**: сознание, разум, поведение*

При обсуждении вопросов разумности животных применяется несколько близких по смыслу терминов — разумность, рассудочное поведение (деятельность), интеллект, мышление (см. детали в [1—4, 7—11, 13—16, 18—27, 28]). В этой статье все эти термины будут пониматься как синонимы, под которыми будет подразумеваться некая способность психики к моделированию внешнего мира и поиску решения определенных задач. Тем не менее, перечисленным терминам можно придавать и различные смыслы (например, [12]).

В монографии [5] приведен перечень представлений о разумности поведения животных многих замечательных исследователей: от В. Келера и Р. Йеркса до современных ученых. А.Н. Леонтьев связывал разумное поведение со способностью к подготовительным действиям, предшествующим непосредственному достижению цели [8].

Американский психолог Н. Майер рассматривал один из аспектов процесса мышления, который заключается в способности в новой ситуации реагировать адекватно за счет экстренной реорганизации ранее приобретенных навыков. Несомненно, разум этим свойством должен обладать. Но не всякая экстренная реорганизация ранее приобретенных навыков будет проявлением разума. Например, при выработке условного рефлекса (УР) второго порядка возникает реакция на второй условный стимул (УС), который никогда не подкреплялся. Причем у высших животных УР может возникать с одного раза. Этот процесс можно рассматривать как выработку адекватной реакции за счет экстренной реорганизации ранее приобретенных навыков, но разумного поведения здесь явно нет.

Согласно А.Р. Лурия, "акт мышления возникает только тогда, когда у субъекта существует соответствующий мотив, делающий задачу актуальной, а решение ее необходимым, и когда субъект оказывается в ситуации, относительно выхода из которой у него нет готового решения — привычного (т.е. приобретенного в процессе обучения) или врожденного" (цит. по [5]). Это мало чем отличается от "способности в новой ситуации реагировать адекватно за счет экстренной реорганизации ранее приобретенных навыков", о которой идет речь в определении Майера. К тому же, новое решение может быть найдено совершенно случайно.

Многие исследователи рассматривали лишь отдельные механизмы мышления или способности: способность к абстракции, восприятие связи между предметами, оперирование скрытыми символами, представление об отсутствующих предметах [30], построение аналогий, способность к логическому выводу, самосознание [29], извлекать знания из взаимодействия со средой, использовать эти знания для организации поведения, прибегать к мышлению, рассуждению и планированию, объединять предыдущие фрагменты знания [17]. Однако никакой набор отдельных механизмов вроде абстракции, самосознания, обобщения, символизации и т. п. не объяснит, что же именно толкает обезьяну в знаменитых опытах Келлера поставить ящик на ящик, чтобы достать банан. И если вместо разумности говорить об инсайте, то это не слишком приближает нас к пониманию сути произошедших психических процессов.

Наиболее точное, на наш взгляд, определение разумности сформулировано Л.В. Крушинским [6]. Мышление, или рассудочная деятельность — это "способность животного улавливать эмпирические законы, связывающие предметы и явления внешнего мира, и оперировать этими законами в новой для него ситуации для построения программы адаптивного поведенческого акта". При этом имеются в виду ситуации, когда у животного нет готовой программы решения, сформированной в результате обучения или обусловленной инстинктом.

Однако в такой формулировке определение Крушинского не вполне конкретно, поскольку "способность улавливать законы "не указывает конкретной формы этого "улавливания". Для конкретизации определения рассмотрим некоторые представления Р. Пенроуза. В работе [9] высказывается гипотеза, что в психике человека формируется аналоговая модель окружающей реальности. При этом физические параметры реальности (геометрические размеры, протяженность во времени, прочность, температура и т.п.) могут моделироваться физическими параметрами деятельности мозга (потенциалами, параметрами нейронных импульсов и т.п.).

Люди могут формировать и цифровые модели. Например, зная размеры автомобиля и ширину ворот, мы можем сделать вывод о возможности проехать в эти ворота. При этом используется цифровая модель. Если же соотношение размеров автомобиля и ширины ворот мы определяем "на глаз", то формируем аналоговую модель той же самой ситуации. Будем предполагать наличие аналоговой модели реальности в психике даже не слишком высокоразвитых животных. Наличие такой модели будет соответствовать "способности животного улавливать эмпирические законы, связывающие предметы и явления внешнего мира" в определении Крушинского.

Возникновение такой модели возможно как при наличии моделируемых объектов в поле зрения, так и в их отсутствие, что уже предполагает формирование их мысленных образов. Низшие животные могут пользоваться этой моделью для предсказания ситуации только при наличии моделируемых объектов в поле зрения. Эта способность не предполагает разумности. Высшие животные могут пользо-

ваться моделью и в отсутствие объектов, что позволяет им, например, предсказывать место появления исчезнувшего за преградой движущегося объекта в тестах Крушинского на экстраполяцию движения. Обычно, способность к экстраполяции считается атрибутом разумности. Однако, не исключено, что экстраполяция прямолинейного движения может возникать чисто механистически в результате, например, иррадиации возбуждения в нервной системе. Для экспериментального исключения этой возможности можно было бы проверять способность на экстраполяцию криволинейного движения. Способны ли все животные, выполняющие линейную экстраполяцию, на экстраполяцию движения по кривой второго порядка, (окружности, например)? Такая способность дала бы гарантию, что это не механистический процесс. Хотя, с другой стороны, даже если линейная экстраполяция является когнитивной способностью, то нелинейная экстраполяция потребует больших когнитивных возможностей, и не все линейно экстраполирующие животные могут оказаться на нее способны. Теперь можно сделать предположение, что существуют особи способные на линейную экстраполяцию на некоторое расстояние R, но не способные на экстраполяцию движения по некоторой кривой второго порядка на то же расстояние R.

Итак, разумность интуитивно связывается с некоей способностью решать задачи. Причем подразумевается "активная" способность. Экстраполяция прямолинейного движения, вероятно, требует лишь "пассивного" удержания характеристик движения исчезнувшего из поля зрения объекта в памяти. Если животное способно формировать адекватные модели физической реальности, то способность к линейной экстраполяции является аналогом первого закона Ньютона в психике. Если на физическое тело не действуют силы, то оно движется равномерно и прямолинейно. Отражение этого закона в психике должно приводить к способности к прямолинейной экстраполяции. Здесь еще нет способности " оперироватьэтими законами в новой для него ситуации ",чего требует вторая часть определения Крушинского, т.е. способность к линейной экстраполяции это уже не неразумность, но еще не разумность. Это некоторая промежуточная способность. В чем же заключается "активность" мышления?

На наш взгляд, под "активностью" мышления следует подразумевать способность манипулировать мысленными образами внешних объектов даже в их отсутствие в поле достижимости органов чувств. Это манипулирование в простейшем случае может быть чисто хаотическим. Но обезьяна, например, если она имеет образы ящиков и образ себя, даже чисто хаотическими манипуляциями и перемещениями образа ящиков по когнитивной карте местности, в конце концов, случайно поместит образы ящиков друг на друга, образ себя на образы ящиков и мысленно найдет способ достать банан в опытах Келера. Это уже будет акт "активного" (т.е. требующего манипуляций образами объектов) мышления. При этом внешне мы можем наблюдать, как обезьяна некоторое время будет находиться в неподвижности. В это время она манипулирует мысленными образами. Возможно, ее выдадут лишь движения глаз и других органов чувств, следующих за движением образа себя по местности. Когда решение будет найдено и образ себя, пусть случайно, будет помещен на образы ящиков, обезьяна без лишних движений направится точно к ящикам и проделает нужные операции. Посторонний наблюдатель может сделать вывод, что произошел инсайт.

Способность манипулировать образами объектов, даже чисто хаотически, будем считать соответствующей второй части определения Крушинского, в которой говорится об оперировании законами внешнего мира. Теперь определение Крушинского [6] можно переформулировать, как способность формировать достаточно точные модели реальности и манипулировать образами внешних объектов в рамках этих моделей с целью поиска решения задачи. Такое определение требует оговорки об отсутствии инстинктивных или ранее выученных способов достижения цели потому, что манипуляции образами объектов могут подчиняться тем же инстинктивным правилам, что и реальные манипуляции. Как уже отмечалось, у животных эти модели аналоговые. У человека же они могут быть цифровыми.

Аналоговые модели реальности есть и у высших, и у низших животных, которым обычно отказывают в разумности. Отличие между разумом и его отсутствием, в рамках описанных представлений, определяется способностью активно манипулировать мысленными образами. Но это не единственное отличие. Еще одно принципиальное отличие состоит в возможности осознания моделей у животных, обладающих зачатками разума[1].

Рекомендуемая литература: [3, 5, 13, 22, 23, 29, 30—33]

Список литературы

1. Аллахвердов В.М. Сознание как парадокс. — ДНК, 2000. — 528 с.

2. Андреева Г.М. Психология социального познания. — Аспект Пресс. М., 2000. — 364 с.

3. Биттерман М. Е. Эволюционное развитие условнорефлекторной деятельности. Механизмы формирования и торможения условных рефлексов. — М.: Наука, 1973. — С. 13—25.

4. Иваницкий А.М. Мозговая основа субъективных переживаний: гипотеза информационного синтеза // Журн. высш. нервн. деят. — 1996. — Т. 46, №2. — С. 241—252.

5. Зорина З.А., Полетаева И.И. Элементарное мышление животных. — Аспект Пресс, 2002. — 320 с.

6. Крушинский Л. В. Биологические основы рассудочной деятельности. — М.: Изд-во МГУ, 1986. — 356 с.

7. Левшина И.П., Шуйкин Н.Н. Особенности поведения крыс в Y-лабиринте, связанные с альтернативным выбором, и их интерпретация в терминах комплексных амплитуд вероятностей // Журн. высш. нерв. деят. — 2003. — Т. 53, №1. — С. 65—69.

8. Леонтьев А.Н. Деятельность, сознание, личность. — Academia, 2004. — 352 с.

9. Пенроуз Р. Тени разума. В поисках науки о сознании. — ИКИ, 2005. — 252 с.

10. Симонов П.В. Эмоциональный мозг. — М.: Наука, 1981. — 215 с.

11. Симонов П.В. Созидающий мозг. Нейробиологические основы творчества. — М.: Наука, 1993. — 208 с.

12. Холодная М.А. Психология интеллекта. — Питер, 2001. — 272 с.

13. Alexandrov Y.I., Sams M.E. Emotion and consciousness: Ends of a continuum // Cogn. Brain Res. — 2005. — Vol. 25 — P. 387—405.

14. Beckers T., Miller R.R., De Houwer J., Urushihara K. Reasoning rats: Forward blocking in Pavlovian animal conditioning is sensi-

[1] См. также детали в: Леонтьев В.О. К вопросу о способности крыс к рассудочной деятельности // Нейронауки. — 2006. — №5. — С. 35—37.

tive to constraints of causal inference // J. Exper. Psychol. — 2006. — Vol. 135. — P. 92—102.

15. Blaisdell A.P., Sawa K, Leising K.J., Waldmann M.R. Causal Reasoning in Rats // Science. — 2006. — Vol. 311. — P. 1020—1022.

16. Brauer J., Kaminski J., Riedel J., Call J., Tomasello M. Making Inferences About the Location of Hidden Food: Social Dog, Causal Ape // J. Compar. Psychol. — 2006. — Vol. 120. — P. 86—105.

17. Byrne R.W. The Thinking Ape. Evolutionary Origins of Intelligence. — Oxford: Oxford Univ. Press, 1998. — 286 p.

18. De Houwer J., Beckers T., Vandorpe S. Evidence for the role of higher-order reasoning processes in cue competition and other learning phenomena // Learn. Behav. — 2005. — Vol. 33. — P. 239—249.

19. Dickinson A., Shanks D.R., Evenden J. Judgement of act-outcome contingency: The role of selective attribution // Quart. J. Exper. Psychol. — 1984. — Vol. 36A. — P. 29—50.

20. Edelman D.B, Baars B.J, Seth A.K. Identifying hallmarks of consciousness in non-mammalian species // Consci. Cognit. — 2005. — Vol. 14 — P. 169—187.

21. Edelman G.M. The remembered present. — Basic Books, New York, 1989.

22. Gray J.A. The contents of consciousness: a neuropsychological conjecture // Behav. Brain Sci. — 1995. — Vol. 18. — P. 659—722.

23. Kahn D., Pace-Schott E.F., Hobson J.A. Consciousness in waking and dreaming: the roles of neuronal oscillation and neuromodulation in determining similarities and differences // Neuroscience. — 1997. — Vol. 78. — P. 13—38.

24. Kamin L.J. Predictability, surprise, attention, and conditioning — In B. A. Campbell & R. M. Church (Eds.). — Punishment and aversive behavior. — 1969. — New York, Appleton-Century-Crofts. — P. 279—296.

25. Lovibond P.F. Causal beliefs and conditioned responses: Retrospective revaluation induced by experience and by instruction // J. Exper. Psychol. — 2003. — Vol. 29. — P. 97—106.

26. Mackintosh N.J. Approaches to the study of animal intelligence // Br. J. Psychol. — 1988. — Vol. 79. — P. 509—525.

27. Mackintosh N.J. Abstraction and discrimination // The Evolution of Cognition / Heyes C., Huber L. (eds). — The Vienna Series in Theor. Biol. — A Bradford Book, The MIT Press. — 2000. — P. 123—143.

28. Mack A., Rock I. Inattentional blindness. — Cambridge, MA: MIT Press. — 1988.

29. Premack D. Animal Cognition // Ann. Rev. Psychol. — 1983. — Vol. 34. — P. 351—362.

30. Rumbaugh D.M., Pate J.L. The evolution of primate cognition: A comparative perspective / H.L. Roitblat, T.G. Bever, H.S. Terrace (eds.). — Animal cognition/Hills-dale, NJ: Erlbaum, 1984. — P. 569—590.

31. Seth A.K., Baars B.J., Edelman D.B. Criteria for consciousness in humans and other mammals // Consci. Cogn. — 2005. — Vol. 14. — P. 119—139.

32. Tononi G. An information integration theory of consciousness // BMC Neurosci. — 2004. — Vol. 5. — P. 42—56.

33. Waldmann M.R., Walker J.M. Competence and performance in causal learning // Learn. Behav. — 2005. — Vol. 33. — P. 211—229.

Consciousness and reason (Communication II)

LEONTIEV V.O.

CIT, Odessa, Ukraine

The paper discusses the existing bio-psychological definitions of human and animal consciousness and reasoning, and analyses their possible inter-relations.

***Key words**: consciousness, reason, reasoning, behavior*

Ганс Селье: об уникальной фотографии из нашего архива

АГАДЖАНЯН Н.А.

Медицинский факультет РУДН, Москва, Россия

Многочисленные исследования ученых-историков науки позволяют увидеть в истории физиологии определенные периоды, отличающиеся своей спецификой. Так, во времена Гиппократа внимание ученых концентрировалось на функциях целостного организма, а на протяжении последующих столетий с помощью прогрессирующих смежных наук — физики, химии, биофизики и биохимии — успешно исследовались функции отдельных органов и систем, включая механизмы их клеточной активности.

В конце XIX века во Франции зародилось обобщенное представление о постоянстве внутренней среды организма и механизмах его поддержания (труды Шарля Риша и Клода Бернара). В дальнейшем, в России интерес к функционированию целостного организма нашел свое отражение в оригинальных материалистических идеях "нервизма" И.М. Сеченова, С.П. Боткина и И.П. Павлова. Одновременно с этим, в трудах У. Кеннона [1] зародилось фундаментальное представление о гомеостазе как о регулируемом постоянстве внутренней среды организма. Кеннон придал социальное значение этому понятию, описав аналогии гомеостаза в организме с "гомеостазом" в общественной жизни [1]. Философский подход к этой проблеме привлек внимание Ганса Селье (1907—1982) — поистине интернационального ученого. Напомним, что Г. Селье родился в англо-немецкой семье, учился в Праге, имел возможность совершенствовать свои знания во многих странах Европы, овладел семью языками (в числе которых был и русский).

На ранних этапах своей научной деятельности Селье сформировал теорию о "стрессе" и общем адаптационном синдроме (ОАС) [2—10]. На обширнейшем экспериментальном материале были установлены эндокринные механизмы неспецифических "стандартных" реакций организма на раздражение любого характера, развивающихся с участием гипофизо-адреналовой системы [2—11]. Была доказана также фазовая структура приспособительных реакций, описаны явления перекрестной резистентности и перекрестной сенсибилизации.

Все эти данные вошли в обиход клинической медицины, и до сего времени не потеряли своей актуальности. Феномен стресса, гомеостаза, нервизма и адаптации, интуитивно предсказанные (и в различной форме описанные) многочисленными поколениями естествоиспытателей, включая Гиппократа, К. Бернара, У. Кеннона, И.М. Сеченова, С.П. Боткина, И.М. Павлова и А.А. Ухтомского, в настоящее время получают новое содержание.

Как известно, Ганс Селье, связал свою творческую научную деятельность с Канадой, где организовал научный институт экспериментальной медицины и хирургии (впоследствие — всемирно известный Международный институт стресса, куда стекались ученые из разных стран). В России второй половины XX века интерес к Селье искусственно сдерживался "идеологами" от науки, а научно-популярная монография Селье "The stress of life" [9] тотчас подверглась резкой критике в печати со стороны некоторых отечественных патофизиологов.

Тем не менее, ученые, свободные от идеологической цензуры, не "побоялись" установить контакт с Селье. Так, в 1960 г. ученики И.П. Павлова — академики П.К. Анохин и Э.А. Асратян — пригласили Г.Селье в Москву для выступления с докладом на заседании Московского физиологического общества. Доклад вызвал ажиотажный интерес. С энтузиазмом его слушали члены коллектива



кафедры физиологии 1-го и 2-го Медицинских институтов, а также физиологи МГУ и других научно-исследовательских и учебных заведений.

В последующие дни он посетил возглавляемую академиком П.К. Анохиным кафедру физиологии Первого Московского медицинского института, где ему был оказан самый теплый прием. На следующий день Г. Селье был гостем одноименной кафедры Второго Московского медицинского института, возглавляемого Э.А. Асратяном. Следует отметить, что доклад Г. Селье и его образно, ярко доложенные идеи произвели на слушателей неизгладимое впечатление. Удалось избежать широкой огласки этого мероприятия, и дальнейшее общение с ученым продолжилось в спокойной обстановке кабинета Э.А. Асратяна. Интерес слушателей побудил Г. Селье, не ограничиваясь во времени, рассказать "за чашкой кофе" (не без армянского коньяка), наряду с научными положениями, и случаи из своей жизни — и все на русском языке!

Эта встреча запечетлена на представленной уникальной фотографии из нашего архива. Среди участников встречи с Гансом Селье были также будущие академик РАН П.В. Симонов, заведующий кафедрой физиологии член-корреспондент РАМН профессор Г.И. Косицкий, профессор кафедры нормальной физиологии РУДН С.А. Чеснокова и другие ученики Асратяна. По воспоминаниям С.А. Чесноковой, профессор Г. Селье оставил у всех впечатление не только крупного мыслителя, но и приветливого человека с интереснейшим неординарным мышлением, полностью погруженным в свой внутренний мир.

В 2007 г. в Будапеште (Венгрия) состоится всемирный конгресс по изучению стресса, посвященный 100-летнему юбилею Г. Селье (см. более детальную информацию о конгрессе на стр. 42 журнала).

Список литературы

1. Cannon W.B. The Wisdom of the Body. — New York, WW Norton, 1939.

2. Selye H. A syndrome produced by diversive nocuous agents // Neture — 1936. — Vol. 138. — P. 32.

3. Selye H. Diseases of adaptation // Wis. Med. J. — 1950. — Vol. 49. — P. 515—516.

4. Stress and the general adaptation syndrome // Br. Med. J. — 1950. — Vol. 17. — P. 1383—1392.

5. Selye H. The general-adaptation-syndrome // Annu Rev. Med. — 1951. — Vol. 2. — P. 327—342.

6. Selye H. The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation // Am. J. Med. — 1951. — Vol. 10. — P. 549—555.

7. Selye H. The general-adaptation-syndrome and the diseases of adaptation // Med. Illus. — 1951. — Vol. 5. — P. 367—369.

8. Selye H. Sketch for a unified theory of medicine // Int. Rec. Med. Gen. Pract. Clin. — 1954. — Vol. 167. — P. 181—203.

9. Selye H. The Stress of Life. — 1956. — New York: McGraw-Hill.

10. Selye H. History and present status of the stress concept / Goldberger L., Breznitz S., eds. // Handbook of Stress: Theoretical and Clinical Aspects. — 1982. — New York: The Free Press.

11. Selye H. The nature of stress // Basal Facts. — 1985. — Vol. 7. — P. 3—11.

Hans Selye — a unique photo phom our archives

AGAJANYAN N.A.

Medical faculty, Russian State RUDN University, Moscow, Russia

Memoirs describing Hans Selye's 1960 visit to Moscow, and his several meetings with Russian colleagues-neuroscientists.

К 85-летию со дня рождения и 50-летию со дня смерти К.К. Монтгомери (1921—1956)

НУЦА Н.А.

Центр физиолого-биохимических проблем, Киев, Украина

Профессор Кэй Монтгомери (1921—1956) является одним из классиков современной зоопсихологии стресса, мотивации и исследовательского поведения [1—3, 5, 10][1]. Монтгомери, в частности, принадлежит классическая теория амбивалентости исследовательского поведения как результата баланса между неофилией (тягой исследовать) и неофобией (тревоги, боязни перед новизной среды) [10], а также классические исследования влияния других мотивационных факторов (голода, жажды) на исследовательскую активность (см. обзор в [3]). Наиболее используемый тест при моделировании тревоги — крестообразный лабиринт — также основан на ранних наблюдениях Монтгомери [1]. К сожалению, нам мало известно о личности этого ученого, о его жизни и творчестве [1]. В этом году исполняется 85 лет со дня рождения Монтгомери, а также 50 лет со дня его трагической гибели. Настоящая статья рассказывает о жизни К. Монтгомери и анализирует его научное наследие.

Кэй Камерон Монтгомери (Kay Kameron Montgomery) родился 13 мая 1921 года в Гринсбери (Пенсильвания, США) в семье Франклина П. Монтгомери и Элизабет МакКей. Отец Монтгомери был дизайнером интерьеров, мать — домохозяйкой [8, 9]. С детства Монтгомери увлекался музыкой ("был очень музыкален от рождения" — как сам писал о себе). После окончания школы (с перерывом на службу в армейском гидрометцентре в 1943—1946 гг.) Монтгомери обучается в разных университетах США. Проучившись год в Университете Флориды и год в Мюррейском педагогическом колледже, Монтгомери переезжает в Алабаму, где год учится в Политехническом институте. Затем следует учеба в Университете Северной Каролины (1 год) и Университете Чикаго (в котором Монтгомери в течение 4 лет он обучается на факультете психологии) [8]. В Университете Чикаго Монтгомери получает степень бакалавра (1946 г.) и защищает диссертацию (1949 г.) по экспериментальной зоопсихологии.

В этом же году Монтгомери поступает в Гарвард на работу преподавателем психологии, однако через год переезжает в Корнельский университет, где в качестве доцента два года преподает экспериментальную психологию [8]. В это же время в престижных журналах по экспериментальной психологии выходит целый ряд классических статей Монтгомери [Основные работы, 1—5] по проблемам реактивного и условного торможения, спонтанной альтернации и исследовательского поведения.

В июле 1952 г. Монтгомери поступает на работу в Йельский университет, где в качестве ассистента профессора начинает вести целый ряд пользующихся популярностью у студентов курсов — "Введение в психологию", "Экспериментальная психология", и "Интенсивные мето-



К.К. Монтгомери во время семинара в Чикагском университете (1944 г.)



Официальный портрет К.К. Монтгомери (1945 г.)

[1] См. также список основных работ К. Монтгомери в Приложении



К.К. Монтгомери с супругой (1945 г.)

ды в психологии". По признанию многих современников [6, 7, 11], Монтгомери сделал немало для того, чтобы существенно улучшить курс введения в психологию, читаемый студентам в Йеле. Там же Монтгомери ведет интенсивные исследования в области зоопсихологии обучения и мотивации у крыс (основные работы [6—14]). В 1952 г. в журнале сравнительной физиологии и психологии появляется продолжение работ в области изучения исследовательского поведения в виде двух статей [4, 5]. По признанию друзей Монтгомери того времени [4, 6], он был приветливым и доброжелательным коллегой, который достойно держался на уровне Скинера и других корифеев.

Все это время Монтгомери страдает от тяжелой биполярной депрессии, и много времени проводит в клинике [8]. При этом он продолжает активно работать. Так, например, в 1953 г. выходят сразу три статьи Монтгомери, посвященные исследовательскому поведению [7—9], и Монтгомери получает большой грант на изучение исследовательского поведения животных от правительства США.

В 1953 г. молодой аспирант-исследователь Филипп Зимбардо (в настоящее время — известный американский психолог, бывший президент Американской ассоциации психологов) [11] начинает работать с Монтгомери [Основные работы: 14]. Зимбардо был единственным (и последним) ассистентом Монтгомери, активно помогавший ему исследовать роль сенсорной депривации в формировании поведения животных.



К.К. Монтгомери за работой (1945—1946 г.)



К.К. Монтгомери после защиты докторской диссертации (1949 г., Чикагский университет)

В 1955—1957 гг. выходят совместные работы Монтгомери и Зимбардо на эту тему [14], (см. также полный список ранних работ в [12]).

По признанию Зимбардо [11], Монтгомери был очень активным, крайне амбициозным и много работающим исследователем. Он был также чрезвычайно требователен к своим студентами и сотрудникам, часто давая им длинные списки заданий с указанием сроков исполнения, но предоставляя мало практической помощи или инструкций. Таким образом, коллеги Монтгомери были вынуждены делать многие вещи впервые, часто — интуитивно, не имея четких инструкций своего руководителя.

В итоге, не самым рациональным образом организованная работа занимает у них много времени, и требует них полной отдачи. Разумеется, это далеко не всегда находило должное понимание и порой встречало ропот и оппозицию [8]. Кроме того, Монтгомери был не очень открытым человеком, и не особенно старался поддерживать отношения на личном уровне как с собственными сотрудниками, так и с другими коллегами по кафедре.

В силу этих причин в 1955—1956 гг. растет некоторая напряженность в отношениях между Монтгомери и его коллегами по университету [1, 8]. Все это особенно остро проявилось в 1956 г., когда, несмотря на неординарные научные заслуги и достижения Монтгомери, Йельский университет в очередной раз отказывает Монтгомери в предоставлении постоянной профессорской ставки [11]. Это обстоятельство стало для него большим ударом, и усугубилось переживаниями Монтгомери по поводу болезни своего второго ребенка, а также отказа Университета продлить и без того долгий отпуск по болезни[2]. Страдая от тяжелейшей депрессии, 7 июля 1956 года в возрасте 35 лет Монтгомери совершил самоубийство, отравившись угарным газом. Филипп Зимбардо был вынужден перейти в аспирантуру в лабораторию прославленного профессора Нила Миллера (Neal Miller, 1909—2002), и вскоре после защиты диссертации (по половому поведению крыс) начал успешную карьеру в Стэнфорде, работая в области психологии человека. Коллега Монтгомери, Нил Миллер многие годы успешно работал в области экспериментальной психологии стресса, став одним из крупнейших современных экспериментальных психологов.

Многие работы К. Монтгомери по праву считаются основополагающими в области экспериментальной нейробиологии поведения. По данным международного индекса цитирования ISI Web of Science, по состоянию на июль 2006 г., то есть за последние 50—55 лет, работы Монтгомери были процитированы только в англоязычной индексируемой литературе в общей сложности более чем 1150 раз. В частности, наиболее важная статья Монтгомери — о роли страха в исследовательском поведении [13, Приложение] — цитировалась 330 раз, а работа, написанная в соавторстве с Монкманом на эту же тему [11, там же] — более 75 раз. Статья Монтгомери о роли исследовательской мотивации в обучении [10] была процитирована около 115 раз, а его классические работы о роли двигательной депривации, голода и жажды в исследовательской мотивации [8, 9] соответственно 60 и 80 раз. Другая известная работа К. Монтгомери, посвященная исследовательскому поведению [7, там же], была процитирована в международной биомедицинской литературе порядка 80 раз, а цикл его работ 1951—1952 гг. по изучению спонтанной альтернации у крыс [1—5, там же] — в общей сложности более чем 320 раз. В целом, следует отметить, что интерес к трудам Монтгомери не ослабевает и в наше время, а за последние 5 лет отмечается и значительный рост цитирования этого автора. Сегодня можно с уверенностью сказать, что исследования К. Монтгомери оказали большое влияние на нейробиологию поведения, и по-прежнему остаются актуальными для современной нейронауки.

Автор благодарит коллег-членов Российского общества биопсихиатрии за предоставленную возможность ознакомиться с документами из архива Общества, а также библиотеки и архивы Корнелльского, Йельского и Гарвардского университетов.

В статье использованы фотографии из личного архива д-ра Скотта Монтгомери [9], старшего сына исследователя, которому автор выражает особую признательность.

Список литературы

1. Нейробиология и биологическая психиатрия. Бюллетень Российского общества биологической психиатрии. — 2003.

2. Bindra D. Comparative psychology // Annu. Rev. Psychol. — 1957. — Vol. 8. — P. 399—414.

3. Cofer C.N. Motivation // Annu. Rev. Psychol. — 1959. — Vol. 10. — P. 173—201.

4. Coons E. Личное сообщение, 2003, 2004.

5. Gorry T.H., Chibucos T.R., Bell R.W. Visual and tactual variation seeking in the rat: intermodal effects of early rearing // Dev. Psych. — Vol. 4. — P. 123—132.

6. Lambert W. Личное сообщение, 2003, 2004.

7. Logan F. Личное сообщение, 2003, 2004.

8. Montgomery C.C. Архивные документы (1946—1956). Архив Российского общества биологической психиатрии.

9. Montgomery S.L. Личное сообщение и архив, 2005, 2006.

10. O'Keefe J., Nadel L. The hippocampus as a cognitive map. — Oxford, Oxford University Press, 1978. — 312 p.

11. Zimbardo P. Личное сообщение, 2003, 2004.

12. Zimbardo P. Веб-сайт: http://zimbardo.com, 2004—2006.

13. Zimbardo P. Стенограмма речи проф. Гордона Бауэра по случаю выхода Зимбардо на пенсию (http://zimbardo.com/downloads/Phils%20Retirement%20Speech.pdf).

Приложение. Основные научные работы К. Монтгомери

1. Montgomery K.C. An experimental investigation of reactive inhibition and conditioned inhibition // J. Exp. Psychol. — 1951. — Vol. 41. — P. 39—51.

2. Montgomery K.C. "Spontaneous alternation" as a function of time between trials and amount of work // J. Exp. Psychol. — 1951. — Vol. 42. — P. 82—93.

3. Montgomery K.C. The relation between exploratory behavior and spontaneous alternation in the white rat // J. Comp. Physiol. Psychol. — 1951. — Vol. 44. — P. 582—589.

4. Montgomery K.C. Exploratory behavior and its relation to spontaneous alternation in a series of maze exposures // J. Comp. Physiol. Psychol. — 1952. — Vol. 45. — P. 50—57.

5. Montgomery K.C. A test of two explanations of spontaneous alternation // J. Comp. Physiol. Psychol. — 1952. — Vol. 45. — P. 287—293.

[2] См. детали в письме декана факультета психологии Клода Бакстона от 25 июня 1956 г., за две недели до гибели Монтгомери [8]; см. также речь проф. Гордона Боуэра 1 ноября 2003 г. [13].

6. Montgomery K.C. Concerning the use of analysis of variance on latency data // Am. J. Psychol. — 1953. — Vol. 66. — P. 131—135.

7. Montgomery K.C. Exploratory behavior as a function of similarity of stimulus situations // J. Comp. Physiol. Psychol. — 1953. — Vol. 46. — P. 129—133.

8. Montgomery K.C. The effect of the hunger and thirst drives upon exploratory behavior // J. Comp. Physiol. Psychol. — 1953. — Vol. 46. — P. 315—319.

9. Montgomery K.C. The effect of activity deprivation upon exploratory behavior // J. Comp. Physiol. Psychol. — 1953. — Vol. 46. — P. 438—441.

10. Montgomery K.C. The role of the exploratory drive in learning // J. Comp. Physiol. Psychol. — 1954. — Vol. 47. — P. 60—64.

11. Montgomery K.C., Monkman J.A. The relation between fear and exploratory behavior // J. Comp. Physiol. Psychol. — 1955. — Vol. 48. — P. 132—136.

12. Montgomery K.C., Segall M. Discrimination learning based upon the exploratory drive // J. Comp. Physiol. Psychol. — 1955. — Vol. 48. — P. 225—228.

13. Montgomery K.C. The relation between fear induced by novel stimulation and exploratory behavior // J. Comp. Physiol. Psychol. — 1955. — Vol. 48. — P. 254—260.

14. Zimbardo P.G., Montgomery K.C. The relative strengths of consummatory responses in hunger, thirst, and exploratory drive // J. Comp. Physiol. Psychol. — 1957. — Vol. 50. — P. 504—508.

To 85th anniversary of Kay K. Montgomery (1921—1956)

NUTSA N.A.

Center for Physiology and Biochemical Research, Kiev, Ukraine

Конференция, посвященная 10-летию отдела поведенческих и социальных наук НИЗ

10 years to the NIH Office of Behavioural and Social Sciences Research

21—22 июня 2006 г. в Бетесде (США) прошла научная конференция, посвященная 10-летию отдела поведенческих и социальных наук (Office of Behavioral and Social Sciences Research, OBSSR) Национального Института здоровья (НИЗ). Наряду с 27 институтами НИЗ, со-организаторами и спонсорами конференции выступили Американское психологическое общество и Ассоциация медицинских колледжей.

В приветственном слове директор OBSSR д-р. Дэвид Абрамс подчеркнул важное значение поведенческих и социальных факторов в патогенезе и терапии самых различных заболеваний организма, а директор НИЗ д-р Элиас Зерхуни отметил особую роль OBSSR в системе НИЗ. На пленарных сессиях были также рассмотрены проблемы взаимодействия генов и среды в патогенезе и терапии (Д-р Трой Дустер, Университет Нью-Йорка), а нобелевский лауреат 2002 г. по экономике Дэниел Канеман из Принстонского университета сделал обзор по современным проблемам валеологии.

Во время пленарных докладов д-р Кристофер Мюррей (Гарвардский университет) подчеркнул возрастающую экономическую роль поведенческой терапии, а Марта МакКлинток (Университет Чикаго) — известный ученый, открывший феномен феромон-зависимой синхронизации цикла у женщин — представила новые данные о роли стресса в патогенезе онкологических заболеваний человека и животных. Д-р Джеймс Джексон (Мичиганский университет) представил обзор по этическим им расовым проблемам психического здоровья, а д-р Стивен Суми (НИЗ) — новые данные о роли стресса в поведении приматов.

В ходе симпозиальных докладов первого дня конференции были также рассмотрены вопросы терапии наркотической зависимости и табакокурения, роль информационных технологий в пропаганде физической активности и здорового образа жизни, проблемы поведенческой и когнитивной терапии подростковой депрессии, а также пути борьбы с наркозависимостью и алкоголизмом в современном обществе.

Во время симпозиальных докладов второго дня конференции были рассмотрены экспериментальные (животные) модели наркомании и нейрофизиологические механизмы аддикции. Докладчики также обсудили вопросы нейробиологии раннего стресса у детей и подростков, нейробиологические и психические последствия сексуального насилия над детьми, роль среды в формировании психики детей, гендерные вопросы психического здоровья, а также физиологические механизмы и поведенческие последствия хронического стресса. В работе конференции OBSSR приняли участие более 300 исследователей клинического и экспериментального профилей, а также нейропсихологи и социальные работники.

8-я ежегодная конференция Международного общества по нейрогенетике поведения (IBANGS)

8th Conference of IBANGS — International Behavioural and Neural Genetics Society

19—22 мая 2006 г. в Университете Британской Колумбии (Ванкувер, Канада) прошла ежегодная научная конференция международного общества по нейрогенетике поведения (International Behavioural and Neural Genetics Society, IBANGS).

Конференцию открыла пленарная лекция проф. С. Тонегавы (Массачусетский Технологический Институт) на тему "Молекулярные, клеточные и системные механизмы гиппокампальной памяти". Конференция продолжилась симпозиумом по нейрогеномике, посвященным памяти д-ра Лори Флаэрти (Lorraine Flaherty). В работе симпозиума приняли участие многочисленные коллеги и ученики Л. Флаэрти.

Второй день работы конференции открывался пленарным докладом проф. Дугласа Вольстена (Университет Виндзора, Канада) о проблемах наследования и наследственности поведения. Работу конференции продолжил симпозиум по нейробиологии эмоций. Проф. М. Кабанак (Университет Лаваля, Канада) рассмотрел фило- и онтогенетические аспекты гедонического поведения человека и животных. Во время докладов были также рассмотрены вопросы эволюции и нейрофизиологии игрового поведения и социальной коммуникации.

Во второй половине дня под председательством проф. Р. Брауна (Университет Дальхузи, Канада) состоялся симпозиум "Сенсорные системы и поведение", в ходе которого докладчики рассмотрели вопросы и методы фенотипирования сенсорных систем лабораторных животных в эксперименте.

Третий день конференции открывался симпозиумом по моноаминергическим механизмам депрессии. Проф. К. Леш (Университет Вюрцбурга, Германия) представил современный обзор о роли взаимодействия генов и факторов среды в патогенезе депрессии, а д-р Тим Ньюман (Национальный институт алкоголизма, США) — последние данные о полиморфизме моноаминергических генов и их роли в поведении приматов. Во время докладов других авторов были рассмотрены изменения в депрессивном поведении мутантных мышей, нокаутных по генам серотонинового, норадреналинового и дофаминого транспортеров.

Во второй половине последнего дня конференции, на симпозиуме под председательством проф. Р. Герлаи (Университет Торонто, Канада), докладчики рассмотрели вопросы нейрогенетики социального поведения, экспериментальные модели аутизма и социальной фобии, а также перспективы использования низших позвоночных для исследования социального поведения в нейробиологическом эксперименте.

Календарь конференций

Декабрь 2006		
01.12.—02.12.	Neurophysiology of Developmental Disorders	Freiburg, Germany
13.12.—15.12.	2nd Mediterranean Conference of Neurosciences	Marrakech, Morocco
Март 2007		
28.03.—01.04.	Göttingen Meeting of the German Neuroscience Society	Gottingen, Germany
29.03.—31.03.	The First International Congress on Epilepsy, Mind & Brain http://www.kenes.com/epilepsy	Prague, Czech Republic
Апрель 2007		
01.04.—04.04.	19th National Meeting of the British Neuroscience Association http://www.bna.org.uk/bna2007	Harrogate, North Yorkshire, UK
Июль 2007		
12.07.—17.07.	IBRO World Congress of Neuroscience http://www.ibro2007.org/	Melbourne, Australia
Сентябрь 2007		
04.09.—08.09.	VIIIth European Meeting on Glial Cells in Health and Disease http://www.euroglialcell.org/	London, UK
15.09.—19.09.	39th Annual General Meeting of the European Brain and Behaviour Society EBBS 2007 http://www.ebbs-science.org/	Trieste, Italy
Ноябрь 2007		
03.11.—07.11.	Annual Meeting of the American Society for Neuroscience	San Diego, CA, USA
28.11—02.12.	World Psychiatric Association 2007 International Congress wpa2007@meetingplanners.com	Melbourne, Australia
Июль 2008		
12.07.—16.07.	FENS Forum 2008 http://fens.mdc-berlin.de/	Geneva, Switzerland
20.07.—25.07.	XXXI International Congress of Psychology (ICP) http://www.icp2008.de/	Berlin, Germany
November 2008		
15.11.—19.11.	Annual Meeting of the American Society for Neuroscience	Washington, DC, USA

Международные школы по нейробиологии в 2006 году

- Arcachon, France, August 7 — September 1, 2006. Advanced Course in Computational Neuroscience — a PENS Summer School
- Lausanne — Geneve, Switzerland, September 4—24, 2006. Imaging brain function: from molecules to mind — a PENS Training Center
- Bordeaux, France, September 9—30, 2006. Basic mechanisms of synaptic function — a PENS Training Center
- Kitzbuehel, Austria, December 10—17, 2006. Brain basis of social interaction: from concepts to imaging — PENS-Hertie Winter School

http://fens.mdc-berlin.de/pens/

- European Behavioural Pharmacology Society (EBPS) Workshop 2006 "Neurodegeneration; basic mechanisms of motor and cognitive dysfunctions", Cracow (Poland), September 2—4, 2006. www.cracow2006.ebps.org

Конференции и школы по нейропсихофармакологии ECNP (European College of Neuropsychopharmacology) www.ecnp.nl

- 19th Congress of ECNP, Paris, France, September 16—20, 2006
- 20th Congress of ECNP, Vienna, Austria, 13—17 October, 2007
- 2007 ECNP Workshop on Neuropsychopharmacology for Young Scientists in Europe, 8—11 March 2007, Nice, France
- 2008 ECNP Workshop on Neuropsychopharmacology for Young Scientists in Europe, 6—9 March 2008, Nice, France
- 21st Congress of ECNP, 30 August — 3 September, 2008, Barcelona, Spain
- 22nd Congress of ECNP, 12—16 September 2009, Istanbul, Turkey

115th Annual Convention of American Psychological Association [APA]

San Francisco, CA, USA
16—19 August 2007
Phone: +1 202 336 5510
WWW: http://www.apa.org/

2nd International Congress of Biological Psychiatry

17—21 April 2007 Santiago de Chile
www.wfsbp-santiago2007.org
www.wfsbp.org

1st July 2006: Call for Posters/ Free Communication Abstracts
15 November 2006: Deadline for Receipt of Posters/Free Communication Abstracts
15 December 2006: Posters/Free Communication Abstracts Acceptance/Rejection
15 December 2006: Early registration deadline

Congress Secretariat
WFSBP Global Headquarters, Avenue de Tervueren, 300
B-1150 Brussels — Belgium
Tel: +32 2 743 15 80 Fax : +32 2 743 15 50

XIVth World Congress on Psychiatric Genetics

28 October — 1 November 2006
Cagliari, Sardinia, Italy
lynn.delisi@med.nyu.edu
http://www.wcpg.org/

2nd International Congress of Biological Psychiatry
17—21 April 2007 Santiago de Chile

www.wfsbp-santiago2007.org
www.wfsbp.org

Recent years have witnessed radical progress in the field of neuroscience that is consequently revolutionizing concepts and attitudes related to mental health. Advances in biology and molecular genetics, the availability of modern technologies such as brain Neuroimaging, and the development of a new generation of treatments based upon neuroplasticity concepts, are collectively opening new and exciting avenues within the field. The conference will be structured around intensive workshops and symposia, as well as an outstanding showcase of plenary lectures. This will enable lively discussion and debate of the topics as well as the integration between the rapid development of scientific knowledge and its impact on diagnoses, treatment, and rehabilitation of patients with mental disorders. We look forward to seeing you in Chile in April 2007, and joining us to make this Congress an exceptional meeting.

Prof. Siegfried Kasper, Congress President
President, World Federation of Societies of Biological Psychiatry

Prof. Veronica Larach-Walters, Chair, Local Organizing Committee
Chilean Society of Biological Psychiatry

Dr. Daniel Flores-Amargos, Co-Chair, Local Organizing Committee
President, Latin American Federation of Societies of Biological Psychiatry

1st July 2006: Call for Posters/ Free Communication Abstracts
15 November 2006: Deadline for Receipt of Posters/Free Communication Abstracts
15 December 2006: Posters/Free Communication Abstracts Acceptance/Rejection
15 December 2006: Early registration deadline

Congress Secretariat
WFSBP Global Headquarters, Avenue de Tervueren, 300
B-1150 Brussels — Belgium
Tel: +32 2 743 15 80 Fax: +32 2 743 15 50

6-й международный конгресс по нейроэндокринологии (США, 19—22 июня 2006 г.)

6th International Congress of Neuroendocrinology (ICN 2006), 19—22 June 2006, Pittsburgh, Pennsylvania, USA

ICN 2006 will comprise 6 Plenary Lectures, 23 Symposia, Hot Topics, Poster Sessions and Workshops focusing on state of the art technologies.
Secretariat: Kristie L. Maple, Conference Manager
UPMC/Center for Continuing Education in the Health Sciences
Suite 220 , Medical Arts Building, 200 Lothrop Street, Pittsburgh, PA 15213
Phone: (412) 647-9539 Fax: (412) 647-8222 www.icn2006.com E-mail: icn2006@sympatico.ca

16-я конференция по нейрофармакологии (США, 11—13 октября 2006 г.)

16th Neuropharmacology Conference "Long Term Potentiation (LTP) — Forty unforgettable Years" 11—13 October 2006, Atlanta, USA

www.neuropharmacology-conference.elsevier.com
Organizers: Elsevier, Tracey Collier, Neuropharmacology 2006 Conference Secretariat
47 Red House Road, Bodicote, Banbury, Oxon OX15 4AZ , UK
Tel: +44 (0) 1295 25 33 34 Fax: +44 (0) 1295 25 33 34. E-mail: np-conference@elsevier.com
Abstract submission deadline: 16th June 2006

WORLD CONFERENCE OF

STRESS

HANS SELYE 1907–2007

including the 3rd Cell Stress Society International Congress on Stress Responses in Biology and Medicine

Всемирный конгресс по изучению стресса (Венгрия, 23—26 августа 2007 г.)

2007 World Conference of Stress (Budapest, Hungary) "Centennial anniversary of Hans Selye, the founder of the stress concept"

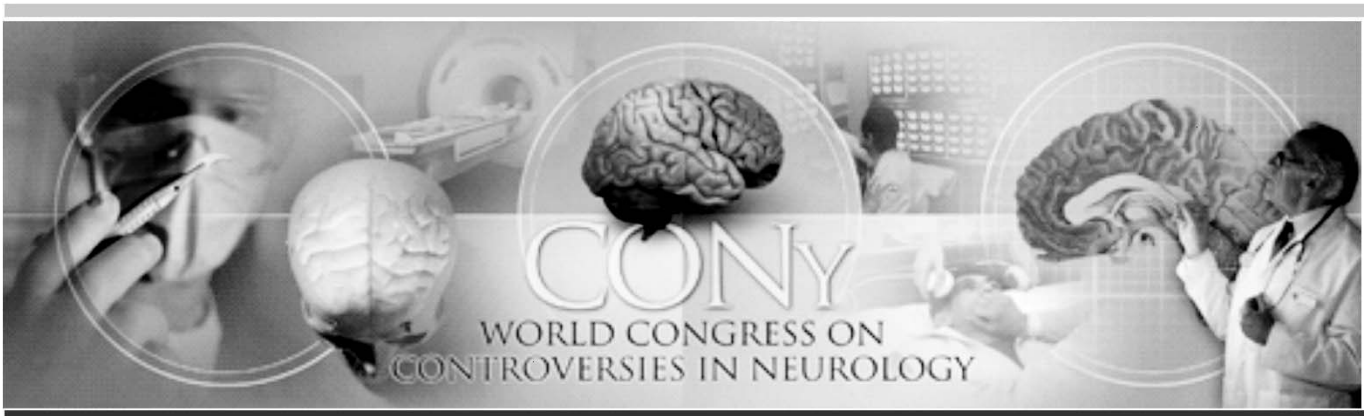
The Conference will celebrate the centennial birth anniversary of Hans Selye, the founder of the stress concept with more than 50 symposia from stress proteins to psychosocial stress. With this Conference we would like to show that science is not only a lifetime commitment, but also a lot of creativity and fun. To help us to plan the meeting better and to receive further information, you are welcome to submit your nonbinding pre-registration at www.stress07.com

We will have several special programs for young scientists including scholarships. On behalf of all the organizers, I am looking forward to have you as our partner in this exciting endeavor.

Prof. Peter Csermely, Chairman of the Organizing Committee. Www.stress07.com

CONy

1st World Congress on
CONTROVERSIES IN NEUROLOGY (CONy)



Estrel Hotel & Convention Center
Berlin, Germany

September 6-9, 2007

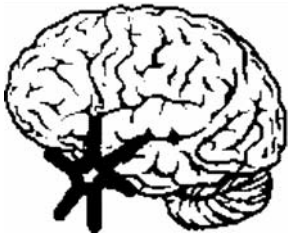
A comprehensive congress fully devoted to clinical debates and controversial issues in a wide spectrum of neurological conditions

www.comtecmed.com/cony

10-я Международная конференция по нейронаукам и биологической психиатрии

”Стресс и поведение”

Санкт-Петербург, Россия
16—20 мая 2007 г.



Centre for Physiology and Biochemical Research (CPBR)
The Russian Society for BioPsychiatry (RSBP)
The Russian Neuroscience Society (RNS)

10th Jubilee Multidisciplinary International Conference of Neuroscience and Biological Psychiatry

«Stress and Behavior»

St-Petersburg, Russia
May 16—20, 2007

Conference topics

- stress, fear; anxiety, depression
- neurogenetics
- neuromediators and transporters
- neurosteroids in the CNS
- neurochemistry and neurophysiology of stress
- neuropsychopharmacology and neuroendocrinology
- experimental models of behavior
- memory and learning
- psychophysiology and neuropsychology
- psychoneuroimmunology
- general psychiatry
- neuroethology and human ethology
- epilepsy
- other brain/behavioral disorders

Conference Chair: Dr. Allan V. Kalueff, PhD Hon, CBiol (Washington, USA)

Co-Chairs of the Program Committee:
Prof. Viktor M. Klimenko, PhD, MD (St-Petersburg, Russia)
Prof. Oleg G. Syropyatov, PhD, MD (Kiev, Ukraine)

Conference Secretary General: Natalia A. Zinevych, PE (Washington, USA)

Conference working language is English.
Conference abstracts will be published in a special issue of "Neironauki" — the Russian Journal of Neuroscience (Moscow)

Additional social events:

Ivan Pavlov's Museum-Flat organized tour
Ivan Pavlov's Office and Tower or Silence organized tour
Shalyapin's Museum organized tour
Nabokov's museum organized tour
Guided tour to summer Royal suburban palaces

Conference Registration

Delegate Registration form:
- Name;
- Title;
- Affiliation;
- Address;
- Telephone and fax numbers;
- E-mail, web-site;
- Accompanying person(s);
- Title of the abstract (if presenting)

The registration form shall be sent between September 1, 2006 and February 28, 2007 by e-mail to the conference Organizing Committee (biopsych-2007@mail.ru) together with the abstract(s) and proof of registration fees payment. Conference delegates may present abstract, or attend the conference without presenting the abstract. One abstract is accepted per each registered delegate.

Abstracts

All abstracts must be written in English (up to 2 pages A4 in Word format, Times 12 pt, 1.5 spaced) and consist of the following sections:
1) Title of the abstract;
2) Authors (example: A.B. Smith, D.J. Kalm), presenting author first;
3) Organisation(s): example: Texas State University, Texas, USA;
4) Introduction;
5) Methods;
6) Results and discussion;
7) Conclusion.

Submitted papers cannot be edited or corrected. All authors must receive a written confirmation of their registration form and abstracts being received by the conference Secretariat. Deadline for submission of papers is strictly 28 February 2006. NO TABLES, FIGURES OR REFERENCES.

Registration fees

Following the Conference's traditions, the registration fees are kept very low.

- Conference Registration fee this year will be: 20 euro (15 euro for students under 30) for scientists from countries with current economic difficulties (C.I.S., African, selected Asian, South-American countries) and 60 euro for delegates from other countries (30 euro for students under 30), if registered before 28 February 2007.
- Late registration fee after this date will be 25 euro (C.I.S., African, selected Asian and South-American countries delegates and students) and 70 euro (other categories).
- No fee is traditionally charged for the accompanying persons.

Russian visas

Foreign participants may require Russian visas to enter the country. The Organizing committee assists in obtaining Russian visas through the conference authorised tour-operator (contact the Organizing Committee for assistance).

Conference Organizing Committee:

N.A. Zinevych, Conference Secretary General
13001 Crookston Lane, Suite 21
Rockville 20851 MD USA
E-mail: biopsych-2007@mail.ru

Российское нейробиологическое общество (РНО)
The Russian Neuroscience Society (RNS)

Основные положения Устава общества

Российское нейробиологическое общество (РНО) — добровольное некоммерческое объединение специалистов в области нейронаук. Общество декларирует принципы свободы от какой-либо политической, религиозной, национальной и экономической тенденциозности и иных ограничений, неприемлемых по моральным соображениям или препятствующих свободному развитию научных знаний в области нейронаук и их внедрению в практику. Общество ставит перед собой следующие задачи:

- углубление знаний о нейронауках;
- распространение и популяризация знаний в области нейронаук; поддержка междисциплинарных и мультидисциплинарных подходов в области нейронаук;
- развитие взаимодействия между клиниками и нейробиологическими лабораториями;
- пропаганда естественнонаучных взглядов в области нейронаук, ограничение влияния в данной области псевдонаучных и ненаучных направлений;
- поддержка исследований, проводимых молодыми учеными;
- развитие сотрудничества отечественных специалистов с международными организациями, установление и поддержка научных связей и контактов между нейробиологами и психиатрами России и других стран, активное продвижение совместных исследовательских проектов и программ.

Общество объединяет российских исследователей, работающих в России и за рубежом, а также иностранных ученых, разделяющих цели и задачи Общества. Участие в работе Общества не зависит от членства и открыто для всех специалистов в области нейробиологии, психиатрии и психологии, разделяющих цели и задачи Общества. Членство открыто для всех исследователей с высшим образованием. Членство в Обществе — добровольное и бесплатное, и не может быть прекращено или приостановлено иначе чем на основании личного заявления члена Общества. Ассоциированными членами общества могут быть Российские и международные научные организации, работающие в области нейронаук, а также образовательные учреждения, профессиональные научные общества и объединения. Официальное ежегодное собрание Общества — Междисциплинарные научные конференции по нейронаукам. В ходе работы конференции проводится собрание членов общества, формируется Научный Совет общества, избираются Президент и Вице-президент общества. Научный совет Общества состоит из ведущих исследователей в области нейронаук (до 30 чел). Число иностранных членов Совета не должно превышать трети от общего числа членов Совета. Президент и Вице-президент Общества избираются из числа членов РНО и координируют работу Общества в период между конференциями РОН.

Приглашаем Вас и Ваших коллег принять участие в работе Общества и стать членами нашей научной организации.

http://russ-neurosci-soc.narod.ru/index.html;

e-mail: rsbp@mail.ru

Российское общество биопсихиатрии (РОБП)
The Russian Society for BioPsychiatry (RSBP)

Российское общество биопсихиатрии (РОБП) — добровольное некоммерческое объединение специалистов в области изучения биологических механизмов и процессов, лежащих в основе психических патологий. Общество декларирует принципы свободы от какой-либо политической, религиозной, национальной и экономической тенденциозности и иных ограничений, неприемлемых по моральным соображениям или препятствующих свободному развитию научных знаний в области биологической психиатрии и их внедрению в практику.

Общество ставит перед собой следующие задачи:

- углубление знаний о биологических механизмах, лежащих в основе психопатологий;
- распространение и популяризация знаний в области биологической психиатрии; поддержка междисциплинарных и мультидисциплинарных подходов в области биологической психиатрии;
- развитие взаимодействия между клиниками и нейробиологическими лабораториями;
- пропаганда естественнонаучных взглядов в области биологической психиатрии, ограничение влияния в данной области псевдонаучных и ненаучных направлений;
- поддержка исследований, проводимых молодыми учеными;
- развитие сотрудничества отечественных специалистов с международными организациями, установление и поддержка научных связей и контактов между нейробиологами и психиатрами России и других стран, активное продвижение совместных исследовательских проектов и программ.

Общество объединяет российских исследователей, работающих в России и за рубежом, а также иностранных ученых, разделяющих цели и задачи Общества. Участие в работе Общества не зависит от членства и открыто для всех специалистов в области нейробиологии, психиатрии и психологии, разделяющих цели и задачи Общества. Членство открыто для всех исследователей с высшим образованием в области биомедицинских наук. Членство в Обществе — добровольное и бесплатное, и не может быть прекращено или приостановлено иначе чем на основании личного заявления члена Общества. Ассоциированными членами общества могут быть Российские и международные научные организации, работающие в области биологической психиатрии, а также образовательные учреждения, профессиональные научные общества и объединения. Российское нейробиологическое общество (РНО) является ассоциированным членом РОБП. РОБП является ассоциированным членом РНО. Официальное ежегодное собрание Общества — Междисциплинарные Региональные научные конференции по биологической психиатрии. Страничка Общества в Интернете — http://brain.bio.msu.ru/cpbr7/robp.htm

Правила оформления статей в журнал "Нейронауки"

К публикации принимаются теоретические и обзорные статьи, результаты завершенных оригинальных исследований, краткие сообщения, информация о съездах и конференциях, рецензии на книги и письма к редактору. Присланные материалы рецензируются. Не допускается направление статей, которые уже напечатаны в других изданиях или посланы для напечатания в другие издательства.

1. Общие требования к оформлению статей

Статьи должны быть написаны на русском языке и представлены в формате любой версии текстового редактора Microsoft Word for Windows (e-mail: rsbp@mail.ru). В конце статьи должны быть полностью указаны фамилия, имя, отчество, полный почтовый адрес, телефон, адрес электронной почты автора, осуществляющего связь с редакцией. Печатать следует на одной стороне листа формата А4 через 2 интервала шрифтом Times New Roman, 12 пунктов без переносов и выравнивания по правому краю. Отступ слева для новой строки не обязателен; при этом недопустимо выставлять его при помощи клавиши Tab или нескольких пробелов (можно использовать формат абзаца). Все поля страницы должны быть не менее 3 см, нумерация приводится внизу по центру. Общий объем рукописи, включая аннотацию, список литературы, таблицы, рисунки и подписи под рисунками, не должен превышать для оригинальных статей 16 страниц, для обзорных и теоретических 32 страницы, кратких сообщений 8 страниц. Число таблиц и число рисунков не должно быть более пяти каждое. Размеры рисунков и таблиц не должны превышать одной страницы формата А4. Статьи большего объема могут быть опубликованы в исключительных случаях по решению редакционной коллегии.

2. Структура статьи

1) Название статьи, напечатанное строчными буквами без разрядки и выделения.

2) Фамилия автора(ов), инициалы, ученые степени автора(ов), занимаемые им(ими) должности.

3) Полное название учреждения (учреждений) и его (их) адрес, включая факс и адрес электронной почты. Отметить надстрочными арабскими цифрами соответствие учреждений, в которых работают авторы.

4) Аннотация (не более 0,5 стр.).

5) Ключевые слова (не более 5).

6) Экспериментальные оригинальные статьи должны иметь разделы: *Введение*, *Материалы и методы*, *Результаты*, *Обсуждение* (могут быть объединены), *Заключение* (*Выводы*).

7) Теоретические и обзорные статьи могут иметь иные подразделы.

8) Краткие сообщения печатаются без подразделения статьи на части.

9) В конце текста статьи могут быть выражены признательность отдельным лицам и (или) научным или иным фондам и организациям.

10) После текста статьи приводится *Список литературы.*

11) На отдельной странице приводятся *Подписи к рисункам* с указанием названия статьи и авторов.

12) Каждая таблица печатается на отдельном листе.

13) На отдельной странице на английском языке приводятся название статьи, латинскими буквами фамилия (фамилии) и инициалы автора(ов), название учреждения, его адрес, включая факс и адрес электронной почты, перевод на английском языке аннотации статьи, озаглавленный как Summary (не более 0,5 стр.).

3. Разделы, подзаголовки, формулы

Названия разделов печатаются заглавными буквами на отдельной строке. Подзаголовки внутри разделов также печатаются на отдельной строке. Не следует выделять фрагменты текста (такие, как названия статьи, разделов, подразделов, таблиц) ПРОПИСНЫМИ БУКВАМИ. Для выделения заголовков разделов рекомендуется использовать **жирный шрифт**, для подзаголовков — ***жирный курсив***, однако допускается и обычный шрифт. После названия статьи, заголовков разделов, подразделов, таблиц точка не ставится.На левом поле по тексту статьи указывается место расположения рисунков и таблиц. Сложные математические формулы печатаются на отдельной строке от руки разборчиво. Формулы нумеруются справа в круглых скобках в случае ссылок на них по ходу текста статьи.

В десятичных дробных числах целая часть отделяется от дробной через запятую (например: 0,001). Печатать десятичные дроби через точку не следует.

4. Рисунки

Данные рисунков не должны повторять материалы таблиц. Рисунки должны быть четкими с минимальным количеством обозначений. Детали на рисунках обозначаются арабскими цифрами либо русскими буквами, которые расшифровываются в подрисуночных подписях. Иллюстрации (схемы, чертежи, графики и т.д.) направляются в редакцию в электронном виде в одном файле вместе с текстом статьи. В исключительных случаях Редакция может запросить оригиналы иллюстраций. Они присылаются в двух экземплярах, фотографии в трех. Первый экземпляр фотографий не должен содержать никаких пометок на лицевой стороне, а на двух других наносятся все обозначения тушью. На обороте фотографий простым карандашом указываются название статьи и фамилия первого автора, порядковый номер рисунка, его верх и низ. Фотографии должны быть вложены в отдельный конверт. На остальных иллюстрациях на лицевой стороне (на полях) указывается номер рисунка, название статьи и фамилия первого автора. В подписях к микрофотографиям необходимо указать увеличение.

В дополнение к статье можно присылать оригиналы рисунков в электронном виде, в отдельных файлах формата: JPEG, TIFF, PDF, CDR (11), PPT, а также в формате Excel (для диаграмм и графиков). В этом случае качество иллюстраций будет выше.

5. Литература

1. Цитируемая литература приводится в алфавитном порядке (вначале на русском языке) и включает в себя только опубликованные работы. В тексте рукописи номер ссылки заключается в квадратные скобки и соответствует нумерации в списке литературы.

2. Ссылки оформляются в соответствии с требованиями ГОСТ, действующими на территории Российской Федерации.

3. В присланной статье допускается ссылка на автореферат диссертационных работ, но не на саму диссертацию, т.к. она является рукописью.

4. В оригинальных статьях объем библиографического списка не должен превышать 25 источников, а в обзорах литературы — 60 источников.

5. За правильность приведенных в списке литературы данных ответственность несут авторы.

6. Пример оформления ссылки на публикацию в журнале:

Dawson D.A. Gender differences in the risk of alcohol dependence: Unites States // Addiction. — 1996. — Vol. 91, №11. — P. 1831—1842.

Пример оформления ссылки на книгу:

Валентик Ю.В., Савченко Л.М. Профилактика ВИЧ/СПИД среди лиц, потребляющих наркотики: Пособие для врачей. — М.: Каллиграф, 2003. — 157 с.

6. Прочие условия

Решение редактора журнала является окончательным. Редакция не вступает в дальнейшую переписку с авторами относительно отклоненных статей. Редакция оставляет за собой право редактировать текст при обнаружении технических или смысловых дефектов, а также возвращать статью автору для исправления. Датой поступления статьи считается день получения редакцией окончательного текста. Отклоненные статьи не возвращаются. Авторский гонорар не выплачивается.

Электронная почта редакции

rsbp@mail.ru (секретариат РОБП и РНО).
www: http://rus-neuroscience-soc.bm-science.com/

Подписные индексы

- по каталогу агентства Роспечать — 20125;
- по каталогу «Пресса России» — 20427.