РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ НОРМАЛЬНОЙ ФИЗИОЛОГИИ им. П.К.АНОХИНА

На правах рукописи

УДК 591.513

Высоцкий Дмитрий Леонидович

ОСТРЫЕ И ХРОНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ МОРФИНА У ПОТОМСТВА КРЫС-САМЦОВ С ОПИАТНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ

03.00.13 - Физиология

Диссертация

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор К.В.Анохин

Москва 2001

ОГЛАВЛЕНИЕ

стр.

Оглавление.....3

I. ЭЛЕМЕНТЫ БИОЛОГИЧЕСКИХ КОНЦЕПЦИЙ

1. ВВЕДЕНИЕ.....7

Актуальность исследования.....7

Цели и задачи исследования.....10

Научная новизна.....11

Научно-практическое значение работы.....15

2. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....17

2.1. Эволюция в зеркале эффективности.....17

Процесс организации поведения. Множественность фенокопий центральных компонентов функциональной системы.....26

Множественность фенокопий центральных компонентов функциональной системы и эволюция путем естественного отбора.....32

Развитие взаимно-тормозных отношений между фенокопиями функциональной системы в онтогенезе.....33

Онтогенетическое развитие мозга. Клетки, уже достигшие искомого состояния, дают сигнал обратной связи для "отстающих" клеток, прекращающий их прежние стремления и переключающий их усилия на достижение другой, очередной задачи.....38

Эволюция онтогенеза мозга. Появление новой клеточной популяции в филогенезе: двухэтапный процесс через увеличение дисперсии среди прародительской клеточной популяции с последующим выщеплением дочерней популяции, формирующейся в онтогенезе ранее прародительской.....43

Параллельные и последовательные процессы.....55

Нейроэволюция на основе закономерностей, индуцированная наследованием приобретенного.....58

Обратные связи в развитии и закон предварения признаков.....61

Внешние и внутренние факторы нейроэволюции, прогрессивная эволюция и давление среды.....65

Увеличение количества клеток в некоторых отделах мозга при скрещиваниях (гибридизации) и неонатальных фармакологических воздействиях.....69
Ограничения роли обратных связей в раннем развитии.....71
Биогенетический закон и закон предварения признаков.....75
Регуляция экспрессии гена. "Избыточность" количества цисрегуляторных сайтов, "активные" и "дремлющие" сайты, множественность регуляторных субсистем, регуляторные и модуляторные последовательности.....78
Онтогенез и филогенез врожденных форм поведения.....92
Три этапа онтогенетического развития функциональной системы..95
Пути повышения эффективности онтогенеза мозга.....108
Эволюция врожденных форм поведения.....124
2.2. Принцип эффективности и введение разделения.....130
Приемы введения разделения.....142
Три типа разделения: классификационное, структурное и временное.
Переход от классификационного разделения к структурному....151
Причинно-временное разделение.....157
Главная и сателлитные фенокопии функциональной системы: переход от классификационного разделения к структурному..158
Эластические и пластические перестройки в деятельности мозга.....171
Построение концепций в науках о живом.....174
Причины бесплодности общей методологии науки (Различия между гуманитарными, биологическими и физико-математическими науками).....174
Устранение ошибок неразличения при построении концепций.....178
Роль концепций в развитии биологической науки.....183
Три этапа развития концепции: выявление условий, локализации и механизма процесса.....184
Последовательность проблем: организация поведения, онтогенез мозга, нейроэволюция.....196
2.3. Современный этап эволюционной теории.....203
1. Разделение слитного приобретенного признака на наследуемые и не-наследуемые компоненты.....208
2. Наследование только того компонента приобретенного признака, приобретение которого было наиболее затруднено.....210

3. Возможность экспериментальной проверки: наблюдение за динамикой двух показателей, имеющих различающиеся времена изменения в период воздействия на родителей и потомков.....221
Доминантность и рецессивность.....229
"Соматическая индукция" и "параллельная индукция".....239
Биогенетический закон Мюллера-Геккеля. Его следствия и проявления, критика популярных формулировок (отсутствие введения разделения).....246
Биогенетический закон.....250
Исключения из биогенетического закона.....260
Акцептор действия и факторы расплаты.....268
3-й аспект проблемы наследования приобретенного.....287
Неменделевское наследование мутантных генов у мышей.....288
Ещё раз о наследуемых и не-наследуемых компонентах благоприобретенного признака.....290

II. НАСЛЕДОВАНИЕ ПРИОБРЕТЕННОГО В ЖИВОЙ ПРИРОДЕ

Лейтмотив.....293
Экспериментальные цели и задачи настоящей работы.....295

3. ЭКСПЕРИМЕНТ №1 (1996-1997г.)
3.1. Материалы и методы.....294
3.2. Результаты и обсуждение.....305
3.3. Выводы.....346

4. ЭКСПЕРИМЕНТ №2 (1997-1998г.)
4.1. Материалы и методы.....347
4.2. Результаты и обсуждение.....351
4.3. Выводы.....371

5. РОЖДАЕМОСТЬ, СМЕРТНОСТЬ И РАЗВИТИЕ ПОТОМСТВА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ №1 и ЭКСПЕРИМЕНТЕ №2
5.1. Материалы и методы.....372
5.2. Результаты и обсуждение.....373
5.3. Выводы.....381

6. КОРРЕЛЯЦИИ И ВНУТРИПОМЁТНЫЕ И МЕЖПОМЁТНЫЕ СРЕДНЕКВАДРАТИЧНЫЕ ОТКЛОНЕНИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ №1 И ЭКСПЕРИМЕНТЕ №2.....382
6.1. Материалы и методы.....383
6.2. Результаты и обсуждение.....385
6.3. Выводы.....397

7. Краткое описание экспериментальных результатов.....398
8. Выводы по экспериментальным результатам.....404
9. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....405
10. ВЫВОДЫ.....415

11. Перспективы дальнейших исследований.....421
12. Ошибки настоящей работы.....439
13. Благодарности.....442
14. Адрес (e-mail, тел., почт. адрес).....443
15. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....445
16. Список сокращений.....473
17. Таблицы и рисунки.....473

I. ЭЛЕМЕНТЫ БИОЛОГИЧЕСКИХ КОНЦЕПЦИЙ

1. ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

А.

В наши дни, когда исследования в области науки о жизни озарены идеями и оснащены приборами, заимствованными у физики, слово "эволюция" пробуждает чуть ли не ностальгические воспоминания о биологии XIX века, о "естественной истории", занимавшейся изучением животных как таковых. Тем не менее эволюция остается самой центральной проблемой биологических исследований (Пил и соавт., 1981, с.8). Значение ставших историческими открытий, сделанных молекулярной биологией за последние 50 лет, определяется прежде всего тем воздействием, которое они оказали на наше понимание процесса эволюции. С эволюционной проблематикой так или иначе связано множество книг и статей второй половины XX века (см. лит. в кн. Грант, 1991). Однако среди них лишь небольшую часть составляют работы, посвященные проблеме наследования благоприобретенных признаков.

В известной книге "Проблема наследования приобретенных признаков" (Бляхер, 1971), изданной и на английском языке (1982), идея о наследовании приобретенного рассмотрена как факт истории, не имеющий существенного значения в перспективе; в монографии (Steele, 1980) описана отстаиваемая автором концепция внутреннего отбора применительно к иммунной системе, похожая на теорию пангенезиса Дарвина (Дарвин, 1928); в статье (Pollard, 1984) предпринята попытка пересмотреть представления о проницаемости "Вейсмановского барьера" в свете данных современной молекулярной генетики; в относительно недавней книге (Jablonka & Lamb, 1995) обсуждена возможность наследования приобретенных признаков при посредстве эпигенетических механизмов.

Общей особенностью пяти упомянутых публикаций, несмотря на их различное отношение к проблеме в целом, является ориентация на обсуждения представлений о наследовании приобретенных признаков, данных в той классической форме, в какой они были разработаны самим Ламарком. Такой подход бесспорно оправдан при описании истории развития эволюционных идей. Однако если работа ориентирована на дальнейшее развитие современных представлений, и ставится задача по проверке перспектив-

ности представлений о наследовании приобретенного в свете данных современной молекулярной биологии (а именно так поставлен вопрос в работах Pollard, 1984 и Jablonka & Lamb, 1995), то в первую очередь необходимо модифицировать в соответствии с современными данными сами представления о наследовании приобретенного.

Кроме того, необходимо привести в соответствие с данными современной биологии представления об ожидаемых фенотипических результатах того процесса, который лишь исторически проистекает из теории Ламарка о наследовании благоприобретенных признаков.

Б. Известно большое количество публикаций, в которых описаны изменения развития и поведения потомства, полученного от животных, подвергнутых в различные периоды жизни разнообразным немутагенным воздействиям. Однако среди них лишь небольшую часть составляют работы, где исследовались последствия таких воздействий на самцов. В этих исследованиях использовались модели с индуцированными нарушениями тиреоидного баланса /неонатальное введение тироксина/ (Bakke et al., 1975, 1976), с вызванным диабетом /однократное введение аллоксана/ (Goldner and Spergel, 1972), с выработкой опиатной зависимости /введение морфина/ (Friedler, 1974; Eriksson et al., 1989; Cicero et al., 1995; Шамакина и соавт., 1999), с выработкой толерантности к антигенам главного комплекса гистосовместимости /неонатальное и продолженное далее введение клеток селезенки и тимуса от животных другой линии/ (Gorczynski and Steele, 1980, 1981; Brent et al., 1981), и с алкоголизацией /полупринудительное спаивание - постепенное увеличение содержания алкоголя в единственно доступной питьевой воде/ (Анохина, 1987; Анохина и соавт., 1987; Коган, 1988; Анохина и соавт., 1989; Батуев и Виноградова, 1994; Ledig et al., 1998).

В последнее время в Российской Федерации и некоторых соседних странах увеличилось количество наркоманий, в особенности опийных. Однако несмотря на большое количество исследований механизмов формирования толерантности и зависимости у человека и животных, практически нет сведений о том, как влияет опийная наркотизация родителей мужского пола на их потомство. Тем не менее этот вопрос представляет большую важность, так как известно, что при хронической алкогольной интоксикации отца у детей наблюдается высокий риск алкоголизма, нарушения в поведении, эмоциональные расстройства и т.д. (Schuckit, 1988; Tarter et al., 1989; Miles et al., 1998; Clark et al., 1998). При злоупотреблении ал-

коголем матери у потомства наблюдается так называемый "алкогольный синдром плода" (Попова и Яхин, 1994).

Известно, что прием матерью опиатов во время беременности может привести к рождению ребенка с опийной зависимостью (семьи). Однако данные о влиянии приема опиатов отцом на потомство последнего не известны.

Исключение составляют четыре работы, выполненные на лабораторных животных: работа Friedler (1974), где изучалось потомство самцов-мышей, получавших морфин в течение 5 суток и имевших интервал 5 суток между окончанием периода морфинизации и спариванием, работа Eriksson et al. (1989), где исследовалось потомство крыс-самцов, получавших морфин вместе с жидкой пищей в течение 8 суток и имевших интервал 5 суток между окончанием морфинизации и спариванием, работа Cicero et al. (1995), где изучалось потомство крыс-самцов, получивших одну дозу морфина 25 мг/кг за 24 часа перед спариванием, и работа Шамакиной и соавт. (1999), где изучалось потомство крыс-самцов, получавших морфин в течение 30 суток по схеме с возрастающими дозами (10-60 мг/кг внутрибрюшинно, два раза в сутки с интервалом 8 часов) и не имевших интервала времени между окончанием морфинизации и спариванием.

Потомство мышей в работе Friedler имело замедленные темпы увеличения веса в течение первых дней постнатального развития. Потомство крыс в работе Eriksson et al. имело повышенную смертность и уменьшенный вес при рождении, компенсирующийся в процессе дальнейшего развития, а потомки-самцы из этого потомства продемонстрировали незначительно сниженную болевую чувствительность и увеличенный анальгетический эффект морфина в тесте горячая пластинка. Потомство крыс в работе Cicero et al. имело повышенную смертность и замедленные темпы увеличения веса, а потомки-самцы, но не самки, из этого потомства показали повышенную чувствительность к анальгетическому действию морфина в тесте горячая пластинка. Потомство крыс в работе Шамакиной и соавт. обладало повышенной двигательной и исследовательской активностью при первом помещении в новую среду и отсутствием снижения этой активности при повторном помещении, а также сниженным уровнем дофамина в плазме крови, сниженным сродством D_2-рецепторов к дофамину и увеличенным числом мест его связывания в стриатуме мозга.

Однако окончательный вывод на основе этих четырех работ сделать трудно либо из-за кратковременности опийной интоксикации (Cicero et al., 1995), либо из-за небольшого количества использованных тестов и показателей (Friedler, 1974; Eriksson et al., 1989; Шамакина и соавт.,

1999).

Цели и задачи исследования

А.

Целью настоящего исследования является формирование представлений о более эффективном эволюционном процессе, чем процесс наследования благоприобретенных признаков в оригинальной интерпретации Ламарка и процесс естественного отбора в интерпретации синтетической теории (СТЭ) (Майр, 1974; Левонтин, 1978; Грант, 1991). Эффективность процесса понимается в смысле А.М.Уголева (Уголев, 1985), т.е. как отношение положительного эффекта к эффектам отрицательным (к факторам расплаты).

Б. Экспериментальной целью настоящей работы является изучение чувствительности к острому и хроническому введению морфина у потомства, полученного от хронически морфинизированных самцов и интактных самок.

Задачи исследования

А.

1. Выявить основной положительный и основной отрицательный эффекты процесса наследования благоприобретенных признаков.

2. Определить элемент, наиболее тесно сопряженный с этими эффектами, и разделить его на две части, одна из которых более тесно сцеплена с положительным эффектом, а другая - с отрицательным; охарактеризовать черты процесса, протекающего при наличии нового разделения.

3. Установить следствия нового разделения, в том числе - ожидаемый фенотип потомства.

Б. Экспериментальные задачи.

1. Исследовать чувствительность к анальгетическому действию морфина при его 1-м и 2-м введении у потомства первого поколения, полученного от хронически морфинизированных самцов и интактных самок. Изучить реакцию на хроническое введение морфина у потомков-самцов.

2. Исследовать чувствительность к анальгетическому действию морфина у потомства второго поколения, полученного от скрещивания ненаркотизированных потомков первого поколения. Изучить реакцию на хроническое введение морфина у потомков-самцов второго поколения. Исследовать возможное расщепление в смысле Менделя.

3. Исследовать чувствительность к острым и хроническим (у самцов) эффектам морфина у потомства первого поколения при тестировании последнего в возрасте, значительно превосходящем возраст морфинизации родителей-самцов.

4. Исследовать чувствительность к острым и хроническим (у самцов) эффектам морфина у потомства первого поколения, полученного от спаривания, имевшего место через значительный период времени после окончания хронической морфинизации родителей-самцов.

5. Исследовать чувствительность к анальгетическому действию морфина при его 1-м и 2-м введении у потомства первого поколения, рожденного от самцов, получивших одну дозу морфина 25 мг/кг за 24 часа или же за 47 суток до спаривания с интактными самками. Изучить реакцию на хроническое введение морфина у потомков-самцов в двух названных случаях спаривания.

Научная новизна

А.

1. Впервые описаны критические для рождения биологической концепции элементы: 1) разделение слитного понятия-представления на два отдельных и 2) повышение эффективности воображаемого естественного процесса. Разделение слитного понятия-представления приводит к устранению ситуации, при которой два разных процесса, приводящих к двум различным результатам, назывались одним именем. Повышение эффективности (в смысле А.М.Уголева) воображаемого биологического процесса происходит путем увеличения отношения предполагаемых полезных эффектов к предполагаемым вредным эффектам (факторам расплаты).

2. Впервые осуществлен переход от представлений, оперирующих понятием о слитном приобретенном признаке, к представлениям о приобретенном признаке, как об организованном комплексе, образованном множеством компонентов, малая часть которых (являющаяся обычно наиболее трудноприобретаемой) в течение эволюционного эпизода становится наследуемой, в то время как оставшаяся большая часть компонентов остается ненаследуемой. Под компонентом приобретенного признака понимается изменение экспрессии какого-либо гена, участвующего в его образовании. Компонент в таком понимании является одновременно частью фенотипа и частью генотипа: как часть фенотипа он обладает таким свойством как пластичность и может являться компонентом какой-либо функциональной системы в смысле П.К.Анохина (Анохин, 1968); как часть генотипа он ло-

кализован в каком-то локусе и его проявление в фенотипе зависит от множества других генов, транскрипционных факторов и внешних условий (Майр, 1974). Наследование приобретенного компонента заключается в таком случае в наличии у потомка тенденции к изменению экспрессии соответствующего гена, что может выражаться в виде тенденции к изменению интенсивности экспрессии, тенденции к смещению периода экспрессии, или просто в виде измененной чувствительности к какому-либо транскрипционному фактору.

3. Впервые выявлены закономерности процесса, который ранее было принято связывать с термином "наследование приобретенных признаков". Этот термин предполагал наблюдение у потомков изменений, похожих на изменения, вызванные у родителей-самцов специальным воздействием. Однако теоретический анализ и обсуждаемые в работе экспериментальные данные свидетельствуют о том, что изменения у потомков могут быть как сонаправлены с изменениями у родителей-самцов, так и иметь диаметрально противоположное направление. Более того, у одного и того же потомка изменение одного из показателей может быть подобно, а изменение другого - зеркально противоположно изменению одноименного показателя у родителя-самца.

4. Впервые установлено, что при экспериментальном исследовании фенотипа потомства 1-го поколения, полученного от подвергнутого специальному воздействию самца и интактной самки, возможны 3 типа ситуаций: 1) если наблюдаемый показатель образован компонентами, среди которых имеется наиболее низкопластичный, то по данному показателю будет наблюдаться наследование приобретенного согласно представлениям Ламарка; 2) если наблюдаемый показатель образован только высокопластичными компонентами, то по данному показателю будет наблюдаться наследование приобретенного с обратным знаком; 3) если в течение онтогенеза потомка в рамках детерминант рассматриваемого показателя (типа 1 или типа 2) произошла практически полная компенсация, то по данному показателю животное будет фенотипически нормальным.

Пункт 4 (т.е. предшествующий абзац) имеет следующее объяснение.

Любой адаптивный приобретенный признак является участником какой-либо функциональной системы в смысле П.К.Анохина (Анохин, 1968), т.е. является частью саморегулирующейся системы, обладающей обратной связью.

В течение эволюционного эпизода внешнее влияние приводит к модификации нескольких компонентов конкретной функциональной системы роди-

теля. Модифицированная таким образом функциональная система оказывается более согласованной с рассматриваемым внешним влиянием. Согласно обсуждаемой гипотезе, потомку будет передан только тот компонент, приобретение которого было наиболее затруднено, - скорее всего это будет наиболее долго модифицировавшийся ("низкопластичный") компонент функциональной системы - тот компонент, модификация которого потребовала наибольшего количества времени. Поэтому потомок на стадии зиготы будет иметь наследственность (генетическую и/или эпигенетическую) для создания низкопластичного компонента функциональной системы, соответствующего адаптированному родителю, и наследственность для создания высокопластичных компонентов, соответствующих интактному животному (дикому типу).

Если развивающийся из такой зиготы потомок попадает в обычную внешнюю среду, то наличие измененного низкопластичного компонента приводит к сдвигам, которые будут частично компенсированы путем модификации высокопластичных компонентов. Эта модификация будет направлена на снижение влияния низкопластичного компонента, на уменьшение его проявлений на уровне фенотипа. Таким образом, наблюдаемые у потомка изменения высокопластичных компонентов функциональной системы оказываются направленными в сторону, прямо противоположную направлению адаптивных изменений у родителя.

Важно отметить, что описанные закономерности являются независимыми от конкретных механизмов наследования приобретенного, подобно тому как закономерности морфологической эволюции, установленные А.Н.Северцовым (Северцов, 1945, 1949), не зависят от того, каким способом осуществляется эволюция - путем естественного отбора или же путем наследования благоприобретенных признаков. Множество различных механизмов может обеспечить достижение одного и того же результата. Такими механизмами могут быть соматическая индукция, параллельная индукция или их комбинация (Бляхер, 1971). Наследуемое изменение может быть генетическим или эпигенетическим (Jablonka & Lamb, 1995). Более того, если популяция животных является гетерозиготной (аутбредной), то возможно вовлечение механизма отбора половых клеток (сперматозоидов, яйцеклеток и их предшественников), который был предложен А.Вейсманом в 1896 году под названием "germinal selection" и который в случае гетерозиготных особей способен полностью имитировать наследование благоприобретенных признаков (Jablonka & Lamb, 1995). Кроме того, отбор половых клеток в смысле Вейсмана хорошо сопрягается с любым механизмом наследования

приобретенного, помогая отобрать для процесса оплодотворения только удачно модифицированные гаметы.

Научная новизна

Б. В работе использовались крысы аутбредного стока Wistar.

1. Впервые установлено, что потомки-самцы, но не потомки-самки, полученные от хронически морфинизированных самцов и интактных самок, имеют а) повышенную чувствительностью к анальгетическому действию морфина при его первом введении и увеличенную дисперсию по данному показателю; потомки самцы и потомки-самки имеют б) увеличенную скорость выработки толерантности (увеличенную потерю анальгетического действия между первым и вторым введением), дисперсия также увеличена; потомки-самцы имеют в) увеличенную физическую зависимость после 5.5-дневной морфинизации с нормальной небольшой дисперсией; г) у потомков-самцов разрушены некоторые корреляции между названными параметрами, в том числе корреляция между потерей веса при 5.5-дневной морфинизации и потерей веса в течение последующей налоксоновой отмены.

2. Впервые установлено, что потомки-самцы, полученные от хронически морфинизированных самцов и интактных самок, будучи полученными от спаривания через длительный период после окончания хронической морфинизации и протестированными в возрасте, значительно превосходящем возраст морфинизации родителей-самцов, имеют нормальный фенотип во всех тестах, упомянутых в (1), за небольшим исключением: они обладают увеличенной дисперсией физической зависимости и разрушенной корреляцией между потерей веса при 5.5-дневной морфинизации и потерей веса в течение последующей налоксоновой отмены.

3. Впервые показано, что потомки-самцы и потомки-самки 2-го поколения, полученные от спаривания ненаркотизированных животных, указанных в (2), характеризуются следующим: 1) 1/4 часть животных имеет повышенную чувствительность к анальгетическому действию морфина при его 1-м введении; 2) животные-самцы, принадлежащие к упомянутой 1/4, имеют уменьшенную потерю веса в период 5.5-дневной морфинизации; 3) при 2-м введении морфина 1/8 часть самцов имеет повышенную чувствительность к его анальгетическому действию, причем половина из этих животных (1/16 от общего числа) показала повышенную чувствительность и при 1-м введении; 4) при 2-м введении морфина все самки имеют нормальную чувствительность к его анальгетическому действию.

4. Впервые показано, что потомки-самцы и потомки-самки 1-го поколения, полученные от спаривания на последних днях морфинизации и про-

тестированные в возрасте, значительно превосходящем возраст морфинизации родителей-самцов, имеют а) нормальную чувствительность к анальгетическому действию морфина, б) увеличенную скорость выработки толерантности (увеличенную потерю анальгетического действия между первым и вторым введением); потомки-самцы имеют в) увеличенную физической зависимостью после 5.5-дневной морфинизации.

5. Впервые установлено, что потомки-самцы и потомки-самки 1-го поколения, будучи полученными от спаривания через длительный период после окончания хронической морфинизации родителей-самцов и протестированными в молодом возрасте, имеют нормальный фенотип во всех тестах, упомянутых в (1), за исключением того, что потомки-самцы имеют уменьшенную потерю веса в период 5.5-дневной морфинизации.

6. Впервые показано, что потомки-самцы, но не потомки-самки, 1-го поколения, рожденного от самцов, получивших в возрасте 3.5 мес. одну дозу морфина 25 мг/кг за 24 часов до спаривания с интактными самками, будучи протестированными в возрасте 3.5 мес. имеют пониженную чувствительность к анальгетическому действию морфина при его 1-м введении, нормальную скорость выработки толерантности и увеличенную физическую зависимость после 5.5-дневной морфинизации.

7. Впервые установлено, что потомки-самцы и потомки-самки 1-го поколения, рожденного от самцов, получивших в возрасте 3.5 мес. одну дозу морфина 25 мг/кг за 47 суток до спаривания с интактными самками, будучи протестированными в возрасте 2 мес. имеют нормальный фенотип в отношении чувствительности к анальгетическому действию морфина и скорости выработки толерантности, однако потомки-самцы имеют уменьшенную физическую зависимость после 5.5-дневной морфинизации.

Научно-практическое значение работы

Результаты настоящей работы состоят из 2-х блоков: теоретического (А) и экспериментального (Б). Каждый из них имеет независимую от другого ценность. Однако они кажутся хорошо согласованными друг с другом, если учесть, что толерантность к анальгетическому действию морфина формируется обычно существенно быстрее физической зависимости (Морозов и Боголепов, 1984), и потому чувствительность к анальгетическому действию морфина может быть рассмотрена как показатель, сопряженный с высокопластичными компонентами, в то время как физическая зависимость, по-видимому, является показателем, сопряженным с самым низкопластичным компонентом. Далее в свете результатов (А) становятся понятны резуль-

таты (Б), заключающиеся в том, что формирование физической зависимости наследуется в смысле Ламарка, а чувствительность к анальгетическому действию 1-й дозы морфина наследуется с обратным знаком.

А. Я надеюсь, что результаты данной работы помогут перейти к уравновешенному (сбалансированному) и, как следствие, к продуктивному исследованию проблемы наследования приобретенного.

Кроме того, результаты настоящей работы позволяют очертить новую область вопросов, экспериментальные условия для разрешения которых имеются уже сегодня. Среди них можно выделить вопрос о роли отбора половых клеток в рассматриваемых процессах, который можно решить путем сравнения инбредных и аутбредных животных в условиях эксперимента, подобного использованному нами. Не исключено, что в процессе развития нокаутных животных, которые в настоящее время очень широко используются во всем мире, происходят процессы, сходные с исследованными нами. Однако в случае с нокаутными животными источник воздействия локализован в молекулярном и функциональном отношении более хорошо, что может позволить быстрее перейти к исследованию молекулярных механизмов соответствующих адаптационных процессов, простирающихся быть может более чем на одно поколение. Последнее не исключено, поскольку известно, что генетически отличные животные приобретают с течением времени в ряду поколений фенотип, более-менее близкий к нормальному (Митрофанов, 1994).

Б. Полученные экспериментальные результаты позволяют предсказать особенности детей, чьи отцы злоупотребляли наркотическими веществами опиатного ряда. Судя по полученным данным, эти дети могут обладать множеством особенностей. Однако не следует преувеличивать опасность последних. Во-первых, наличие изменений само по себе ещё не свидетельствует о том, что эти изменения являются вредными. Априорное решение этого вопроса кажется неадекватным и на наш взгляд проблема требует отдельного исследования. Во-вторых, наблюденные нами различия в большинстве случаев по величине не превосходят тех различий, которые наблюдаются между животными различных линий (в качестве примера можно указать на инбредные линии Fischer и Lewis и использованный нами аутбредный сток Wistar). В-третьих, значительная часть изменений, наблюдаемых у животных в молодом возрасте, в процессе их взросления перестает проявляться в фенотипе на уровне целого организма.

2. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ЭВОЛЮЦИЯ В ЗЕРКАЛЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Филогенетическое преобразование любого процесса в живых организмах, будь то активация экспрессии гена, пищеварение, онтогенетическое развитие мозга или же морфологическая эволюция, идет в направлении повышения его эффективности - в направлении увеличения отношения положительного эффекта к факторам расплаты (отрицательным эффектам) (Уголев, 1985). Деятельность любой функциональной системы организма (Анохин, 1968) - питания, размножения, поддержания солевого баланса, перемещения в пространстве и пр. - системы, поддерживающей любой естественный процесс или состояние при посредстве обратной связи от конечного результата, требует энергии и материального обеспечения, сама система имеет вес, занимает определенное пространство и может быть повреждена различными необычными воздействиями. Эволюция естественного процесса и функциональной системы, его обеспечивающей, будет закончена только в том случае, если будет создана "идеальная" система - система, которой нет, а функция её выполняется (Альтшуллер, 1973). Такая система не имела бы веса, не требовала бы материала для её создания и энергии для функционирования, не могла бы быть разрушена никаким воздействием. Идеальная система целиком заключается в своих положительных эффектах и не содержит ничего сверх этого. "Идеальный" процесс и "идеальная" система являются сущностями, отсутствующими с точки зрения факторов расплаты. Чтобы система была действительно идеальной, она должна быть и физически отсутствующей, а все её положительные эффекты (результаты) должны получаться сами собою, причем получаться мгновенно, поскольку затраты времени также относятся к факторам расплаты. Ясно, что любая реальная функциональная система организма и, соответственно, любой естественный процесс, бесконечно далеки от этой воображаемой идеальной ситуации. Поэтому естественный процесс всегда может быть улучшен даже при наличии строго постоянных условий внешней среды. Эволюционное изменение организма не всегда является ответом на изменение внешней среды (географического ландшафта), хотя известная вариабельность последнего способствует ускорению эволюционного преобразования.

Эволюция частей или элементов функциональной системы всегда протекает неравномерно (Альтшуллер, 1956; Воронцов, 1999). Несмотря на то, что любой процесс или система организма всегда производит впечатление согласованного целого, любая попытка повышения его эффективности проясняет тот факт, что эффективность ограничена одним и только одним компонентом (Богданов, 1989). Аналогично тому, как ход эскадры ограничен скоростью самого тихоходного корабля, хотя в целом её движение обычно согласовано и для непосвященного наблюдателя наиболее тихоходный корабль остается неизвестным. Этот пример поясняет ситуацию в живой природе лишь частично: развитие естественного процесса происходит не в направлении увеличения положительного эффекта (как в случае с эскадрой военных кораблей), а в направлении увеличения отношения положительного эффекта к факторам расплаты. В стабильных условиях существования развитие может происходить в основном через снижение факторов расплаты при относительно фиксированном положительном эффекте. Резкое и необычное изменение географического ландшафта также приводит к выявлению описанной неравномерности: функциональная устойчивость системы определяется её наиболее слабым компонентом (Богданов, 1989). Если в течение эволюционного эпизода произошло существенное улучшение самого слабого компонента, то самым слабым оказывается следующий компонент, бывший ранее вторым, и так далее. Какие-либо изменения и улучшения остальных компонентов являются с точки зрения рассматриваемой системы бесполезными: они не влияют на её актуальную эффективность. Подобно тому, как в послевоенный период развития истребительной авиации преодоление звукового барьера не могло быть достигнуто путем увеличения мощности бензинового поршневого двигателя, а потребовало сначала замены двигателя на реактивный, а потом - замены прямого крыла на стреловидное, причем, естественно, эти модификации не могли быть осуществлены в обратном порядке. В живой природе, в период филогенетического или онтогенетического повышения эффективности процесса или системы, последовательность изменяемых этапов или компонентов строго закономерна и не является нагромождением случайностей. При квазистабильных или периодически меняющихся условиях внешней среды филогенетическое развитие происходит на основе закономерностей, которые с учетом упомянутого постоянства географического ландшафта могут быть названы "внутренними" (примером такого процесса может служить канализация онтогенеза в смысле Уоддингтона /Waddington, 1942/). В случае резкого и необратимого изменения географического ландшафта, когда резко изменяется отношение

положительного эффекта к факторам расплаты (по крайней мере в рамках одной из функциональных систем организма), развитие происходит на основе закономерностей, включающих в себя как свойства имеющихся организмов, так и характер осуществленных изменений во внешней среде (Берг, 1977, с.134).

Все вышеприведенные идеи совместимы как с представлениями Дарвина, так и с представлениями Ламарка, а также с некоторыми третьими представлениями, обсуждаемыми ниже и не являющимися объединением или комбинацией двух вышеупомянутых. Наша критика представлений Дарвина и Ламарка основана не на том, что они не совместимы с какими-либо экспериментальными данными, и не на том, что они не обеспечивают достижение каких-то определенных результатов, а на том, что они предполагают существование относительно низкоэффективных эволюционных процессов (имеющих низкое отношение положительного эффекта к факторам расплаты).

Противоречие между интенсивностью естественного отбора и "платой за отбор" (числом особей, погибших или отстраненных от размножения) является классическим (Грант, 1991). Процесс наследования благоприобретенного признака в наших представлениях сопряжен с двумя фактами: 1) механизм не известен, но он представляется относительно сложным, а потому крайне ненадежным; 2) любая адаптация к новому фактору сопряжена с изменением сроков и уровней экспрессии множества генов в разных тканях, поэтому если это множество генетических изменений окажется в зиготе, то, вследствие экспрессии многих из этих генов в разных органах на разных стадиях онтогенеза, онтогенетическое развитие потомка окажется разрушенным до летального исхода включительно, несмотря на известные механизмы канализации (стабилизации) онтогенеза (Шмальгаузен, 1982, 1939, 1946; Waddington, 1942; Уоддингтон, 1947, 1964). Противоречие между полным наследованием благоприобретенного признака и множественными нарушениями онтогенеза потомка может быть разрешено следующим способом.

В течение эволюционного эпизода благоприобретенный признак разделяется на наследуемые и ненаследуемые компоненты. Компонент в нашем понимании является одновременно частью и генотипа, и фенотипа, - подобно тому, как принято говорить о регуляторном участке определенного гена как о части генотипа, а об экспрессии этого гена в определенный период онтогенеза - как о части фенотипа организма. Эволюционный эпизод может начаться только тогда, когда приобретение признака завершено не до конца. Поскольку нет смысла в каком-либо эволюционном изменении,

сопряженном с возможностью нарушения онтогенеза потомка, если адаптация может быть достигнута за относительно небольшие и известные организму сроки. Наследуемым может стать только тот компонент благоприобретенного признака, приобретение которого было наиболее затруднено и, соответственно, было завершено не до конца. Следовательно, один и тот же приобретенный признак может содержать или не содержать наследуемый компонент в зависимости от истории (условий) приобретения данного благоприобретенного признака. Несмотря на то, что в любой момент периода адаптации организм обладает внутренне согласованной организацией, эта организация в основном образована множеством высокопластичных компонентов, которые лишь быстро отслеживают медленную модификацию одного или двух низкопластичных элементов системы, подобно быстроходным кораблям, плывущим вместе с самым тихоходным кораблем эскадры. Наследуемая модификация наиболее трудно изменяемого в данных конкретных условиях компонента и будет тем эволюционным шагом, который позволит при аналогичном воздействии на потомка сократить период приобретения адаптивного фенотипа.

Однако фенотип потомка, при отсутствии особенных воздействий в период его онтогенетического развития, будет абсолютно не похож ни на фенотип дикого типа, ни на фенотип непосредственного родителя, адаптированного к особенному воздействию. Унаследованный компонент благоприобретенного признака вызовет множественные изменения в течение онтогенеза потомка, которые можно разделить на две группы: 1) параллельные развитийные эффекты унаследованного компонента; 2) эффекты вторичной адаптации.

Параллельные развитийные эффекты обеспечены тем, что один и тот же ген, изменение регуляторного участка которого означает наличие унаследованного компонента, принимает участие в течение различных стадий онтогенеза в развитии множества клеток, тканей, органов и систем организма. Их число многим превосходит список тех компонентов, которые образовали благоприобретенный признак под влиянием внешнего фактора. Поэтому наличие унаследованного компонента вызовет в течение онтогенеза потомка разнообразные сдвиги и в тех системах организма, которые не принимали участия в процессе приобретения благоприобретенного признака родителем. Эти изменения, обеспеченные плейотропным действием гена, чей регуляторный участок был модифицирован как наследуемый компонент благоприобретенного признака, мы и называем "параллельными развитийными эффектами". Фенотипические результаты параллельных развитийных эф-

фектов трудно предсказуемы. Сам факт существования параллельных развитийных эффектов не зависит от наличия или отсутствия обратных связей, регулирующих развитие и функционирование тех субсистем организма, где эти эффекты проявляются. Этим они принципиально отличаются от второй группы эффектов унаследованного компонента - от эффектов вторичной адаптации.

Эффекты вторичной адаптации порождены наличием обратных связей, стремящихся снизить негативные проявления унаследованного компонента в рамках всех тех субсистем организма, где активны обратные связи и имеются нежелательные отклонения, вызванные унаследованным компонентом благоприобретенного признака. Согласно представлениям о вторичной адаптации, фенотип потомка будет образован одним унаследованным низкопластичным компонентом, измененным подобно родительскому, и множеством высокопластичных компонентов, которые все будут иметь изменения, зеркально противоположные соответствующим изменениям у адаптированного родителя. Данный феномен имеет следующее объяснение.

Раннее онтогенетическое развитие потомка, равно как и более позднее, включающее в себя взрослое состояние, контролируется множеством обратных связей, служащих для обеспечения становления жизнеспособного организма при наличии помех различной природы (наследственных изменений и влияний факторов внешней среды). При развитии потомка в условиях, типичных для данного вида животных, при отсутствии каких-либо необычных воздействий, наличие унаследованного компонента будет приносить потомку реальный вред, поскольку данный компонент приготовлен для измененных, а не для нормальных условий внешней среды. И потому в нормальных условиях он будет являться лишь нарушителем относительного баланса в рамках филогенетически сложившейся функциональной системы.

Каждая функциональная система, в состав которой вошел модифицированный низкопластичный компонент, будет стараться снизить его влияние на соответствующий физиологический процесс (и на организм в целом) путем модификации своих высокопластичных компонентов. Этот процесс удобно называть "вторичной адаптацией", понимая под этим адаптацию организма потомка к наличию измененного низкопластичного компонента.

В результате вторичной адаптации, протекающей у потомка при отсутствии всякого необычного внешнего воздействия, все высокопластичные компоненты соответствующих функциональных систем будут изменены в направлении, диаметрально противоположном направлению изменения этих же компонентов у родителя. Этим мы хотим сказать, что процесс изменения

этих компонентов у потомка в период вторичной адаптации (в период раннего онтогенеза, когда впервые начал существенно проявлять свое присутствие унаследованный низкопластичный компонент), протекает в направлении, противоположном направлению ранее протекавшего процесса изменения этих же компонентов у родителя, когда будущий родитель (исходно интактное животное), подвергался действию внешнего фактора (обсуждаемого агента из внешней среды). Иначе говоря, при экспериментальном изучении типичного высокопластичного компонента функциональной системы, но не наиболее низкопластичного, результат вторичной адаптации потомка с большой вероятностью окажется противоположным результату первичной адаптации его родителя (исходно генетически интактного животного).

Таким образом, потомки 1-го поколения (F_1) будут иметь 3-й фенотип, отличающийся как от фенотипа непосредственных родителей, так и от фенотипа дикого типа. Причем изменения, отличающие этот 3-й фенотип от нормального, будут в основном зеркально противоположны изменениям фенотипа генетически нормальных животных, подвергнутых обсуждаемому внешнему воздействию.

При *применении* внешнего воздействия к потомкам, полученным от обработанных аналогичным воздействием родителей, возможно обнаружить и положительный результат присутствия унаследованного низкопластичного компонента - многие изменения у родителей и потомков окажутся сонаправленными, причем степень выраженности отдельных признаков после воздействия у потомков может оказаться больше, чем у их родителей, что будет являться следствием более быстрой или более глубокой адаптации.

Следует отметить, что несмотря на то, что эффекты вторичной адаптации гораздо более предсказуемы, чем параллельные развитийные эффекты, что побуждает более обсуждать первые и игнорировать вторые, параллельные развитийные эффекты могут составлять преобладающую часть отклонений в фенотипе потомства.

Среди воздействий, примененных к будущим родителям-самцам, лишь некоторые приводили к наблюдению необычного фенотипа у потомков, в то время как подавляющее большинство не оказывало каких-либо заметных влияний. Оказалось, что интересующие нас изменения наблюдались в случае крайне необычных воздействий: либо при введении физиологически активных веществ в огромных дозах, не встречающихся в живой природе (морфин, тироксин, аллоксан, алкоголь), либо при хирургических вмешательствах (разрушениях или специальных изменениях периферических час-

тей нервной системы). При экологически адекватных воздействиях, даже относительно сильных, никаких изменений у потомства как правило не обнаруживалось. Данный факт свидетельствует о том, что либо порог начала эволюционного эпизода оказывается весьма высок и преодолевается относительно редко, либо ожидаемые изменения оказываются скрытыми из-за их рецессивности и гетерозиготности потомков (родители-самки обычно интактны, что обуславливает гетерозиготность потомков по интересующему нас локусу независимо от природы его изменения).

Положительным примером обсуждаемых процессов являются результаты исследований, выполненных на аутбредных крысах Sprague-Dawley (Eriksson et al., 1989; Cicero et al., 1995) и Wistar (наши данные) при скрещивании предварительно морфинизированных самцов с интактными самками. В результате морфинизации обычного животного у него сначала появляется сниженная чувствительность к анальгетическому действию морфина (толерантность), а затем физическая зависимость от наркотика, проявляющаяся, например, в потере веса животным после отмены введения препарата. Согласно нашим данным, потомки-самцы 1-го поколения обладают повышенной чувствительностью к анальгетическому действию морфина при его 1-м введении, что противоположно фенотипу хронически морфинизированных обычных животных, в том числе и фенотипу непосредственных родителей рассматриваемых потомков. При 2-м введении морфина (через 24 часа) реакция этих же животных является практически нормальной, что свидетельствует об очень быстрой скорости выработки толерантности к наркотику. Последнее в наших терминах означает, что данный признак образован очень высокопластичными компонентами. В результате 5.5-дневной морфинизации этих потомков-самцов они приобрели увеличенную относительно адекватного контроля физическую зависимость - животные в течение 24 часов после отмены введения наркотика потеряли существенно больше веса, чем аналогично морфинизированные потомки интактных родителей. По-видимому, однонаправленно увеличенная физическая зависимость у родителей и их потомков свидетельствует о том, что в состав данного признака входит именно унаследованный низкопластичный компонент.

Один и тот же полученный результат может быть обеспечен несколькими механизмами. Среди последних принято выделять изменения генетические (изменение последовательности нуклеотидов в регуляторной или кодирующей области некоторого гена), эпигенетические (стабильное связывание с некоторыми регуляторными участками гена каких-то белков или метилирование цитозина в окрестности этого гена) и зачатковый отбор

Вейсмана, возможный в случае аутбредных (гетерозиготных) животных и заключающийся в отборе сперматозоидов с определенным генотипом в период их созревания. Настоящие представления могут быть совместимы с каждым из 3-х упомянутых механизмов. В любом случае наследование лишь наиболее трудно приобретаемого компонента благоприобретенного признака позволит достичь повышенной способности к приобретению конкретной адаптации при относительно небольших нарушениях онтогенеза.

С первого взгляда могло показаться, что начало обсуждаемого процесса похоже на наследование благоприобретенного признака, а конец - на естественный отбор появившегося наследственного изменения. Однако в действительности в нашем случае с самого начала происходит разделение приобретенного признака на наследуемые и ненаследуемые компоненты в зависимости от их конкретных ролей в протекающем процессе адаптации. И потому эти представления существенно отличаются от теории Ламарка. Следствие появления унаследованного компонента - процесс вторичной адаптации, действительно похож на процесс адаптации организма к любому физиологически значимому наследственному изменению (например, мутации). Однако за вторичной адаптацией в нашем понимании не следует дифференциальная смертность или дифференциальное размножение, что существенно отличает эту теорию от представлений Дарвина. Несмотря на то, что мы считаем описанные здесь представления главными факторами эволюции, мы также допускаем в отдельных частных случаях ведущую роль естественного отбора или же наследования приобретенных признаков, поскольку существование одного биологического механизма не запрещает деятельности остальных.

Существуют два аспекта одного и того же стремления к большей эффективности, понимаемой в смысле А.М.Уголева (Уголев, 1985, с.186-190). Один из них наблюдается при резком изменении географического ландшафта, когда резко изменяется отношение положительного эффекта к факторам расплаты, и его экспериментальное изучение вполне доступно. Второй заключается в эволюции вида в стабильных или периодически меняющихся условиях, под воздействием внутреннего стремления к большей эффективности, и его экспериментальное изучение сильно затруднено. Как писал Л.С.Берг, "Эволюция может идти в определенном направлении как под влиянием внешних (географических), так и в силу внутренних (автономических) причин" (Берг, 1977, с.160) и "Результат эволюции и есть некая равнодействующая от влияний, с одной стороны, автономических, с другой - географических (или хорономических). Эти две причи-

ны и есть две крупные законности, регулирующие развитие органического мира" (Берг, 1977, с.134).

Однако в настоящее время есть основания считать, что прогрессивная эволюция, и в особенности эволюция нервной системы у животных, протекала при периодических изменениях во внешней среде и при внутреннем стремлении к большей эффективности, а не в ответ на медленный и необратимый дрейф географического ландшафта.

Процесс эволюции нервной системы, или нейроэволюция, не может быть понят на основе представлений о наследовании компонентов признаков, приобретенных в результате изменений географического ландшафта, поскольку основной процесс формирования мозга происходит при отсутствии обратных связей от конечных поведенческих результатов, но с использованием локальных обратных связей. Несколько упрощая, можно сказать, что к началу типичных поведенческих процессов мозг животного является в значительной степени сформированным. Эволюция мозга происходит не путем надставок конечных стадий, а путем изменения ранних стадий эмбрионального развития (Северцов, 1945, 1949). Известно, что эволюция птиц и млекопитающих в последние периоды заключалась именно в эволюции их нервной системы, мозга, о чем можно судить по относительному числу генов, вовлекаемых в развитие и функционирование соответствующих структур (Анохин К.В., 1996).

Понимание нейроэволюции должно содержать в себе ясные представления о 3-х процессах:

1) процесс организации поведения у взрослого животного;

2) процесс онтогенетического развития мозга;

3) процесс филогенетического преобразования онтогенеза нервной системы (мозга).

Каждый из этих процессов должен иметь в наших представлениях достаточно высокую эффективность.

Процесс организации поведения

Множественность фенокопий центральных компонентов функциональной системы

Под процессом организации поведения мы понимаем как приобретение и использование памяти о прошедших событиях, так и выработку навыков и их последующую эксплуатацию.

Было давно замечено, что формирование новой памяти происходит со значительным использованием старых воспоминаний - можно даже сказать, что новая память образуется на основе старой. Аналогичная ситуация известна для формирования нового навыка - новый навык формируется на базе уже существующих, старых навыков. С другой стороны, не менее надежно установлено, что при формировании новой памяти старая память ни в какой мере не нарушается и что при выработке нового навыка ранее сформированные навыки остаются столь же легко доступными и ненарушенными. При этом известно, что в поведении человека и животных каждое воспоминание или навык проявляется как организованное целое, а не как мозаика элементов, каждый из которых имеет свою собственную историю.

Существуют две принципиально различных категории теорий, призванных объяснить запоминание и воспроизведение: инструктивная и селективная (Эделмен, 1981). Согласно инструктивной теории, при восприятии нового происходит адекватная модификация ранее практически индифферентных клеточных групп, клеток, синапсов и внутриклеточных компонентов. Эти ранее индифферентные клеточные группы становятся адекватными соответствующему воздействию только после акта восприятия. Согласно селективной теории, при восприятии нового происходит отбор клеточных групп, клеток, синапсов и внутриклеточных компонентов из предсуществовавшего, сформированного в течение раннего онтогенеза, разнообразия. При этом оказываются выбранными и слегка модифицированными именно те клеточные группы, которые случайно оказались заранее соответствующими данному восприятию.

В действительности ни одна из этих теорий не разрешает противоречия между построением новой памяти или навыка на основе старых воспоминаний и ранее приобретенных навыков и, с другой стороны, сохранением старой памяти и старых навыков ненарушенными, доступными для извлечения. Под созданием нового опыта на основе опыта старого мы понимаем процесс дальнейшей модификации старого опыта, сопряженный с перестройкой соответствующих старому опыту клеточных групп, клеток, синапсов и

внутриклеточных компонентов. Названное противоречие актуально только при условии, что мы не считаем образ или навык распадающимся на бесконечное множество независимых элементов при восприятии, а потом собирающимся из этого бесконечного несвязанного множества при воспроизведении. Такой процесс может тоже существовать в природе, но тогда следует иметь ввиду, что вопрос о памяти будет адресован в основном к механизму или клеточным группам, организующим упомянутую разборку и сборку образа или навыка. Данное противоречие между использованием старого опыта в качестве основы для создания опыта нового и сохранением старого опыта ненарушенным может быть разрешено при сохранении слитности и неделимости образа или навыка следующим способом.

В процессе формирования нового опыта на уровне соответствующего отдела центральной нервной системы происходит выделение из предсуществовавшего разнообразия нескольких десятков в значительной степени взаимозаменяемых клеточных групп. Этот процесс имеет место и с результате однократного обучения, например в задаче пассивного избегания. Выделенные клеточные группы отличаются друг от друга в деталях, но являются в определенной мере изофункциональными и частично изоморфными в своей организации (содержат одинаковое по порядку величины количество клеток и связей между ними).

Выбранными оказываются именно те группы, которые случайно оказались заранее соответствующими приобретаемому образу или навыку. Далее все выбранные группы подвергаются модификации, увеличивающей соответствие каждой из них обсуждаемому опыту. Все эти модификации являются долговременными, но обратимыми. Однако далее среди выбранных и модифицированных нескольких десятков клеточных групп выделяется одна единственная клеточная группа, наилучшим образом соответствующая приобретаемому опыту, и её уже модифицированное состояние подвергается окончательной и неразрушаемой фиксации.

Иерархия групп выстраивается в процессе приобретения навыка или образа на основе взаимно-тормозных влияний. В начале формирования навыка или образа взаимно-тормозные отношения между группами оказываются развитыми слабо и возможна одновременная активация нескольких из них. В случае же хорошо закрепленного навыка или образа всегда существует несколько клеточных групп, практически полностью вытормаживающих друг друга, и среди них имеется наиболее часто активируемая, становящаяся окончательно модифицированной. Формирование образной памяти и формирование навыка осуществляются согласно нашим представлениям на основе

единого принципа, но требует разных временных рамок и сопряжено с вовлечением разных отделов мозга и разным числом "перетеканий" из одного отдела мозга в другой (типа "гиппокамп - кора" и пр.). При каждом таком перетекании описанные процессы повторяются сызнова на других клеточных группах в том отделе мозга, куда осуществляется "перетекание памяти" (процедуральной или декларативной).

С точки зрения приобретаемого навыка или образа окончательно модифицированная группа может быть названа главной, а остальные просто модифицированные группы - сателлитными. Существует также множество клеточных групп, не имеющих никакого отношения к рассматриваемому навыку.

При обучении следующему навыку происходит отбор среди всех имеющихся групп, за исключением главных. Этот отбор происходит, таким образом, среди абсолютно немодифицированных групп, если таковые ещё имеются (у взрослого животного это маловероятно), и среди неокончательно модифицированных групп - среди сателлитных групп ранее приобретенных навыков. И если новый навык окажется похожим на один из ранее приобретенных, то одна из его сателлитных клеточных групп будет взята за основу нового навыка и может стать его главной клеточной группой. Таким образом, модернизированные в результате предшествовавших поведенческих актов неокончательно модифицированные клеточные группы будут служить именно тем материалом, путем изменения которого будет строиться новое поведение. Следует отметить только, что "абсолютно немодифицированные группы", о которых можно говорить, например, в случае новорожденного животного, также не являются абсолютно случайными по отношению к будущему опыту - они отражают возможности взаимодействия животного и окружающего мира (Гибсон, 1988), существовавшие в его филогенезе.

Процесс формирования навыка мы представляем себе как процесс организации функциональной системы - центрально-периферического образования, служащего для достижения полезного результата и обладающего эфферентными и афферентными связями, причем последние используются в качестве обратных связей, сигнализирующих о степени достижения искомого (Анохин, 1968). Первоначальная формулировка П.К.Анохина (1935) имеет сходное звучание: "Под функциональной системой мы понимаем круг определенных физиологических проявлений, связанных в выполнением какой-то определенной функции (акт дыхания, акт глотания, локомоторный акт и т.д.). Каждая такая функциональная система, представляя собой до некоторой степени замкнутую систему, протекает благодаря постоянной связи

с периферическими органами и в особенности с наличием постоянной афферентации от этих органов. Мы считаем, что каждая функциональная система имеет определенный комплекс афферентных сигнализаций, который направляет и корригирует выполнение этой функции. Отдельные афферентные импульсы в данной функциональной системе могут исходить от самых разнообразных и часто топографически удаленных друг от друга органов" (Анохин, 1975, с.94). В таком понимании функциональная система или навык является цельным, внутренне-согласованным образованием.

Согласно представлениям об отборе клеточных групп с последующим выделением из их числа окончательно модифицированной клеточной группы, каждая функциональная система представлена на уровне центра (соответствующих отделов центральной нервной системы) в виде нескольких отчасти взаимозаменяемых фенокопий. Термин "фенокопия" заимствован нами из теории эволюции, где он был впервые использован Рихардом Гольдшмидтом и имеет совсем другой смысл: "Фенокопия - модификация фенотипа (вызванная особыми условиями среды), напоминающая изменение фенотипа, обусловленное мутацией" (Майр, 1974, с.428). Согласно нашим представлениям в мозге животного содержится несколько фенокопий одной и той же функциональной системы. В наличии нескольких фенокопий заключается ключевое и главное отличие между периферическими отделами организма и мозгом. Животное, например, не может иметь 100 комплектов конечностей для различных видов и разновидностей передвижения (быстрый или медленный бег, бег по пересеченной местности или по сыпучему грунту, бег галопом или рысцой, медленная ходьба или прыжки, или даже такой экстравагантный для сухопутных млекопитающих пример, как плавание...). Однако это же животное может иметь на уровне мозга (отдельных его отделов) 10 /десять/ или более различных фенокопий для каждого из упомянутых видов передвижения (для каждой названной функциональной системы). Причем с практической точки зрения, - с точки зрения животного, эти фенокопии являются независимыми в том смысле, что естественное изменение одной фенокопии может никак не сказаться на всех остальных.

В действительности же фенокопии не являются полностью независимыми не только из-за взаимного вытормаживания: параллельные клеточные группы существуют только в ограниченных отделах нервной системы, где осуществляются пластические перестройки и взаимное вытормаживание, в то время как во всех остальных отделах, включая периферические, перестройки если и случаются, то они являются эластическими, создающимися временно, а затем бесследно исчезающими, - там многим фенокопиям в

качестве одной из их составных частей может соответствовать одна клеточная группа, изменяющаяся при смене фенокопий эластически или вообще являющаяся практически неизменной.

С первого взгляда может показаться, что приведенные выше представления ничем не отличаются от селективной теории (Эделмен, 1981).

Эделмен использовал разделение на "первый ассортимент" и "второй ассортимент" (Эделмен, 1981, с.86-87):

"До сих пор я лишь мельком касался различий между начальным устойчивым состоянием и последующими реактивными состояниями подгрупп клеточных групп в таком наборе. Согласно постулированной теории, описанный ассортимент можно считать *первичным ассортиментом*, возникшим в процессе онтогенеза и раннего развития как следствие дифференцировки, которая привела к образованию синаптических связей - как локальных, так и в длинных проводящих путях. Однако, ... , если только в этом наборе не возникла какая-либо форма стабильного усиления (или торможения) реакций клеточных групп этого набора, изменение его свойств под воздействием входных сигналов будет невозможно. Дело ограничится обратимой флуктуацией его избирательной реакции с различными интервалами расслабления. Здесь мы должны предположить, что селекция некоторых подгрупп изменяет вероятность того, что эти подгруппы снова будут выбраны при повторном предъявлении стимула подобной структуры. Как было сказано выше, предполагается, что это происходит вследствие синаптических изменений некоторых или всех клеток группы, из-за чего внутренняя или внешняя нейронная сеть функционально меняется. Следует ожидать, что это происходит главным образом во внутренней сети группы при сопутствующем изменении, например, ее передаточных функций. Вероятность селекции может понизиться (торможение) или возрасти (возбуждение, облегчение). В обоих случаях достаточно частое повторение входного сигнала за определенное время, по предположению, изменяет вероятность отбора в будущем некоторых ранее выбранных подгрупп предпочтительно перед их соседями - процесса, создающего *вторичный ассортимент*. Таким образом, второй ассортимент - это совокупность разных групп нейронов высшего порядка, у которых внутренняя или внешняя синаптическая функция изменена отбором (селекцией) и коммитированием в процессе активности. Кроме того, повторение входных сигналов необязательно ограничивается внешними стимулами - оно может относиться к повторным входам, идущим от самого мозга".

Действительно, селективная теория довольно близка к нашим взгля-

дам. Однако между ними имеются 3 очень важных различия:

1) мы предполагаем существование и развитие взаимно-тормозных отношений между клеточными группами, отобранными в результате одного поведенческого эпизода (например, однократного обучения), то есть между фенокопиями одной функциональной системы;

2) среди отобранных клеточных групп происходит выделение одной клеточной группы (фенокопии), становящейся окончательно модифицированной и не поддающейся дальнейшим изменениям, то есть имеет место разделение на "главную" и "сателлитные" фенокопии;

3) происходит инструктивное изменение всех отобранных групп (главной и сателлитных фенокопий), т.е. в той или иной степени все отобранные клеточные группы становятся измененными адекватно приобретенному навыку. Иными словами, мы признаём важную роль как селективных, так и инструктивных процессов.

Существует ещё несколько отличий, являющихся скорее количественными, чем качественными: 1) мы предполагаем, что в рамках одного эпизода обучения количество образующихся сателлитных фенокопий может охватывать более половины клеток мозга, в то время как согласно строго селективной теории количество отбираемых в каждом эпизоде клеточных групп должно быть многим меньше их общего числа; 2) взаимно-тормозные отношения согласно нашим воззрениям возникают в течение одного эпизода не только между выбранными и оставшимися клеточными группами, но преимущественно среди выбранных клеточных групп (среди фенокопий одной функциональной системы); 3) мы не считаем, что внутренние обратные связи (повторный вход) играют столь важную роль для событий, распределенных во времени (Эделмен, 1981), поскольку все изменения в мозге происходят в реальной длительности (Бергсон, 1998) и имеют собственную историю, а не существуют в виде независимых дискретных состояний, и потому временные последовательности могут быть запоминаемы и воспроизводимы при отсутствии внутренних обратных связей (повторного входа); но мы признаём важность повторного входа в процессе выработки взаимно-тормозных отношений среди фенокопий одной функциональной системы, что позволяет организму, например, развивать взаимно-тормозные отношения между близкими фенокопиями в течение сна или непосредственно после окончания процедуры обучения.

Множественность фенокопий центральных компонентов функциональной системы и эволюция путем естественного отбора

Представления о фенокопиях функциональной системы позволяют не только повысить предполагаемую эффективность процесса организации поведения путем постройки нового опыта через модификацию старого без разрушения последнего, но и открывает новые возможности для развития эволюционной теории, в том числе основанной на естественном отборе. Эти представления позволяют повысить воображаемую скорость нейроэволюции, причем если предполагается эволюция путем естественного отбора, то заключение о путях повышения эффективности этого процесса может быть дано при отсутствии детальных представлений о процессе онтогенетического развития мозга. Относительно онтогенеза обсуждаемых клеточных групп достаточно предполагать следующее: 1) характер локальных связей внутри клеточных групп и их локальные характеристики определяются стохастическими процессами, а не генетическими ; 2) генетически заданными являются среднестатистические характеристики популяции клеточных групп: приближенное количество групп, характер их связей с другими отделами мозга, общие биохимические характеристики, приблизительное пространственное расположение популяции клеток как целого.

Эти предположения достаточны, чтобы популяция клеточных групп могла служить мощным буфером, позволяющим многим мутациям, проявляющимся в мозге, избежать действия естественного отбора и сохраниться в популяции как запас необходимой для дальнейшей эволюции генетической изменчивости. Множественность клеточных групп (фенокопий функциональной системы) способна содействовать остальным механизмам пластичности мозга, защищающим многие мутации от элиминации естественным отбором. В частности, мутация в той или иной мере окажет воздействие на все клеточные группы данного отдела мозга (фенокопии данной функциональной системы), но в большинстве из них действие мутации будет скомпенсировано различными буферными механизмами, причем эта компенсация в разных клеточных группах произойдет по-разному и достигнет разной степени, в зависимости от связей этой группы, её пространственного положения в мозге, т.е. близости к другим отделам, и просто от стохастических факторов. В результате этого процесса в разных клеточных группах мутация будет иметь разное фенотипическое выражение. В процессе организации поведения организм может отобрать именно те клеточные группы, где му-

тация скомпенсирована более полно или, наоборот, где её проявление имеет специальный характер, полезный для организации данного поведения, более хорошо соответствующий последнему. В обоих случаях организм не будет элиминирован естественным отбором, а в последнем случае он может получить даже какие-то преимущества в размножении, что может послужить базой для дальнейшей эволюции именно в данный момент времени. Хотя более обычный исход заключается в том, что мутация будет просто сохранена в популяции. Варианты дальнейших событий были описаны ранее Х.-П.Липпом в следующих публикациях (Lipp, 1979, 1989, 1996).

Развитие взаимно-тормозных отношений между фенокопиями функциональной системы в онтогенезе

Подведем некоторые итоги и рассмотрим дополнительные следствия.

В течение однократной процедуры обучения, например, одного сочетания условного сигнала с безусловным (звук+ток), происходит одновременное формирование множества фенокопий центральных компонентов функциональной системы. Это множество формируется путем выбора из предсуществовавшего разнообразия в смысле Эделмена (Эделмен, 1981). Между отдельными фенокопиями имеются предсуществовавшие взаимно-возбуждающие и взаимно-тормозные отношения. Однако в первый момент тормозные влияния, равно как и возбуждающие, развиты очень слабо и все фенокопии могут функционировать синхронно, организуя совместно деятельность периферии.

Однако такая организация функционирования является в действительности крайне невыгодной (расточительной). Поэтому в дальнейшем, в процессе поведения, происходит развитие способности взаимного вытормаживания фенокопий. В начале процесса развития взаимного вытормаживания фенокопии активируются одновременно, а в конце - только последовательно. При этом среди самих фенокопий возникает иерархия: выделяется одна фенокопия, обладающая наибольшей способностью, с одной стороны, вытормаживания остальных фенокопий, а, с другой стороны, являющаяся сама наиболее эффективно вытормаживаемой другими фенокопиями (т.е. тормозные отношения развиваются реципрокно); существует несколько фенокопий, которые достаточно эффективно вытормаживают друг друга, но некоторые из которых всё ещё могут активироваться совместно; далее существует

ещё большее количество фенокопий, которые могут активироваться совместно с большой вероятностью, т.е. их взаимные отношения в этом смысле не претерпевают существенных изменений. Первая из упомянутых фенокопий становится модифицированной окончательно и утрачивает способность к дальнейшим перестройкам.

Поддержание центральных компонентов в высокопластичном состоянии организму невыгодно, что будет показано далее по тексту. Однако в предыдущем абзаце фактически утверждается, что большинство центральных компонентов (фенокопий), за исключением окончательно модифицированных, находится именно в высокопластичном состоянии.

В действительности это противоречие имеет относительно простое разрешение во времени: расходы на поддержание компонентов в высокопластичном состоянии велики только в период их активного функционирования; в остальное же время расходы на их содержание не столь значительны.

Поэтому, когда мы имеем несколько фенокопий, среди которых имеется одна окончательно модифицированная и легко вытормаживающая остальные фенокопии при знакомых внешних обстоятельствах, то при наличии этих обстоятельств функционирование всей этой совокупности центральных компонентов рассматриваемой функциональной системы будет происходить очень экономично.

Однако при наличии сильнейшего рассогласования в смысле П.К.Анохина, когда необходима по сути коренная перестройка деятельности функциональной системы, окончательно модифицированная фенокопия вытормаживается одной из неокончательно модифицированных фенокопий, которая в свою очередь становится окончательно модифицированной, и в результате мы имеем две различные, но во многом сходные функциональные системы.

Аналогичный процесс имеет место и в том случае, когда окончательно модифицированная фенокопия оказывается разрушенной комплексом специальных воздействий. Например, известно, что амнезия, возникшая в результате действия фармакологического агента на фоне процедуры напоминания, постепенно самоликвидируется - т.е. долговременная память самопроизвольно восстанавливается (Литвин, 1998). В период напоминания было разрушено только небольшое количество наиболее активированных фенокопий, в то время как остальная часть не участвовала в процессе и сохранилась. Однако для перехода одной из них в окончательно модифицированное состояние нужно время, зависящее от того, насколько эта фенокопия далека по степени своей обособленности (степени развития, степе-

ни готовности) от старой окончательно модифицированной, но разрушенной фенокопии.

Представления о торможении (в особенности, о "центральном торможении") и о процессе обособления фенокопий центральных компонентов функциональной системы являются в нашем понимании тесно связанными друг с другом.

П.К.Анохин посвятил 2-ю половину своей монографии "Биология и нейрофизиология условного рефлекса" (Анохин, 1968) проблеме торможения. Это само по себе свидетельствует о том, что эта проблема не казалась П.К.Анохину решенной, поскольку в противном случае мы нашли бы в его монографии краткое и четкое описание ситуации, как в случае с функциональной системой или с системогенезом. По существу найдено только условие возникновения торможения: торможение возникает тогда, когда одна целостная деятельность организма несовместима с другой целостной деятельностью и между ними возникает конфликт, заканчивающийся полным вытормаживанием одной из них. Иными словами, при рассогласовании в одной функциональной системе возникает новая функциональная система и эта новая функциональная система вытесняет старую и становится на определенный период времени доминирующей. Устранение старой функциональной системы происходит при посредстве торможения.

С этими представлениями нельзя не согласиться, однако из них совершенно не ясно, каким именно образом и при посредстве каких процессов происходит развитие самой способности торможения, развитие способности взаимного вытормаживания несовместимых функциональных систем.

Существует несколько, по-видимому, бесспорных положений:

1) существует способность взаимного вытормаживания функциональных систем, сложившаяся в период раннего онтогенеза и заключающаяся в генетически заданном факте существования тормозных синапсов;

2) в процессе формирования и развития функциональных систем происходит и развитие способности к их взаимному торможению, т.е. способность торможения также развивается.

Согласно нашим представлениям каждая функциональная система представлена на уровне центра множеством изофункциональных, но различающихся фенокопий.

Если это старая функциональная система, то несколько фенокопий из общего числа хорошо обособлены друг от друга, между ними развиты тормозные отношения и существует иерархия. Если это вновь образующаяся функциональная система, то фенокопии плохо дифференцированы и тормоз-

ные отношения между ними развиты слабо.

Поэтому при "столкновении" двух функциональных систем (старой и новой или двух старых) каждая функциональная система участвует в процессе вместе со множеством своих фенокопий.

Необходимо обратить внимание на один тривиальный, но тем не менее часто забываемый факт: столкновение между функциональными системами может произойти только в том случае, если они имеют что-то общее, например общие периферические компоненты или по крайней мере общее энергетическое обеспечение. Если же общие периферические компоненты отсутствуют, то столкновение просто не может произойти.

Наличие общих периферических компонентов сопряжено с существованием общих фенокопий на уровне центра. Ясно, что в большинстве случаев эти общие фенокопии не будут для рассматриваемых функциональных систем главными или тем более окончательно модифицированными. Однако и в этом случае между этими общими фенокопиями и остальными будут существовать тормозные отношения. Данная ситуация создается естественным образом: из двух рассматриваемых функциональных систем одна всегда будет создана раньше, чем другая. Поэтому вторая будет создаваться и развиваться на фоне первой.

В действительности, при организации новой функциональной системы её формирование происходит на основе одной или нескольких старых фенокопий, принадлежавших по крайней мере к одной старой функциональной системе, имеющей с вновь образующейся системой некоторые общие периферические компоненты. Эти старые фенокопии уже имели тормозные отношения с другими фенокопиями старой функциональной системы. При формировании новой функциональной системы эти взаимно-тормозные отношения развиваются в процессе поведения и быть может далее при посредстве повторного входа. Таким образом, с самого начала формирования новой функциональной системы происходит развитие способности этой функциональной системы вытормаживать по крайней мере одну старую функциональную систему и происходит развитие способности быть вытормаживаемой этой старой функциональной системой. Реципрокность торможения обеспечена чередованием активности нескольких фенокопий центральных компонентов функциональных систем. В результате этого процесса оказывается, что фенокопии, обладающие высокой способностью вытормаживать другие фенокопии из этой же или из других функциональных систем, сами оказываются легко вытормаживаемыми в случае отсутствия точного совпадения между акцептором действия и реальным результатом (см. раздел "Акцептор

действия и факторы расплаты").

Хорошим примером может служить вытормаживание практически любого поведения ориентировочно-исследовательской реакцией. Это вытормаживание кажется естественным, если учитывать, что в процессе формирования любого поведения происходило вытормаживание ориентировочно-исследовательской реакции и взаимно-тормозные отношения между этим поведением и реакцией были сформированы именно в тот период.

Отсутствие сбалансированности между возбуждением и торможением в рамках совокупности фенокопий, принадлежащих к отдельной функциональной системе, могло бы привести к нарушениям поведения организма.

Согласно излагаемому здесь взгляду, в результате однократного обучения создается множество плохо дифференцированных фенокопий функциональной системы. И только в результате последующего поведения или деятельности внутренних обратных связей (повторного входа в смысле Эделмена) между этими фенокопиями и другими функциональными системами образуются тормозные отношения. В действительности эти отношения не обязательно только тормозные, но могут быть и возбуждающими: например, из двух функциональны систем А и В может быть как бы создана новая система С путем их "объединения" - в действительности путем объединения двух наименее дифференцированных сателлитных фенокопий, но это возможно только в том случае, если новая система С будет эффективно вытормаживать как А, так и В. Дифференцирование фенокопий обычно происходит в течение соответствующего поведения и последующих ближайших периодов, но может происходить и во сне. Видение снов точно соответствует описанному процессу с использованием внутренних обратных связей (повторного входа): реальное воздействие заменяется виртуальным - повторным входом, и происходит моделирование возможных взаимодействий и, более того, поведения в целом.

Важность и универсальность торможения нельзя было понять, исходя из представлений о слитности и неделимости функциональной системы. Наличие тормозных отношений между фенокопиями одной функциональной системы позволяет лучше понять процессы, происходящие при рассогласовании. При рассогласовании на акцепторе действия окончательно модифицированной фенокопии функциональной системы происходит активация её остальных фенокопий, причем сначала активируются наиболее близкие по структуре и, соответственно, наиболее развитые фенокопии, а потом, если рассогласование продолжает нарастать, в процесс вовлекаются более отдаленные по структуре фенокопии, являющиеся менее развитыми (диффе-

ренцированными). После нахождения и начала модификации подходящей фенокопии между старой и новой функциональными системами развиваются тормозные отношения, в результате чего эти две системы становятся взаимоисключающими.

Онтогенетическое развитие мозга

Клетки, уже достигшие искомого состояния, дают сигнал обратной связи для "отстающих" клеток, прекращающий их прежние стремления и переключающий их усилия на достижение другой, очередной задачи

Развитие мозга птиц и млекопитающих довольно четко разделяется на два периода: ранний и поздний. Ранний период включает в себя все эмбриональное развитие и чуть-чуть захватывает ранний постнатальный период, в то время как поздний период начинается с минимальных проявлений поведенческой активности и простирается далее на всю оставшуюся жизнь. Эти периоды имеют разные названия у разных авторов, но суть различий между ними сводится к тому, что в ранний период развитие происходит под контролем только локальных обратных связей и при этом какая-либо афферентация от реальных поведенческих результатов отсутствует, в то время как поздний период развития каждой системы организма начинается как раз с момента образования обратной связи от реального мира (обычно внешнего), с помощью которой становится доступной информация о степени достижения того результата, ради которого данная система существует. При этом основное становление мозга протекает в 1-й период, при отсутствии обратных связей от поведенческих результатов.

Наиболее интригующий факт в развитии мозга заключается в удивительно мощной функциональной стабилизации этого процесса. Многие мутации, фармакологические воздействия и механические повреждения, наносимые в ранние периоды онтогенеза, могут существенно нарушить морфологию мозга, но при этом его функционирование останется ненарушенным до такой степени, что нарушения в поведении, причем очень незначительной величины, могут быть обнаружены только в специальных тестах. Данный факт был известен ещё в довоенный период (Анохин, 1975, с.63-107) и он является дважды удивительным, если учитывать, что мозг является морфологически наиболее сложной частью организма и что в процесс его форми-

рования вовлечены более половины всех генов животного (Анохин К.В., 1996). Принято считать, что стабильность развития обеспечена большим количеством обратных связей (Шмальгаузен, 1982), в частности, локальных (в ранний период развития). Это абсолютно верная идея, но столь же и неконкретная.

В развивающемся мозге существует множество различных иерархических уровней, служащих для ориентации в пространстве нейронов или их предшественников и включающих в себя химические градиенты, механические напряжения, молекулы клеточной адгезии и прочее. Не отрицая важности этих факторов, мы сфокусируем свое внимание только на минимальном количестве элементов, которое позволит продемонстрировать основные принципы дифференцировки и развития с использованием обратных связей.

Представим себе популяцию клеток А, которой нужно достичь определенного результата. Таким результатом может быть дифференциация на две субпопуляции А и А', каждая из которых будет иметь в дальнейшем свою собственную судьбу, миграция в область В или установление контакта с клетками С, а также пролиферация - простое увеличение количества клеток. Рассмотрим 1-й случай - случай простого разделения группы А на А и А'. В исходном состоянии все клетки А имеют потенцию и реально стремятся достичь состояния А', причем в этот момент все эти клетки являются абсолютно одинаковыми и какие-либо пусть даже мелкие отличия между ними могут отсутствовать. В следующий момент времени часть клеток А достигнет состояния А', в то время как оставшаяся часть будет пребывать в прежнем состоянии А. Данная ситуация возникает естественным образом, поскольку любой процесс, в том числе и перехода из состояния А в А', имеет временную дисперсию и разные клетки будут достигать искомого состояния в разные моменты времени. При переходе каждой клетки из состояния А в состояние А' она выделяет сигнал Х. Этот сигнал может быть химическим веществом, свободно диффундирующем в межклеточной среде, изменением механического натяжения клеточных пластов или, быть может, на более поздних стадиях развития нервной системы, электрической импульсной активностью, но в данный момент мы не конкретизируем природу сигнала. Когда количество клеток А, перешедших в состояние А', достигнет определенного числа и суммарный сигнал Х пропорционально возрастет, то этот сигнал Х будет воспринят оставшимися клетками А. Для этих клеток А сигнал Х будет свидетельствовать о том, что состояние А' уже достигнуто достаточным числом клеток. После получения этого сигнала клетки А перестанут стремиться достичь состояния А' и будут пере-

риентированы, например, на достижение некоторого другого состояния A''. Таким образом произойдет элементарный эпизод дифференцировки. Очевидно следующее: 1) дифференцировка может происходить под влиянием только внутренних факторов, содержащихся в генотипе клеток A; 2) клетки A, не достигшие состояния A', не подвергаются уничтожению и их судьба ни в какой мере не является более "худшей", чем клеток A', просто их развитие протекает далее в другом направлении и здесь никакая аналогия с "естественным отбором" неприменима - здесь нет "наиболее приспособленных" и "наименее приспособленных", здесь есть просто разные клетки с различным дальнейшим развитием; 3) несмотря на то, что в течение большинства дифференцировок процесс апоптоза (клеточной гибели) не имеет места, на конечных этапах формирования отделов мозга, отдельных структур и нервных цепей, апоптоз должен происходить, поскольку для устойчивого протекания описанного процесса количество клеток должно быть всегда несколько избыточным и на последних стадиях формирования структур этот избыток клеток должен быть ликвидирован.

Второй случай - случай миграции клеток, очень похож на случай дифференцировки. Популяция клеток A стремится мигрировать из одноименной области A в область B. Клетки A, успешно мигрировавшие первыми, испускают сигнал X, воспринимаемый другими клетками A, ещё не достигшими цели, и эти клетки A прекращают миграцию в данном направлении и переключаются на выполнение другой программы. И так далее. В результате все задачи оказываются выполненными - в каждом соответствующем месте оказывается по крайней мере несколько необходимых клеток.

Третий случай, - случай установления контакта между популяциями клеток A и C, является наиболее сложным. До начала установления контакта между популяциями клеток A и C имеются, естественно, только эти два типа клеток A и C. В период установления контакта выделяются 4 субпопуляции клеток: A и A', C и C'. Клетки A и C ещё не установили контакт друг с другом, а A' и C' являются уже связанными. В этот момент сигнал X для клеток A и сигнал Y для клеток C может исходить как из A', так и из C', и, более того, этот сигнал может быть общим для A и C и исходить, например, только из C'. Важно лишь, что этот сигнал может прекратить стремление к контакту клеток A и переключить их на достижение другой цели (на дифференцировку в другом направлении), и может прекратить стремление к контакту клеток C с аналогичным изменением их ориентации. Клетки A' и C', установившие контакт друг с другом, также могут продолжить дифференцировку в 3-м и 4-м направлениях

соответственно.

Здесь везде под термином "клетки А", "В" или "С" понимаются популяции клеток, причем каждая такая популяция состоит из многих клеточных групп (будущих фенокопий функциональной системы), обсуждавшихся в предыдущем разделе настоящей работы.

Четвертый случай - случай пролиферации. Он является относительно простым и достаточно хорошо изученным экспериментально. До начала пролиферации все клетки популяции А способны к многократным делениям. Однако после того, как некоторые из них совершили несколько делений (может быть даже одно деление), они выделяют некоторый фактор Х, который ингибирует пролиферацию других клеток, которые ещё не совершили аналогичное количество пролиферативных циклов (или один рассматриваемый пролиферативный цикл). Фактор Х может в общем случае ингибировать дальнейшую пролиферацию как клеток А', так и А, т.е. как пролиферировавших, так и не пролиферировавших в течение данного эпизода клеток.

Настоящие представления разработаны применительно к онтогенезу мозга. Однако многие из них могут быть использованы и для описания ранних стадий развития зародыша. Широко известно, какую важную роль играют в раннем онтогенетическом развитии так называемые "организаторы" и выделяемые ими вещества - "эвокаторы" (другое название - "индукторы"). В соответствии с нашими представлениями, эвокаторы во многих случаях являются именно теми обратными связями, которые сигнализируют о достижении определенных результатов и переключают ориентацию клеток на другое направление дифференцировки. В довоенный период было выполнено очень много экспериментов с удалением и пересадкой различных частей зародыша, косвенно подтверждающих настоящую гипотезу. Например, удаление отдельных фрагментов глаза на определенной стадии развития зародыша приводит к тому, что нормальный глаз может образоваться из совсем другой ткани (из соседней), а не из той, откуда он происходит в норме. Нетрудно видеть, что в нашем понимании эвокатор является одновременно и прямой, и обратной связью. Можно ввести, например, такое разделение, что если взаимодействуют две исходные ткани А и С и отдельные их клетки образуют контакты - превращаются в наших обозначениях в клетки А' и С', то если вещество Х выделяется из клеток А' и действует на А - то это обратная связь, а если это же вещество Х выделяется из С' и действует на клетки А - то это уже типичная прямая связь. Однако условность такого разделения очевидна. Важно лишь, что появление эвокатора является событием, сопряженным с достижением опре-

деленными клетками определенного состояния и запускающим дальнейшую дифференцировку других клеток, которые при отсутствии эвокатора могли бы способствовать появлению упомянутого состояния, вплоть до выполнения функций клеток, данный эвокатор в норме выделяющих.

Поэтому вопрос о том, например, что делают нейрализующие факторы, поступающие к эктодерме от шпеманновского "организатора" (Корочкин и Михайлов, 2000, с.81), является в функциональном смысле довольно ясным. Во-первых, первой потенцией, которой обладают все клетки обсуждаемой системы, является потенция превратиться в сам шпеманновский организатор. Однако как только тот организатор начал в действительности формироваться, он сразу же выделяет вещества, являющиеся по сути обратной связью, действующей на оставшиеся клетки данной клеточной популяции. Сигнал обратной связи выполняет две важнейшие функции: 1) он прекращает стремление оставшихся клеток достичь того результата, который уже достигнут другими клетками данной популяции; 2) он индуцирует в этих клетках стремление достичь следующего развитийного результата. Очевидно, что за выполнение этих двух функций могут быть ответственны как два совершенно отличных друг от друга вещества, выделяемых организатором, так и одно и то же вещество. Последнее в общем случае менее вероятно, поскольку одно и то же вещество, являющееся терминатором достижения предшествующего состояния и, одновременно, индуктором достижения состояния будущего, исключает возможность гетерохронных сдвигов между этими событиями, снижает пластичность системы в рамках рассматриваемого развитийного эпизода в целом. Но в любом случае сигнал обратной связи, выделяемый образованным организатором, действуют на оставшиеся клетки и предотвращают их превращение в аналогичный организатор. Организатор в этом смысле не является для рассматриваемой клеточной популяции чем-то внешним, а является одним из первых достигнутых ею результатов. Далее оставшиеся клетки, получив обратную связь о формировании организатора, получают возможность переключиться на выполнение очередного пункта их внутренней программы. Клетки, пространственно наиболее приближенные к организатору, получают сигнал обратной связи о его создании первыми и первыми переключаются на нейральный путь развития. Оставшиеся после этого клетки оказываются под влиянием двух сигналов, каждый из которых может состоять в действительности из нескольких компонентов (веществ). Один сигнал, вероятно уже относительно слабый, исходит от самого организатора, в то время как второй сигнал выделяют клетки, уже по факту выбравшие нейральный путь разви-

тия. Этот второй сигнал также несет две важнейшие функции - прекращает переход оставшихся клеток на нейральный путь развития и индуцирует поиск ими очередного результата, которым в данном случае является дальнейшая эпидермальная дифференцировка.

Использование клеточной популяцией в процессе дифференцировочного эпизода (эпизода дифференцировки) обратной связи, состоящей из терминирующего и индуцирующего сигналов, которые могут быть представлены как одним и тем же веществом, так и двумя различными веществами, имеющими различающуюся динамику секреции, диффузии и рецепции, является именно тем обстоятельством, которое и позволяет протекать онтогенетическому развитию с исключительной надежностью и помехоустойчивостью.

Эволюция онтогенеза мозга

Появление новой клеточной популяции в филогенезе: двухэтапный процесс через увеличение дисперсии среди прародительской клеточной популяции с последующим выщеплением дочерней популяции, формирующейся в онтогенезе ранее прародительской

Если обратиться к экспериментальным данным, то нетрудно заметить, что никакое обучение, пусть даже самое сильное, никакое обогащение среды обитания, как правило не приводило к каким-либо наследуемым эффектам. Исключение составляют две категории ситуаций: 1) когда животное в процессе обучения или просто в течение жизни подвергалось экстремально сильному воздействию, например внезапному очень сильному звуку (Студенцов, 1924; Павлов, 1952), вызывавшему патологическую реакцию - патологический рефлекс в смысле Сперанского (Сперанский, 1955, с.492-493); 2) когда нервная система животного была нарушена хирургическим путем, в том числе и в периферической части (Brown-Sequard, 1869, 1892).

Поэтому при обсуждении экспериментальных воздействий, применяемых к отдельному животному, можно говорить о двух видах перестроек нервной системы - о динамических перестройках и структурных перестройках.

Это разделение было впервые введено П.К.Анохиным применительно к гомосистемным и гетеросистемным анастомозам нервных стволов: "Под гомосистемным мы подразумеваем такой анастомоз, который включает в себя

нервные стволы, участвующие в функции одной системы. Под гетеросистемным мы подразумеваем такой анастомоз, в котором участвуют нервные стволы, принадлежащие к различным функциональным системам. С точки зрения возможности перестройки в нервных центрах мы, конечно, имеем значительное облегчение перестройки при гомосистемном анастомозе и значительное затруднение при гетеросистемном" (Анохин, 1975, с.96) и "...надо отличать динамическую подвижность нервного процесса в центральной нервной системе, которая может протекать в условиях моментальных перестроек, но при неизменных морфологических отношениях центрального синапса, от других перестроек, которые протекают длительно и связаны с новой самонастройкой между периферией и центром. Для удобства исследования мы ввели понятие динамической и структурной перестройки нервных центров" (Анохин, 1975, с.94).

Динамические перестройки происходят при всех видах обучения и сопряжены с отбором клеточных групп из предсуществующего разнообразия, как было описано в предыдущем разделе. Структурные перестройки происходят при значительных нарушениях нервной системы и сопряжены с реактивацией очень ранних механизмов онтогенетического развития мозга - с установлением и разрушением связей между популяциями клеток и отдельными клеточными группами. Естественно, структурные перестройки всегда требуют значительно более длительных периодов времени. Динамические перестройки не оказывают влияния на наследственность животного и не могут приводить к изменениям его потомства. Следствия структурных перестроек более сложны.

Существуют классические данные Броун-Секара, свидетельствующие в пользу нашей точки зрения (цит. по: Бергсон А. Творческая эволюция. - М.: "КАНОН-пресс", "Кучково поле", 1998, с.106):

"По правде говоря, если исключить все сомнительные случаи, все факты, способные вызвать разные толкования, то абсолютно бесспорными примерами приобретенных и переданных особенностей останутся только известные опыты Броун-Секара, повторенные и подтвержденные различными физиологами. Рассекая у морских свинок спинной мозг или седалищный нерв, Броун-Секар вызывал эпилептическое состояние, которое они передавали своему потомству. Повреждения этого же седалищного нерва, веревочного тела (corpus restiforme) и др. вызывали у морских свинок разнообразные расстройства, которые передавались потомству в самых различных формах: в пучеглазии, в недостатке пальцев и т.д.".

Таким образом, при воздействии, сходном с гетеросистемным анасто-

мозом, отклонения у потомства могут быть обнаружены.

Существуют два типа эволюционных изменений мозга. Первый из них заключается в изменении количества клеточных групп и отдельных клеток в некоторой клеточной популяции, и в изменении дисперсии среди этих клеточных групп. Второй тип изменений состоит в образовании новой популяции клеточных групп, в выделении этой популяции из какой-то ранее существовавшей. Оба типа изменений определяются генетически, в отличие от локальных свойств групп внутри клеточной популяции, где большинство изменений имеет стохастическую природу, наследуемость которой определяется только среднестатистическими параметрами.

Для изменения первого типа должно произойти изменение количества клеток A, достигающих состояния A'. Рассмотрим для примера более важный случай увеличения числа этих клеток. Увеличение количества клеток A' может быть достигнуто несколькими способами: 1) может быть увеличено исходное количество клеток A (это теоретически возможный, но неэффективный и маловероятный путь); 2) может быть снижена чувствительность клеток A к фактору X, являющемуся сигналом обратной связи, - тогда количество клеток A, достигших состояния A', будет увеличено; 3) может быть замедлено выделение фактора X или отставлен период его выделения клетками A' (или C').

Фактор X, равно как и его рецепторы, является обычно очень универсальным образованием, принимающим участие в формировании многих структур на различных стадиях онтогенеза. Поэтому изменению должна быть подвергнута только определенная, наиболее специфичная для данной перестройки комбинация внутриклеточных факторов. Среди этой комбинации должен быть выделен ген, принимающий, при всех прочих равных условиях, наименьшее участие в более раннем развитии. В рамках этого гена должен быть локализован регуляторный сайт, опять-таки с наименьшей интенсивностью использующийся в более раннем развитии. И в этом сайте должно быть осуществлено изменение (генетическое или эпигенетическое), приводящее в конечном счете либо к замедлению появления фактора X в данных конкретных клетках A', либо к снижению чувствительности к нему только в конкретных клетках A. Здесь для простоты мы предположили, что фактор X выделяется клетками A', а не C'. Однако даже при самом благоприятном стечении обстоятельств небольшие изменения в развитии других систем, в которых принимает участие данный ген, неизбежны. Остается надеяться, что эти изменения будут скомпенсированы за счет глубокой канализации развития этих систем, за счет их буферных способностей.

Для изменения 2-го типа должно произойти следующее: между состоянием наличия клеток А и состоянием, когда осуществлен переход части из них в состояние А', должно быть встроено новое звено, согласно которому клетки А должны быть сориентированы на достижение состояния A_0. После того как часть клеток А достигнет состояния A_0, оставшиеся клетки А получат обратную связь X_0 от состояния A_0, и перейдут к достижению состояния А'. То есть в генотипе животного должно быть установлено (зафиксировано) состояния A_0 и обратная связь от достижения этого состояния X_0.

Можно представить себе два способа осуществления этого перехода. Первый из них предполагает, что развитие, и дифференцировка в частности, представляет собой уникальный и непрерывный процесс, каждый шаг которого индивидуален и не повторяется в онтогенезе дважды. В таком случае в данный непрерывный и уникальный процесс должно быть вставлено новое уникальное звено. Второй взгляд на эту же ситуацию заключается в том, что в течение каждого эпизода дифференцировки, когда часть клеток А достигает состояния А' и дает обратную связь Х для оставшихся клеток А, происходит один оборот некоторого универсального цикла.

Этот цикл состоит из фиксированного набора событий, универсальных для всей последовательности дифференцировок, причем в каждый оборот вовлекаются физически одни и те же молекулярные участники и внутриклеточные каскады, а также одни и те же компоненты, организующие межклеточную сигнализацию. При этом различие между предыдущим и последующим циклом минимально и заключается в вовлечении в данный цикл некоторой новой комбинации из универсальных функциональных блоков, и эта новая комбинация составляет лишь очень небольшой процент от общего числа компонентов, участвующих в цикле. Временные границы между соседними циклами четко очерчены и каждый цикл имеет начало, течение и конец. При добавлении новой дифференцировки в онтогенез добавляется новый полный оборот цикла. Этот оборот цикла отличается от предшествующего не включением в него некоторого нового, дополнительного звена, а заменой одного из звеньев, состоящего из некоторой комбинации универсальных функциональных блоков, на другую комбинацию универсальных функциональных блоков из существующего у организма набора. Короткая формулировка заключается в следующем: последовательность дифференцировок состоит из последовательности оборотов универсального цикла, каждый из которых имеет начало, течение и конец и отличается от остальных вовлечением уникальной комбинации универсальных функциональных блоков в

рамках одного из своих звеньев. Добавление одной новой дифференцировки есть добавление одного нового полного оборота этого цикла.

Например, популяция клеток A стремится достичь состояния A', заключающегося в соединении с клетками C посредством молекул клеточной адгезии. Как только часть клеток A достигает соединения с C, она выделяет сигнал X, действующий на оставшиеся клетки A так, что они прекращают попытки соединения с C и переключаются на достижение другой цели, скажем, стремятся далее установить контакты с некоторыми третьими клетками D. Допустим, что этот контакт с клетками D будет также осуществлен при помощи некоторых молекул клеточной адгезии. Эта последовательность событий может быть названа одним оборотом цикла.

Молекулы клеточной адгезии, использующиеся для связывания клеток A с клетками C и с клетками D, могут отличаться и могут быть единственным звеном, отличающим один оборот цикла от другого. Допустим, что для связи клеток A с C и с D используются три типа молекул клеточной адгезии α, β и γ, только в случае с C нужно 60% α, 10% β и 30% γ, в то время как для связи с D нужно 10% α, 70% β и 20% γ. Сигнал X, который может быть диффундирующим в межклеточном пространстве веществом, может быть одинаковым для двух рассматриваемых оборотов цикла. Остальные звенья каскада, за исключением соотношения между упомянутыми молекулами клеточной адгезии, могут также совпадать. Тогда вся разница между двумя рассматриваемыми оборотами цикла сведется к тому, что одна из молекул клеточной адгезии во втором обороте будет экспрессироваться существенно сильнее, чем в первом, или наоборот - существенно меньше. Но важно, чтобы это была именно та молекула клеточной адгезии, которая в наибольшей степени по-разному взаимодействует с клетками-мишенями C и D, т.е. имеет много молекул-мишеней на одной из них и практически не имеет - на другой. При этом вовсе не обязательно, чтобы эта молекула в первом случае составляла более 50% от общего числа всех типов молекул клеточной адгезии, представленных на поверхности клетки. Достаточно например, чтобы для взаимодействия с C клетка имела 15% таких молекул клеточной адгезии, а для взаимодействия с D - 5%, в то время как представительство всех остальных молекул клеточной адгезии на C и D может быть практически одинаковым.

Связывание с молекулами клеточной адгезии на клетке-мишени не обязательно является главным показателем достижения цели. На более поздних стадиях развития достижение цели распознается по обнаружению искомой импульсной активности и очередные цели могут отличаться именно

одним из параметров этой импульсной активности, например, изменением одного из членов в ряду Фурье, представляющем импульсную электрическую активность рассматриваемых нервных клеток. Обратная связь может также осуществляться с помощью импульсной активности, которая приходит со стороны клеток, с которыми контакты были установлены ранее (до начала попыток достижения очередной цели). На самых ранних этапах онтогенеза мозга обратная связь может быть получена через изменение механических натяжений клеточных пластов, которые также могут передаваться на адекватные расстояния. На этих же очень ранних стадиях онтогенеза создание определенных механических натяжений может служить и искомой локальной целью отдельного оборота цикла, т.е. целью, которой стремится достигнуть определенная популяция клеток, например, путем пролиферации.

В эволюционном ракурсе первым событием, предшествующим появлению нового оборота цикла, является увеличение числа клеток в одной из клеточных популяций, в окрестности которой впоследствии будет встроен новый цикл. Таким образом, типичное изменение происходит в 2 этапа. Первым этапом будет простое увеличение количества клеток в клеточной популяции, часть из которых случайно из-за дисперсии будет достигать искомых мишеней. И только следующим этапом, когда время, потребное для "случайного нахождения" этой невидимой для организма мишени достаточным числом клеток существенно превысит длительность одного оборота цикла, или когда чрезмерно большое количество клеток будет создавать другие помехи, будет сформирован способ распознавания новой цели и он будет включен в последовательность оборотов.

Увеличение количества клеток может быть обусловлено снижением чувствительности их предшественников к обратной связи, несущей сигнал о достижении данного состояния. Увеличение количества клеток сопряжено с двумя фактами: с увеличением длительности периода формирования данной клеточной популяции и с увеличением дисперсии среди её членов, в том числе и временной дисперсии. Ещё раз подчеркнем, что все рассматриваемые клетки имеют одинаковый генотип и дисперсия обусловлена влиянием локальных факторов и стохастическими процессами.

Таким образом, среди клеток-предшественников появляется небольшая группа, которая имеет повышенную чувствительность к обратной связи, в то время как все остальные (подавляющее число) имеют сниженную или, лучше сказать, расширенно-сниженную чувствительность к обратной связи. Именно эта небольшая группа с повышенной чувствительностью к обратной связи будет служить основой для образования нового оборота цикла в

дальнейшем.

Далее начинается собственно процесс образования нового оборота цикла. Для достижения этой цели повышенная чувствительность к обратной связи должна быть физиологически сцеплена с измененной экспрессией той молекулы, которая будет обеспечивать достижение нового состояния. Это может быть измененная экспрессия молекулы клеточной адгезии, которая обеспечит связывание этих клеток с клетками другой популяции, с которыми ранее в филогенезе контакта не было. Иными словами, поскольку все клетки имеют одинаковый генотип, то измененная экспрессия важной для образования новой клеточной популяции молекулы должна быть физиологически сцеплена с повышенной чувствительностью к обратной связи от предыдущего оборота цикла - с повышенной чувствительностью к "разрешающему" фактору. Под физиологическим сцеплением мы понимаем ситуацию, когда клетки, случайно оказавшиеся более чувствительными к обратной связи (случайно - вследствие действия локальных факторов и стохастических процессов), оказываются обладающими измененной экспрессией важной для образования новой клеточной популяции молекулы (например, молекулы клеточной адгезии).

Вообще говоря, описанная система с обратными связями обладает очень большой стабильностью и надежностью, обеспечивая тем самым хорошую канализацию развития, что имеет и свою обратную сторону - изменение количества оборотов цикла как в сторону уменьшения, так и в сторону увеличения, имеет высокий потенциальный барьер, который может быть преодолен лишь очень существенным событием. Иначе изменения количества оборотов цикла не произойдет. В нашем конкретном случае добавления нового оборота цикла повышение чувствительности к обратной связи у части клеток и величина проявления измененной экспрессии важной молекулы должны быть настолько значительными, чтобы некоторые из них успели достичь нового состояния (успели образовать новую клеточную популяцию) и успели дать обратную связь для остальных клеток, которая должна поступить раньше, чем основное число клеток начнет достижение очередного состояния по старому плану под действием ранее полученной обратной связи - той обратной связи, которая индуцировала и появление этой новой клеточной популяции. В определенный период эти две обратные связи будут действовать совместно. Мы пока предполагаем, что они могут быть биохимически неразличимыми - это будет буквально одно и то же вещество, поскольку мы пока рассматриваем только наиболее простую, и быть может наиболее распространенную ситуацию, когда один оборот цикла от-

личается от другого только уровнем экспрессии одной молекулы - например, молекулы клеточной адгезии, при этом все обратные связи и другие компоненты оборотов идентичны. Далее новая обратная связь будет составлять все более и более значительную часть в индукции старого планового состояния, в то время как старая обратная связь будет все в большей и большей степени индуцировать состояние новое. Однако данная ситуация является нестабильной, поскольку одно из важных правил стабильного онтогенетического развития нарушено - отдельные обороты цикла должны быть разделены значительными буферными интервалами времени. Поэтому довольно быстро ранее расширенная дисперсия будет снова уменьшена и вместо одного цикла с патологически увеличенной длительностью образуются два отдельных оборота цикла, отделенные друг от друга и от соседних оборотов цикла буферными интервалами времени.

Мы видим, таким образом, что новые оборот цикла встраивается в диффузно расширенное начало того оборота цикла, который впоследствии будет за ним следовать, то есть новые оборот цикла вставляется перед "родительским" старым оборотом, а не после него. Увеличение временной дисперсии старого оборота цикла, в начало которого будет встроен новый оборот, является очень важным фактором - расширенная дисперсия должна занимать длительность примерно 2-х нормальных оборотов цикла, иначе развитие останется стабилизированным и никакого выделения новой клеточной популяции не произойдет.

Выше было сказано, что новый оборот цикла встраивается в диффузно удлиненное начало старого оборота, и, соответственно, после окончания предыдущего оборота цикла, который не подвергался вообще никаким модификациям в течение рассматриваемого интервала времени. Окончанием предыдущего оборота цикла следует считать момент прихода обратной связи, прекращающей дальнейший переход недифференцированных клеток в это состояние. В этом смысле предыдущий оборот нисколько не удлиняется и не изменяется. После прекращения перехода в достигнутое состояние недифференцированные клетки не сразу бросаются достигать, не сразу бросаются искать очередное плановое состояние, а заняты внутренними перестройками, модификациями, настраивающими их на достижение нового состояния. Этот процесс настройки может требовать значительных интервалов времени - например, если для такой настройки необходим синтез какого-то белка, что очень вероятно, т.к. только некоторые требуемые для морфогенеза белки могут быть синтезированы заранее, то период настройки будет составлять как минимум 2 часа (30 минут для синтеза РНК и ос-

тавшиеся 90 - для синтеза собственно белка). В этот период вокруг этих клеток может существовать "облако" из вещества обратной связи от достигнутого состояния - оно может чуть-чуть стимулировать клетки к более быстрой настройке на поиск очередного планового состояния, но в принципе не оказывает существенного влияния, т.к. основной сигнал о прекращении попыток достижения предыдущего состояния был получен и воспринят ими ранее - в момент возникновения данного "облака" обратной связи. В этот период смены ориентации какие-либо другие воздействия также не очень сильно могут влиять на этот процесс - речь может идти только о некоторых модулирующих влияниях.

По окончании этого периода "переориентировки" недифференцированные клетки начинают поиск очередного планового состояния и будут искать его до тех пор, пока не получат от отдельных членов этой же популяции клеток сигнал о достижении цели. То есть для данного процесса важны два интервала времени: 1) интервал между окончанием перехода в предшествующее состояние №1 и началом поиска очередного состояния №2; 2) интервал между началом поиска состояния №2 и получением сигнала обратной связи о достижении этого состояния.

Когда выше говорилось об увеличении длительности временных интервалов и увеличении временной дисперсии, то имелись ввиду именно два вышеупомянутых интервала, в то время как остальные интервалы, в том числе определяющие достижение предшествующего состояния №1, предполагались неизменными.

Процесс собственно встраивания нового оборота цикла начинается с того, что среди большой дисперсии выделяется субпопуляция клеток, характеризующаяся укороченным интервалом между "окончанием перехода в предшествующее состояние" и "началом поиска очередного состояния". Эта субпопуляция дополнительно характеризуется обсуждавшимися выше свойствами: 1) экспрессией необычного состава молекул; 2) быстрым выделением сигнала обратной связи в случае достижения искомого состояния. Принципиально важно, что эта субпопуляция имеет укороченный интервал переориентировки, более короткий по сравнению с основной популяцией. В противном случае, если этот интервал переподготовки будет больше, чем у подавляющего числа клеток, то клетки этой субпопуляции начнут поиск нового состояния в "облаке" обратной связи от достижения результата основной популяцией клеток и их поиск необычного состояния будет сразу же прекращен, не успев начаться. Новая субпопуляция должна проявляться раньше основной популяции, но никак не позже. Будут, конечно, в рамках

данного процесса существовать и вариации, появляющиеся позже, но они не будут оказывать абсолютно никакого влияния на дальнейшие события.

Сначала количество клеток, достигших необычного состояния, очень невелико. Обратная связь, выделяемая ими, весьма слаба. Поэтому все клетки, хоть в какой-то мере способные достичь этого необычного состояния, достигают его. Единственная условно полезная функция этой обратной связи на данном этапе эволюционного преобразования - она дает небольшую отставленную добавку к тому "облаку" обратной связи, которое существовало от ранее достигнутого состояния и уже успело частично рассеяться. Однако эта маленькая добавка может дать небольшой дополнительный толчек тем клеткам, - основным клеткам популяции, которые скоро начнут поиски очередного планового состояния.

С течением эволюции, в ряду поколений, этот толчек может все возрастать и возрастать, заменяя собой основной сигнал, в то время как основной сигнал будет все более и более восприниматься увеличивающимся от поколения к поколению числом клеток новой субпопуляции.

В конце этого процесса субпопуляция будет представлена целой популяцией, а плановое очередное состояние будет целиком индуцироваться обратной связью от достижения эволюционно нового результата.

Процесс выделения новой клеточной популяции в мозге не может быть понят на основе представлений о наследовании приобретенных признаков или их отдельных компонентов. Наш сегодняшний взгляд сводится к тому, что данный процесс является принципиально двухфакторным: начало процесса, заключающееся в увеличении числа клеток и дисперсии в ранее существовавшей клеточной популяции, индуцируется внешним влиянием по типу наиболее трудноприобретаемого компонента благоприобретенного признака. Этот процесс был описан нами выше. Конец процесса, заключающийся собственно в выделении новой клеточной популяции, происходит на основе внутренних закономерностей. Эволюция на основе закономерностей, или номогенез, основывается на базе широкого спектра закономерностей с разной степенью общности (Берг, 1977). Автор этой концепции, Л.С.Берг, приводил два крайних примера, две аналогии - он сравнивал эволюцию на основе закономерностей с двумя процессами: с линией развития "телега - коляска - автомобиль" (Берг, 1977, с.323) и с образованием кристаллов, например поваренной соли, из пересыщенного раствора (Берг, 1977, с.287). Весь спектр эволюции на основе закономерностей в живой природе укладывается между этими крайними примерами. Первый пример показывает

типичную ситуацию развития в направлении повышения эффективности. Второй пример иллюстрирует типичное изменение на основе локальных свойств компонентов, вне всякой связи с какой-либо эффективностью. Реальное филогенетическое развитие на основе закономерностей обладает обеими чертами.

В нашем конкретном случае первым импульсом к активации действия эволюции на основе закономерностей является увеличение количества клеток в старой популяции и увеличение дисперсии среди последних. Увеличенное число клеток является тем ресурсом, который может быть использован для дальнейшего совершенствования процессов разного масштаба на основе внутренних закономерностей. Этот ресурс позволяет повысить эффективность многих из них. Конечно, увеличение числа клеток в одной клеточной популяции обуславливает уменьшение числа клеток в некоторых других клеточных популяциях, что с точки зрения последних является отрицательным изменением. Но с точки зрения первой клеточной популяции, раз уж число клеток по какой-то внешней причине оказалось увеличенным, то это увеличение непременно будет использовано всеми локальными процессами, которые могут извлечь из этого увеличения численности хоть какую-то пользу и хоть как-то повысить собственную эффективность. Особо подчеркиваем, что после того как число клеток уже оказалось увеличенным, описываемые процессы являются полностью автономными и не зависят от каких-либо изменений географического ландшафта. Они осуществляются на основе внутреннего стремления к совершенству - внутреннего стремления к большей эффективности.

К любой клеточной популяции на любой стадии онтогенеза всегда предъявляется несколько взаимно-противоречивых требований. Обычно разделение этой популяции на две дочерних сдерживается тем фактором, что число членов в популяции не должно быть меньше некоторого определенного уровня, иначе надежность системы снижается недопустимо. При увеличении количества клеток и дисперсии среди них происходит разделение популяции на две дочерних по наиболее поляризованному направлению. И одна из дочерних популяций формируется раньше, а другая позже - как было описано выше.

Главные отличия между двумя новыми популяциями и одной старой заключаются в следующем: 1) взаимодействие с другой клеточной популяцией как с целой единицей; 2) независимый подбор клеточных групп в каждой из популяций. Взаимодействие как с целым означает два рода реакций: 1) вытормаживание как целого; 2) кооперация - одновременная ак-

тивация целого без учета того, какая конкретная клеточная группа используется в этом процессе. Образование двух клеточных популяций вместо одной старой означает образование новых внешних связей у выщепляющейся популяции и выход из взаимно-тормозных отношений. Практически все клеточные группы новой клеточной популяции имеют новые связи и/или не имеют каких-то важных старых связей, причем здесь имеются ввиду связи только внешние по отношению к популяции.

Клеточные группы внутри одной клеточной популяции тоже имеют несколько различающиеся внешние связи - по этому параметру, как и по всем остальным, существует конкретная дисперсия. Однако, несмотря на эти различия во внешних связях, все эти клеточные группы находятся во взаимно-тормозных отношениях, когда активация одной из них несовместима с активацией другой, и после некоторого периода неопределенности одна из них всегда вытормаживает другую. При образовании новой клеточной популяции новые связи, и отсутствие некоторых старых, настолько отличают её от старой, что взаимно-тормозные отношения на бывшем внутрипопуляционном уровне перестают быть актуальными. Однако при этом не исключено, что эти две популяции также не будут активны одновременно, но это уже будет обусловлено отсутствием одновременной активации их внешних связей, когда вытормаживание будет происходить на уровне каких-то других структур мозга.

Разделение клеточных популяций довольно часто, хотя далеко не всегда, происходит по принципу медленная-быстрая (по временному принципу), когда одна популяция устанавливает более сильные связи с более быстро реагирующей или более быстро функционирующей структурой, а вторая - с более медленной, более тонко реагирующей, более интегративной. Вообще говоря, противоречие между скоростью решения задач и уровнем сложности решаемых задач составляет одно из главных противоречий в эволюции мозга. Совмещение этих двух свойств (скорости и сложности) является очень тяжелой задачей для организма. В то время как приобрести организму очень тупо и быстро реагирующую структуру относительно просто, равно как и приобрести структуру очень медленно работающую, но решающую сложные задачи.

Выделение человека как вида было обусловлено, кстати, именно тем, что основная задача, которую он стал решать - проблема разрушения костных тканей и вынимание мозга из погибших животных, погибших по независящим от него самого причинам (Блюменшайн и Кавалло, 1992), могла иметь отсрочку во времени решения, допускала многократное количество

попыток, была достаточно вариабельна и, с другой стороны, допускала использование относительно универсальных орудий. Отсрочка во времени решения и возможность многократного возвращения буквально к одной и той же проблеме (ситуации), отсутствующая, например, в случае охоты или собирательства, в данной ситуации оказалась основным фактором, способствующим развитию мыслительных способностей человека и использованию им специальных орудий.

При рассмотрении больших интервалов времени развитие на основе закономерностей нельзя считать автономным и независимым от внешних факторов, поскольку сами эти закономерности оказываются частично сформированными именно этими факторами географического ландшафта (имеются ввиду сотни и тысячи последовательных поколений). Одним из признаков эволюции на основе закономерностей является то, что каждое изменение, осуществленное на ранней стадии онтогенеза, определяется не только задачами и проблемами, стоящими перед этой ранней стадией развития, но и образом будущего функционирования, созданного в ряду предшествовавших поколений. "Память" о предшествовавших взрослых состояниях содержится в состоянии тех генов, которые ограничивали способность к адаптации раньше и/или ограничивали раньше уровень эффективности функционирования отдельных систем организма. Причем здесь имеется ввиду "память" не только о конечных взрослых состояниях, но и о путях их онтогенеза. В этом смысле закономерности, на основе которых протекает эволюция, находятся между эмбриональными приспособлениями и изменениями конечного взрослого состояния.

Параллельные и последовательные процессы

Принцип наименьших, когда процесс ограничен одним из звеньев цепи и его дальнейшая эволюция протекает строго через модификацию этого наиболее слабого звена (Богданов, 1989), применим без оговорок только к последовательным процессам и структурам, простейшим примером чего и является обычная корабельная цепь. Большинство соматических частей организма, за исключением (частичным) мозга, репродуктивной и иммунной систем, имеют именно такую последовательную организацию. В случае параллельных систем и процессов, когда один и тот же результат может быть достигнут несколькими путями, расположенными в функциональном смысле параллельно, принцип наименьших применим лишь только внутри

каждого из таких путей и не применим к их совокупности в целом. Типичным примером совокупности параллельных процессов является мозг птиц и млекопитающих, где одна и та же функция может очень часто, но не всегда, выполняться несколькими практически независимыми группами клеток. При исключении одной группы, например при её разрушении, параллельная группа может полностью компенсировать эту потерю, так что на уровне целого организма это событие может быть даже не замечено.

При эволюции такой параллельной организации характер процесса зависит от того, в какой мере различия между параллельными группами определяются наследственными факторами, а в какой - стохастическими процессами, которые всегда имеют место в течение любого онтогенеза. Если различия имеют генетические корни (у разных особей в разных клеточных группах предсказуемо по-разному активны одни и те же гены), то совершенствованию подвергается только самая сильная группа, в рамках которой действует принцип наименьших - совершенствование через развитие самых слабых звеньев. При этом остальные группы могут регрессировать. Если же различия между параллельными клеточными группами имеют стохастическое происхождение при общем активированном генотипе (в разных клеточных группах одни и те же гены активированы непредсказуемо), что характерно для мозга и других параллельных отделов организма, то при совершенствовании самой эффективной группы будут синхронно совершенствоваться и все остальные. Причем, если в различные моменты онтогенеза или филогенеза наилучшими будут являться разные параллельные группы, то, при условии их совершенствования, в последующих поколениях можно будет увидеть группы, превосходящие каждую из них в отдельности - эффект, внешне подобный гибридной силе, но не имеющий ничего общего с гибридизацией, поскольку все изменения могут протекать в рамках генотипа одного родительского организма (например, родителя-самца).

При эволюции путем естественного отбора параллельная организация, в отличие от последовательной, позволяет видеть пользу от мелких мутаций, совершенствующих не только самые слабые звенья систем и процессов, но и остальные. Это легко понять, если воспользоваться аналогией из электротехники - последовательным и параллельным соединением резисторов: при последовательном соединении и фиксированном напряжении на источнике тока общий ток определяется резистором с наибольшим сопротивлением, в то время как изменения остальных очень слабо влияют на результат и никакое их изменение не может увеличить общий ток через систему, который ограничен резистором с наибольшим сопротивлением; при

параллельном соединении этих же резисторов общий ток через систему может быть увеличен изменением каждого из них. При возможности же отключения отдельных параллельных цепей, ток может быть установлен в широких пределах без замены отдельных резисторов.

Примерно то же самое может происходить и в мозге: мелкие мутации, оказывающие влияние не на самые важные компоненты системы, могут суммироваться и оказывать не нулевое влияние на процесс онтогенетического развития и/или процесс организации поведения в целом. Однако для всего вышеупомянутого все-таки очень важно, чтобы внутри группы клеток, где проявляет своё присутствие рассматриваемая мутация, она влияла именно на компонент, ограничивающий способности именно этой группы, а не на всякий другой. Это важное ограничение возможности влияния мелких мутаций на процесс эволюции в целом. Однако если параллельных систем достаточно много, то из-за стохастичности развитийных процессов ("развитийного шума"), в разных из них разные компоненты оказываются лимитирующими способности каждой из обсуждаемых клеточных групп, в результате чего довольно вероятно, что данная конкретная мутация окажет значимое влияние на ту клеточную группу, которая в результате стохастики процесса собственного развития организовала такую конфигурацию, что данная мутация благотворно повлияла именно на компонент, ограничивающий её общую эффективность. В таком случае положительный эффект данной мутации может быть заметен на уровне целого организма.

Если мы для сравнения рассмотрим строго последовательные системы, где нет взаимозаменяемых компонентов, то там любая мутация, затрагивающая компонент, который не ограничивает эффективность системы в целом, может повлиять на общий результат процесса только в отрицательном смысле - если мутация окажется вредной и вся эффективность процесса станет ограничена именно тем компонентом, где нашла своё проявление эта мутация. И если в последовательных системах отбор идет в основном по пути устранения вредных мутаций, то в параллельных системах действие отбора сдвинуто в направлении распространения мутаций полезных. Следует только помнить, что когда мы говорим о том, что стохастический процесс как бы подбирает клеточную группу под данную мутацию, это стохастическое изменение не является уникальным только для данной конкретной особи - у других особей со сходным генотипом этот же стохастический процесс с такой же вероятностью подберет под данную мутацию похожую клеточную группу (похожую в данном функциональном отношении, хотя морфологически быть может и сильно отличающуюся).

Нейроэволюция на основе закономерностей, индуцированная наследованием приобретенного

При эволюции на основе внутренних закономерностей, индуцированной наследованием приобретенного, происходит образование новых связей в результате процессов, сходных с эмбриональными. Но этот процесс может быть начат только тогда, когда в результате воздействия на взрослую родительскую особь произошло разрушение части нервной системы или была сформирована патологическая реакция через воздействие на обычные органы чувств или на мозг в целом. Для образования упомянутых новых связей выделяются и специализируются новые нервные клетки из числа стволовых клеток или деспециализированных в результате разрушения (вследствие воздействия). Предполагается, что некоторые старые клеточные группы вследствие воздействия будут разрушены необратимо.

Процесс структурной перестройки нервной системы у взрослого животного вызовет изменения в его половых клетках, выражающиеся в том, что в рамках клеточной популяции, откуда были выделены клетки для образования новых связей и новой клеточной популяции, у следующего поколения будут увеличены сроки формирования одноименной популяции и дисперсия по всем её параметрам. В частности, будет уменьшена чувствительность к обратной связи, что определяет число клеток в клеточной популяции - число клеток в популяции будет увеличено, и будет удлинен период формирования данной структуры. Будет увеличена временная дисперсия в появлении и исчезновении всех молекул внутри клеток данной клеточной популяции. При этом, если раньше для образования контактов данной клеточной популяции с клетками других популяций все важные для этого молекулы, например молекулы клеточной адгезии, появлялись вместе - одним пакетом, практически одновременно, то теперь среди них выявляется дисперсия - одни появляются раньше, другие - позже. Эти различия в моментах появления имеют две причины - первая заключается в том, что у каждого животного в популяции исходно имелись небольшие временные сдвиги в появлении разных молекул, определяемые генотипом, но ранее они не были заметны из-за быстрого протекания процесса - т.е. казались одновременными. Вторая причина заключается в том, что разные клетки одного и того же животного, обладающие одним генотипом, будут иметь увеличенную дисперсию вследствие стохастических развитийных процессов. То есть в первом случае мы имеем проявление ранее существовавшего систематического сдвига, а во втором - появление увеличенной дисперсии

вследствие возрастания стохастичности процесса формирования данной клеточной популяции. Все эти события будут происходить у потомка в раннем эмбриональном развитии и не будут в данный период оказывать никакого дополнительного влияния на его наследственность.

К моменту достижения потомком взрослого состояния это будет животное, имеющее существенно расширенную численность клеток в обсуждаемой клеточной популяции, увеличенную дисперсию в моментах появления этих клеток в эмбриогенезе, расширенную дисперсию в связях, установленных данными клетками опять-таки в течение эмбриогенеза. Однако среди этой расширенной диффузной популяции клеток имеется небольшое их число, которое характеризуется следующим: 1) эти клетки оказались имеющими повышенную скорость переориентировки на достижение очередного состояния при стандартной или повышенной чувствительности к пришедшей обратной связи; 2) эти клетки экспрессировали измененный состав молекул, определивший их связи, например молекул клеточной адгезии; 3) эти клетки раньше всех остальных породили свой собственный сигнал обратной связи о достижении некоторого состояния, поскольку установили контакты с некоторыми мишенями, быть может необычными для основной популяции клеток, быстрее остальных. Вся эта информация, упомянутая в 3-х пунктах, в эпигенетической форме присутствует в данных клетках и во взрослом состоянии животного. Особо обращаем внимание, что образовать необычные связи могут только клетки, имеющие увеличенную скорость переориентировки на достижение очередного состояния при стандартной или повышенной чувствительности к обратной связи, в то время как остальные, пусть даже и экспрессирующие необычный состав молекул клеточной адгезии, но имеющие отставленное начало поиска очередного состояния при стандартной или пониженной чувствительности к обратной связи, никаких связей не образуют, т.к. при достижении искомого состояния основной частью клеток сигнал обратной связи возрастает лавинообразно и быстро достигает интенсивности, достаточной для восприятия этими отличающимися клетками - и они просто перейдут к дальнейшему ходу обычной программы. То есть в этом смысле ситуация является асимметричной - флуктуации в более раннюю сторону могут привести к образованию необычных связей, а в более позднюю - нет.

Представим далее, что животное подверглось воздействию, в результате которого выявилось, что измененных за счет вышеупомянутой дисперсии клеток не хватает - их число недостаточно или даже крайне мало. Эти клетки функционируют на пределе своих возможностей и время от вре-

мени некоторые из них деспециализируются, а потом специализируются вновь, чтобы тем самым восполнить общий недостаток клеток данного типа. Эта ситуация порождает воздействие на половые клетки организма, которое предъявляет к ним набор требований: клетки в конкретном случае должны иметь: а) увеличенную увеличенную скорость переориентировки на поиск очередного состояния при стандартной или повышенной чувствительности к обратной связи; б) измененную экспрессию определенной молекулы или нескольких молекул; в) должны быстро порождать сигнал обратной связи от достижения искомого состояния. Причем у данного небольшого числа клеток все эти состояния оказались достигнутыми за счет сочетанного действия нескольких стохастических процессов (существует ещё роль систематического сдвига, упомянутого выше, но мы это обсудим позже). У животного-потомка эти состояния должны получить наследственную базу в перспективе. Однако наследственное фиксирование каждого из них в отдельности будет иметь большие факторы расплаты - большие нарушения раннего развития в других системах организма на других стадиях. Как и в случае с наследованием компонентов благоприобретенного признака, наследуемым должен оказаться лишь один компонент.

В данном случае единственным полезным компонентом может оказаться компонент, увеличивающий физиологическую сцепленность этих стохастически варьируемых параметров. Вариации отдельных параметров должны перестать быть независимыми - они должны начать варьировать совместно, должны быть как-бы связаны пружиной. То есть изменен будет регуляторный участок гена, который повысит физиологическое сцепление данных ранее независимо варьировавших параметров.

Таким образом, у потомков будет чуть-чуть изменен регуляторный участок гена, который чуть-чуть повысит физиологическую сцепленность обсуждаемых параметров. Обратим внимание, что здесь нет никакого наследования приобретенного - этот ген не претерпевал изменения экспрессии у родителей, где схожий результат был достигнут на основе чисто стохастических процессов.

При этом если мы посмотрим на раннее развитие такого потомка во времени, в частности на период формирования обсуждаемой структуры, то мы увидим, что сначала как бы выделяется небольшая новая группа клеток с новым качеством, затем лавинообразно возрастает обычная старая группа клеток, в которой новые клетки как бы растворяются или поглощаются и у взрослого животного существование этой новой группы клеток морфологически незаметно. Оно может быть заметно только на самых ранних

этапах формирования данной структуры. Через несколько поколений животных эта новая группа клеток в составе старой популяции будет все более увеличиваться и становиться заметной в течение более длительного периода времени. Затем, как я уже объяснил выше, произойдет полный перехват обратной связи и группа клеток будет выделена в отдельную популяцию со своим отдельным оборотом цикла. После выделения в собственный оборот цикла клеточная популяция может быть видна как морфологическое образование и у совсем взрослого животного.

Обратные связи в развитии и закон предварения признаков

Обсуждаемые выше события есть не что иное, как описанный ранее Бергом процесс предварения признаков, когда у предков в раннем эмбриональном развитии возникают, а затем исчезают те признаки, которые у их потомков будут присутствовать как в эмбриональном, так и во взрослом состоянии (Берг, 1977). Роль обратных связей в процессах раннего развития заключается не в том, чтобы не возникла какая-нибудь дополнительная относительно бесполезная группа клеток, а в том, чтобы все необходимые клеточные популяции были представлены достаточным числом членов. Память о стохастическом достижении группой клеток искомого состояния у потомков будет использована ими в случае, если имеющихся групп будет не хватать и старые группы в процессе поведения будут переделываться на новые (разрушаться и модифицироваться). При этом эпигенетическая память об эмбриональной стохастике развития этих клеток может быть использована - может оказать влияние на перестройки наследственности в половых клетках этого животного.

Выше мы рассмотрели ситуацию при упрощающем предположении, что обратную связь представляет одно вещество, например свободно диффундирующее в межклеточном пространстве, или один тип импульсной активности, если достижение искомого состояния заключается в достижении контакта между рассматриваемыми клетками и клетками с определенной частотой импульсации. В таком случае отдельные обороты цикла могут быть отделены друг от друга только буферными интервалами времени. Это тоже в принципе возможно, однако более вероятно, что обратную связь будут составлять несколько веществ - например 2 или 3, а в случае импульсной активности - несколько типичных частот импульсации, которые будут од-

новременно производиться искомым типом клеток. При этом обратная связь будет лучше всего реализовываться (восприниматься), если все 3 вещества будут присутствовать в правильном соотношении. Если же одно из них будет поставляться в сниженной концентрации, то обратная связь будет срабатывать с некоторой задержкой. Если же одного из веществ не будет вообще, то обратная связь может в принципе тоже быть воспринята, но ещё с более значительной временной задержкой. Наличие нескольких веществ или нескольких частот, составляющих обратную связь, позволяет не только повысить надежность её восприятия, но и помогает отделить один оборот цикла от другого, помогая тем самым функции буферного интервала времени. Например, если для обратной связи используются три вещества A, B и C, то в одном обороте цикла обратная связь будет представлена 60% вещества A, 30% - B и только 10% - C. В следующем обороте цикла обратная связь может быть представлена 55% - A, 20% - B и 25% - C. Различия с первого взгляда могут казаться небольшими, но они могут существенно помогать буферным интервалам времени отделять один оборот цикла от другого. Те же слова могут быть сказаны и про частоты в случае импульсной активности.

При образовании нового оборота цикла повышенная чувствительность у части клеток образуется скорее всего не ко всем веществам обратной связи одновременно, а к одному из них. Хотя не исключено, что рассматриваемая часть клеток отличается в первую очередь не повышенной чувствительностью к обратной связи, а увеличенной скоростью переориентации с достижения одной цели на достижение цели другой. Ускорение процесса переориентации может быть достигнуто, например, если часть требуемых для переориентации изменений будет выполнена заранее (например, будут заранее синтезированы необходимые вещества), но эти изменения не будут проявляться до тех пор, пока обратная связь не будет получена (например, заранее синтезированные вещества будут храниться до прихода обратной связи в связанном состоянии, и пришедшая обратная связь лишь освободит их). В этом случае инициатором такого освобождения и последующего вступления в действие может быть в большей степени одно из веществ, составляющих обратную связь. Далее, при выделении этими клетками собственных веществ обратной связи, пропорции между этими веществами также могут быть несколько сдвинуты как в среднем, так и во времени (одни вещества выделяются чуть раньше, другие - чуть позже). Одно из этих веществ (или даже все) может быть также синтезировано заранее. Обсуждаемые сдвиги по-началу не могут быть большими и все обратные

связи сохраняют способность быть рецептируемыми, разница заключается в небольших временных задержках, которые, однако, достаточны, чтобы изменить число клеток в отдельных клеточных популяциях и поддержать "несмешиваемость" отдельных оборотов цикла.

Теперь можно переформулировать свойства клеток, образующих новый оборот цикла, с учетом множественности компонентов обратной связи и с учетом временных сдвигов в их поступлении:

1) клетки должны обладать ускоренной переориентировкой на поиск нового состояния в ответ на действие той пропорции веществ обратной связи, которая поступает первой, в простейшем случае реакция переориентировки должна стартовать и протекать ускоренно в ответ на действие того компонента обратной связи, который достигает данные клетки первым;

2) клетки должны обладать измененной экспрессией молекул, определяющих их связи или состояния; может быть изменена экспрессия одной молекулы из нескольких (этот пункт одинаков для однокомпонентной и многокомпонентной обратных связей);

3) клетки должны выделять вещества собственной обратной связи, причем эта комбинация веществ должна быть лучше рецептируемой (воспринимающейся) оставшимися клетками, чем та обратная связь, которая индуцировала выделение новой клеточной популяции.

Последнее в принципе возможно, поскольку если до начала филогенетического процесса выделения новой клеточной популяции старая обратная связь воспринималась соответствующими клетками наилучшим образом, то после увеличения длительности данного оборота цикла возникли (проявились) временные сдвиги в появлении отдельных компонентов обратной связи. С учетом наличия этих сдвигов обратная связь в целом может оказаться воспринимающейся замедленно (с временной задержкой). Поэтому новая обратная связь при небольшом изменении состава компонентов относительно действующей в настоящее время старой обратной связи может восприниматься лучше (причем состав новой обратной связи здесь может с точностью совпадать с тем составом старой обратной связи, который существовал в филогенезе до начала всяких перестроек и модификаций).

В рамках рассматриваемого эволюционного эпизода обсуждаемые свойства оказываются сначала у части клеток случайно и независимо друг от друга. Однако следующим шагом будет не их "генетическая фиксация", что вообще маловероятно в будущем и нецелесообразно вовсе, а установление генетически фиксированной физиологической корреляции между ними

- когда среди большой популяции клеток при наличии большой дисперсии по всем параметрам клетки со свойством №1 становятся обладающими свойствами №2 и №3, а не обладающие свойством №1 становятся необладающими и свойствами №2 и №3. Наследственное фиксирование такой физиологической сцепленности проще в генетическом смысле (требуется меньше изменений регуляторных участков меньшего числа генов) и приводит к меньшим нарушениям развития (онтогенеза) других органов и тканей организма, в формирование которых вовлечены эти же гены. Установление физиологического сцепления в рамках наших представлений достаточно для выделения новой клеточной популяции.

При увеличении длительности оборота цикла не только возрастает временная дисперсия в выделении и восприятии отдельных веществ отдельными клетками, но и выявляются закономерные сдвиги в выделении и рецепции веществ, свойственные всем клеткам рассматриваемой клеточной популяции. Одни вещества появляются раньше, другие - позже, одни вещества рецептируются раньше, другие - позже. Эти закономерные сдвиги, которые все являются следствиями предшествовавшей эволюции, оказывают очень сильное влияние на процесс выделения новой клеточной популяции. Эти закономерности существуют на фоне большой стохастичности процесса в целом. Однако, если мы рассмотрим, например, увеличение чувствительности к восприятию обратной связи, то такая чувствительность должна быть повышена к компоненту, появляющемуся первым. Если мы рассмотрим изменение экспрессии какой-то молекулы, определяющей образование новой межклеточной связи, то эта молекула будет из числа тех, которые ранее остальных оказывали влияние прежде на рассматриваемый процесс, что также определено предшествовавшей филогенетической историей. При таком раскладе наиболее вероятному изменению будет подвергаться экспрессия тех молекул, которые стали принимать участие в данном локальном развитийном эпизоде в филогенетическом масштабе времени относительно недавно. Точнее говоря, это будут те молекулы, которые применительно к онтогенезу данной функциональной системы имели предшествующее изменение своей экспрессии в филогенетическом смысле сравнительно недавно. Это приведет к тому, что в рамках рассматриваемого филогенетического развитийного эпизода (и только в этих рамках), будет существовать закономерность, противоположная биогенетическому закону Мюллера-Геккеля: последующие эволюционные изменения будут наблюдаться у наиболее рано онтогенетически образующихся компонентов, которые сами оказались в филогенезе сравнительно недавно и были встроены в онтогенез перед форми-

рованием филогенетически более древних компонентов. То есть онтогенетический развитийный эпизод оказывается надстраиваемым в филогенезе не с конца, а с начала - более филогенетически молодые клеточные популяции выделяются в онтогенезе раньше филогенетически более древних. Данная последоваетльность событий точно соответствует закону предварения признаков, описанному Л.С.Бергом ещё в 1-й четверти 20-го века (Берг, 1977).

Внешние и внутренние факторы нейроэволюции, прогрессивная эволюция и давление среды

Сочетание в эволюции двух факторов - увеличение числа клеток вследствие внешнего воздействия и разделение этих клеток на две субпопуляции под влиянием внутренних факторов создает ситуацию, когда эволюция, направляемая внутренними факторами - закономерностями развития, приходит в движение под влиянием факторов внешних. Изменение внешних факторов увеличивает число клеток, что является как бы разрешающим сигналом для протекания дальнейшей эволюции на основе закономерностей. Становится отсюда ясно, почему в предельно стабильной среде эволюция протекает крайне вяло, если протекает вообще. Раньше на основе этого факта было принято говорить, что филогенетическое изменение осуществляется в ответ на изменение внешних условий. Но это оказалось верным лишь частично - изменение внешних факторов необходимо для увеличения числа клеток и включения в действия эволюции на основе закономерностей. Данный факт ясен и с точки зрения эффективности процесса: любое эволюционное изменение сопряжено с различными ошибками и рассогласованиями, поэтому в стабильной среде более выгодно отсутствие любых изменений организма. Если же среда изменяется, организм чувствует себя уже не так уютно и уже согласен платить за какие-то эволюционные изменения.

Если рассмотреть несколько последовательных эволюционных эпизодов, в течение которых происходило выделение новых клеточных популяций, то видно, что каждый раз это развитие происходит по принципу развертывание-свертывание. Сначала длительность одного из оборотов цикла очень сильно увеличивается и занимает больше времени, чем 2 обычных оборота; далее из самого начала этого оборота выделяется новый оборот цикла, между ними более четко очерчивается буферный интервал времени -

это этап развертывания. Далее наступает этап свертывания - организм пытается ускорить эти процессы и уменьшить затраты времени на эти преобразования - поэтому каждый из двух оборотов цикла максимально сжимается во времени, но это не приводит к смешению этих оборотов цикла и к их временной накладке, потому что буферный интервал времени между ними уже создан и существует.

Если рассмотреть подобные эволюционные преобразования глядя только на легко наблюдаемые характеристики фенотипов рассматриваемых животных (поведение и макро-морфологию), то окажется, что имеет место забавная ситуация. Обычно принято полагать, что прогрессивная эволюция, заключающаяся в усилении когнитивных способностей и сопряженная с изменением размеров соответствующих отделов мозга, может происходить под соответствующим давлением естественного отбора. Однако эксперименты, проведенные в условиях, приближенных к естественным, свидетельствуют о прямо противоположном (Lipp & Wolfer, 1999). При сопоставлении двух популяций мышей (исходно образованных из 4-х инбредных линий), одна из которых содержалась в обычных лабораторных условиях, а другая (опытная) - в условиях, приближенных к естественным (под открытым небом на довольно большой огороженной поляне с укрытиями), то оказалось, что опытная популяция изменилась в течение 2-летнего периода относительно контрольной в отношении преобладания животных с уменьшенным размером интра- и инфрапирамидальных мшистых волокон в гиппокампе. Из независимых исследований известно, что уменьшенный размер мшистых волокон соответствует более агрессивным животным с худшей пространственной памятью (Lipp & Wolfer, 1999), то есть, выражаясь популярно, животным более глупым. Данный факт имеет простое объяснение. Не исключено, что данный отбор происходит в период молочного кормления мышат, когда преимущество в помёте получают более быстро развивающиеся особи, мозг которых успевает приобрести нормальную макроскопическую структуру, но не отличается повышенной сложностью на микроскопическом уровне. Увеличение давления среды в период молочного питания приводит к гибели особей с несколько замедленным или удлиненным развитием нервной системы. Такое развитие могло бы принести пользу этим животным в будущем, в период взрослой жизни, но в ранний период постнатальной жизни удлиненный период развития нервной системы является вредным фактором.

Таким образом, увеличение давления среды (в том числе и естественного отбора) приводит к преобладанию более глупых, более примитивно устроенных, но более агрессивных животных, с более быстрыми темпами

формирования нервной системы в раннем онтогенезе.

В случае с данной ситуацией можно было бы предположить, что полученный результат обусловлен её спецификой и не является универсальным (то есть, при неких измененных условиях, якобы возможен отбор в направлении более сложно организованных животных при столь же сильном давлении среды). Однако если обратиться к совсем другой области - к псевдо-естественному отбору в системе высшего образования, то это предположение отпадет само собой, так как там наблюдается схожая закономерность. Если сопоставить примерно однопрофильные университеты и институты со слабым и сильным давлением отбора, направленным на отчисление отстающих студентов, то выяснится парадоксальная ситуация: повышенное давление отбора, которое сочетается с повышенными требованиями на экзаменах и которое по идее должно было бы приводить к повышению некоторого уровня выпускников (независимо от способа его определения), приводит к противоположному результату - отбор благоприятствует более глупым и агрессивным (в точности как в вышеописанной ситуации с мышами), но более соответствующим предъявляемым локальным требованиям. Интересно, что когда человек пытается производить искусственный отбор среди аутбредной популяции лабораторных животных, направленный на выделение "умных" и "глупых", ориентируясь на какой-то конкретный тест, то оказываются отобранными не вообще более "умные", а более хорошо выполняющие данный конкретный тест и, как оказывается в действительности, более "глупые" во многих остальных тестах (Зорина, Полетаева и Резникова, 1999, с.298-303).

Эта совокупность данных делает очевидной идею о том, что повышенное давление среды в любом случае (независимо от направленности) приводит к преобладанию в популяции более примитивно, более просто организованных особей, и никогда не порождает того, что принято называть прогрессивной эволюцией. И действительно, прогрессивная эволюция обеспечена совсем другим механизмом - чередованием полезных и вредных воздействий среды, санкционирующим дальнейшее прогрессивное развитие на основе закономерностей - на основе внутреннего стремления к совершенству (к большей эффективности), причем усложнение организации происходит только в периоды полезных воздействий.

Данных представлений придерживался ещё А.А.Богданов в начале XX века (Богданов, 1989). Богданов использовал разделение на "консервативный подбор", сопряженный с сохранением или разрушением комплексов, и отбор "прогрессивный", сопряженный с их изменением. Причем измене-

ние, согласно Богданову, возможно в двух противоположных направлениях - в направлении усложнения комплекса ("положительный прогрессивный подбор") и в направлении его упрощения ("отрицательный прогрессивный подбор"). Сам А.А.Богданов писал следующее:

"По воззрениям Ч.Дарвина, объектом подбора служат только целые индивидуумы и через них - виды организмов...

...схема подбора, в которой дело идет только о сохранении организационных форм или их несохранении, может быть обозначена термином ***"консервативный подбор"***.

Далее А.А.Богданов, после пояснения идей о подвижном равновесии, заключает:

"Мы приходим к новому пониманию подбора, основанному на идее подвижного равновесия и отклонений от него. Эта схема шире и глубже; она охватывает и прогрессивное развитие комплексов, и их относительный упадок; она разлагает процессы сохранения и разрушения на их элементы. Её всего целесообразнее выразить термином **"прогрессивный подбор"**: ***положительный*** при возрастании суммы активностей комплекса, т.е. перевесе ассимиляции над дезассимиляцией, и ***отрицательный*** при уменьшении суммы активностей, т.е. преобладании дезассимиляции" (с.202).

"Результаты прогрессивного подбора выражаются в первую очередь, конечно, *увеличением или уменьшением числа элементов комплекса*: увеличение или уменьшение самих элементов сводится к тому же, если элементы в достаточной мере анализировать дальше, разлагая на все меньшие и простейшие".

"Сопоставляя функции положительного и отрицательного подбора в мировом развитии, можно сказать, что они охватывают вместе всю динамику этого развития. Положительный подбор, усложняя формы, увеличивая разнородность бытия, доставляет для него материал, все более возрастающий; отрицательный подбор, упрощая этот материал, устраняя из него все непрочное, нестойкое, противоречивое, внося в его связи однородность и согласованность, приводит этот материал в порядок, вносит в него систематизацию. Дополняясь взаимно, оба процесса стихийно организуют мир" (с.215-216).

По мнению Богданова, процессы положительного и отрицательного подбора разделены во времени: при неблагоприятных условиях имеет место отрицательный подбор, в процессе которого происходит уменьшение количества элементов комплекса (в наших терминах - компонентов какой-то функциональной системы организма), при благоприятных условиях - поло-

жительный подбор, сопряженный с дифференциацией слитных форм на формы более расчлененные, если пользоваться терминами Спенсера и Сеченова.

Взаимодействие эволюционных изменений под воздействием изменений географического ландшафта и внутренних стремлений организма может быть понято с помощью следующей аналогии. Представим себе, что в конструкторское бюро, занимающееся разработкой легкового автомобиля, пришел специальный заказ: "нужно улучшить рулевое управление". При этом ничего не указано про то, какое именно свойство нужно улучшить, нужно ли улучшить его чувствительность или, наоборот, сделать более стабилизированным, нужно ли увеличить максимальный угол поворота передних колес, нужно ли уменьшить его себестоимость или увеличить ресурс. Однако, с другой стороны, заказ четко говорит о том, что нужно улучшить именно рулевое управление, а не двигатель или тормозную систему.

Аналогично, увеличение числа клеток под влиянием внешнего воздействия, наблюдаемое у потомков 1-го поколения, четко локализует ту систему организма, в состав которой войдут в течение онтогенеза эти клетки и которая нуждается в улучшении. Однако внешнее воздействие не определяет, какова должна быть сущность этого улучшения, с какими другими клетками должны быть установлены контакты выщепляющейся клеточной популяции и прочее. Однако не следует думать, что эти новые контакты будут определяться случайностью и чисто стохастическими процессами. Вообще говоря, в природе крайне мало абсолютно стохастических процессов - обычно это стохастика на фоне какой-то существующей закономерности (т.е. ситуация, очень далекая от нормального распределения в математическом смысле). Например, если мы обсуждаем ситуацию, когда новые контакты выщепляющейся клеточной популяции образуются с помощью молекул клеточной адгезии, то эти контакты будут образовываться с теми клетками, где количество реципрокных молекул оказалось выше обычного уровня вследствие какой-то предшествовавшей истории.

Увеличение количества клеток в некоторых отделах мозга при скрещиваниях (гибридизации) и неонатальных фармакологических воздействиях

Широко известно, что при получении гибридов 1-го поколения от скрещивания двух инбредных линий мышей количество клеток в отдельных структурах мозга оказывается увеличенным относительно каждой из роди-

тельских линий. Количество клеток в структуре определяется скоростью прихода обратной связи к клеткам, которые могут войти, а могут и не войти, в эту структуру, и от задержки при восприятии этой обратной связи. Одна и та же клеточная популяция у разных линий животных стремится достичь в течение раннего эмбрионального развития очень похожих, но все-таки чуть-чуть отличающихся связей. При развитии гибрида 1-го поколения клетки этой популяции стремятся достичь и того, и другого варианта, и пока оба варианта не достигнуты (а они существуют для животного как один вариант, только чуть-чуть расширенный - о разделении на две субпопуляции речь здесь пока не идет, т.к. линии в целом похожи, а процесс выделения клеточной популяции требует по крайней мере нескольких последовательных поколений), обратная связь для остальных клеток не формируется и эти остальные клетки продолжают процесс вхождения в эту клеточную популяцию до момента формирования и восприятия обратной связи, сигнализирующей о том, что цель достигнута. Это приводит к тому, что клеток в данной структуре оказывается больше, чем у каждой из родительских линий.

Заметим, кроме того, что очень многие внешние воздействия, наносимые в ранние периоды развития, имеют своим результатом увеличение числа клеток в отдельных структурах мозга. Типичный пример - увеличение интра- и инфрапирамидальных мшистых волокон в гиппокампе в результате раннего введения тироксина (Lipp et al., 1984). Это объясняется либо задержкой в формировании обратной связи и/или задержкой в её восприятии, либо ускоренным переходом и/или увеличенным исходным количеством клеток-предшественников. В любом из этих случаев число клеток в рассматриваемой клеточной популяции будет увеличено.

Однако не следует путать этот результат воздействия на раннее эмбриональное или постнатальное развитие с тем эволюционно значимым результатом, который образуется у потомства вследствие экстраординарного воздействия на взрослое родительское животное. Экстраординарное воздействие на взрослое животное, сопровождающееся патологическим процессом, наблюдаемым на уровне поведения, будет выражаться у потомства в увеличении числа клеток в отдельных структурах мозга. Это увеличение числа клеток будет при повторении аналогичных воздействий иметь эволюционное положительное значение. Однако при отсутствии повторения таких воздействий результаты этого изменения будут для данного потомства обычно отрицательны: животные-потомки будут склонны к судорогам, стереотипии (повторяющимся, бессмысленным с точки зрения поведения реак-

циям, типа прыжков в углу клетки на одном и том же месте), некоторые животные из популяции (в обычном смысле) могут иметь нарушения координации в отдельных тестах. Причем в популяции дисперсии по всем этим параметрам могут достигать огромных величин: неадекватная обратная связь выявляет всю ту стохастику развития, которая обычно скрыта при всех минимально адекватных обратных связях.

Все эти результаты типичны для многих мутантных животных - для нокаутов, имеющих какие-либо аномалии экспрессии отдельных генов в мозге. Эти нарушения часто напоминают именно те аномалии, которые были получены и описаны ещё Броун-Секаром на потомстве морских свинок, чьи родители имели хирургически достигнутые нарушения в периферической нервной системе.

Ограничения роли обратных связей в раннем развитии

Развитие с использованием обратных связей реализуется в случае самых важных клеточных популяций. Поскольку этот процесс с вовлечением обратных связей является довольно расточительным, как в смысле энергии, так и в смысле времени, многие менее важные клеточные группы образуются без использования собственных обратных связей, но присоединяются в качестве побочных клеточных популяций к тем главным клеточным популяциям, которые на данной стадии онтогенеза обратные связи используют. В таком случае побочные клеточные популяции (не путать с сателлитными клеточными группами, которые выделяются в процессе формирования поведения у взрослого животного) начинают выщепляться в ответ на сигнал обратной связи от достижения очередного состояния параллельно с главной популяцией, однако выщепление данной клеточной популяции заканчивается не тогда, когда число клеток в данной побочной популяции достигло требуемого количества, а когда требуемое количество клеток достигнуто в главной популяции - т.е. клетки, стремящиеся образовать побочную популяцию, прекращают свои усилия, когда получают сигнал обратной связи от достижения результата в рамках главной популяции, что является вообще-то физиологически независимым событием. Процесс образования побочной популяции конечно не будет обладать той надежностью, как процесс образования главной, но зато достигается значительная экономия времени и энергии (необходимых для функционирования обратной связи).

Обратные связи могут играть в процессе раннего онтогенетического развития важную роль. Однако следует понимать, что в стабильных условиях онтогенеза, развитие с использованием обратных связей гораздо менее эффективно и гораздо менее выгодно, чем развитие без их использования - только при прямых директивных взаимодействиях. Развитие при обратных связях протекает относительно медленно, требуется синтез дополнительных веществ, которые лишь в ограниченном числе случаев могут быть запасены в клетках заранее. При наличии же только прямых связей все молекулярные участники процесса могут быть запасены в клетках загодя, среди них могут быть как активирующие, так и тормозящие, что обеспечивает очень узкий "пик" процесса - очень быстрое начало и очень резкое прекращение морфообразовательного процесса во времени. Данный результат может быть достигнут при наличии обратных связей с относительно большим трудом, хотя и при наличии обратных связей популяция клеток может, например, предварительно разделиться на несколько подгрупп, что ускорит процесс выделения будущих клеточных популяций. Однако само это действие, выполненное заранее, уже приближает процесс к рефлекторному типу, и в конечном счете роль обратных связей будет сведена к минимуму. При рефлекторном процессе сигналы о его начале и, что особенно важно, о его конце, могут испускаться раньше, чем этот процесс прошел - заранее. Это обеспечивает очень острый "пик". Однако при таких быстрых управляющих воздействиях использование обратной связи теоретически невозможно.

Так же как и при образовании автоматизированного поведения в индивидуальной жизни, при филогенетическом развитии, когда онтогенез эмбриона каждый раз протекает в стабильных условиях, может происходить редукция обратных связей, организующих этот процесс. Эта редукция протекает в филогенезе через 3 условно выделяемые стадии.

На 1-й стадии все процессы, требуемые для переориентировки клеток, индуцируются и начинаются только после поступления обратной связи от достижения предыдущего планового состояния (никаких приготовлений для достижение следующего состояния заранее не выполняется - пока предшествующее состояние не достигнуто с практически абсолютной уверенностью).

На 2-й стадии синтез определенных веществ, потребных для будущих состояний, осуществляется заранее, и эти вещества находятся в связанном неактивном состоянии до тех пор, пока клетки не получат обратную связь от достижения предшествующего состояния. Среди этих веществ мо-

гут быть как предшественники молекул клеточной адгезии, так и само вещество, которое в будущем будет выделено в качестве сигнала обратной связи. В филогенезе процесс осуществления различных синтезов заранее нарастает постепенно: сначала предварительные синтезы осуществляются в расчете на один последующий оборот цикла, затем - на два оборота, затем - быть может на 3 оборота, но в любом случае на данной стадии филогенетического развития для вступления этих веществ в действие необходим приход обратной связи от достижения предшествующего состояния.

На 3-й обсуждаемой стадии процессы предварительного синтеза и развития в целом настолько автоматизированы (в самом механическом значении этого слова), что отдельные обороты цикла начинают активироваться заранее - до поступления обратной связи от достижения предшествующего состояния. При этом обратная связь перестает играть реально индуцирующую роль, а остается только как бы подстраховочным элементом. В дальнейшем роль обратной связи будет снижаться все ниже и ниже, и в конце концов она может не только иметь чисто символический характер, но и исчезнуть как физическое тело (вещество).

Ясно, что при онтогенетическом развитии относительно простых систем в относительно стабильных условиях широкое использование обратных связей становится невыгодным. Например, если сравнить раннее развитие эмбрионов амфибий с процессом развития мозга млекопитающих, то совершенно очевидно, что роль обратных связей в 1-м случае будет гораздо меньше, чем во 2-м. Разное вовлечение обратных связей определяется разными требованиями: формирование эмбриона амфибии проще, а временные рамки этого процесса жестче, чем в случае развития мозга млекопитающего. Кроме того, между развитием соматических частей птицы или млекопитающего и развитием их мозга в отношении использования обратных связей также имеется громадная разница - не будет преувеличением сказать, что механизм с использованием обратных связей, - механизм развития мозга, но не соматических частей тела.

Интересно отметить, что онтогенетические процессы, протекающие при редуцированных обратных связях, оказываются в эволюционном смысле очень стабильными - общими как для насекомых, так и для птиц и млекопитающих (пример - использование гомеобоксных генов). Однако трудно сказать, то ли отсутствие обратных связей является причиной эволюционной стабильности, то ли, наоборот, эволюционная стабильность привела к редукции обратных связей за счет канализации онтогенетического развития при использовании других вспомогательных механизмов (не за счет

вовлечения обратных связей). Ясно, по крайней мере, что попытка эволюционного преобразования системы без обратных связей должна привести либо к их реактивации, либо к крушению системы.

Резюме.

В настоящей работе были введены пока 4 важнейших различения.

1. При обсуждении эволюции, протекающей под действием изменения географического ландшафта, было введено разделения благоприобретенного признака на "наследуемый" и "не-наследуемые" компоненты; дополнительно было предположено, что наследуемым может являться только тот компонент, приобретение которого было наиболее затруднено и/или было завершено не до конца.

2. При обсуждении процесса организации поведения было введено разделение функциональной системы, это поведение организующей, на "главную" и "сателлитные" фенокопии (клеточные группы), отбираемые из предсуществующего разнообразия на уровне отдельных структур мозга и являющиеся частично взаимозаменяемыми; дополнительно было предположено, что главная фенокопия является окончательно модифицированной и неспособной модифицироваться далее при приобретении нового опыта, в то время как сателлитные фенокопии как раз служат основой (модифицируемым материалом) при организации нового поведения; между всеми фенокопиями существуют взаимно-тормозные отношения.

3. При обсуждении раннего онтогенетического развития мозга было введено разделение клеточной популяции на клетки и клеточные группы, "достигающие" и "не достигающие" генетически запланированной цели; дополнительно было предположено, что достигшие цели клетки и клеточные группы выделяют сигнал обратной связи, который воспринимается клетками и клеточными группами, ещё не достигшими этой цели, и переключает (переориентирует) их на достижение следующей очередной цели (т.к. предыдущая цель на уровне организма оказывается уже достигнутой).

4. При обсуждении эволюции раннего онтогенетического развития мозга процесс выделения каждой клеточной популяции в онтогенезе был разделен на два периода: первый период (период внутренней переориентировки клеток) начинается с поступления обратной связи, поступающей от клеток, достигших искомого состояния, и прекращающей попытки его достижения оставшимися клетками, и заканчивается с моментом начала поиска этими оставшимися клетками следующего планового состояния; второй период (период активного поиска) начинается с момента поиска упомянутого

планового состояния и заканчивается с поступлением сигнала обратной связи о достижении этого состояния, прекращающей этот поиск. В филогенезе процесс образования новой клеточной популяции встраивается в первый период образования одной из существующих клеточных популяций - в начало процесса образования существующей клеточной популяции. Процесс такого встраивания состоит из 2-х этапов, принадлежащих по крайней мере к двум последовательным поколениям.

Первый этап заключается в увеличении количества клеток в существующей клеточной популяции и увеличении дисперсии среди них. Увеличение количества клеток происходит за счет удлинения 2-го периода - периода между началом поиска состояния и моментом получения обратной связи и прекращения поиска. Увеличение дисперсии, в особенности временной дисперсии, происходит при увеличении длительности 1-го периода и при увеличении длительности 2-го периода, путем увеличения дисперсии по этим двум длительностям.

Второй этап заключается в выделении из данной высокодисперсной клеточной популяции клеток, обладающих ориентацией на достижение нового необычного состояния и уменьшенным 1-м периодом (периодом переориентировки). Между этими двумя свойствами, которые оказываются присущими одним и тем же клеткам в начале случайно, в дальнейшем в ряду поколений устанавливается физиологическое сцепление - когда клетки, обладающие ориентацией на достижение нового состояния, оказываются обладающими и укороченным 1-м периодом - периодом между прекращением поиска старого состояния и началом активного поиска состояния нового. Далее происходит смещение долей клеток, смещение их долей в обратных связях и новый оборот цикла оказывается вставленным перед старым оборотом цикла - в результате новая клеточная популяция образуется в онтогенезе раньше той клеточной популяции, откуда она произошла.

Биогенетический закон и закон предварения признаков

Биогенетический закон в действительности состоит из двух отличающихся законов, каждый из которых применим к одному из двух периодов онтогенеза функциональной системы: 1) при онтогенетическом развитии системы до момента формирования обратной связи, способной передавать информацию о степени достижении результата, последовательность закладки компонентов системы совпадает с последовательностью появления этих

компонентов в филогенезе; 2) при онтогенетическом развитии системы после формирования упомянутой обратной связи, последовательность вхождения компонентов в систему совпадает с последовательностью их появления в филогенезе.

Закон предварения признаков в сходных терминах имеет следующее звучание: при онтогенетическом развитии системы сначала появляется, а потом исчезает, компонент, который в последующих поколениях, появившись, сохранится до взрослого состояния включительно.

Совершенно очевидно, что биогенетический закон и закон предварения признаков имеют диаметрально противоположную направленность. Однако наличие двух противоположных закономерностей не эквивалентно отсутствию закономерностей вообще, как иногда думают.

С точки зрения конечных состояний, точнее, с точки зрения эффективности конечных состояний, и при игнорировании процесса развития, точнее, при мысленном фиксировании эффективности процесса онтогенетического развития системы, должен быть абсолютно справедлив биогенетический закон. Этот закон как раз и предполагает последовательное повышение эффективности конечных состояний, повышение эффективности процесса функционирования зрелой системы у взрослого животного.

С точки зрения онтогенетического развития, точнее, с точки зрения эффективности процесса онтогенетического развития, при игнорировании, точнее при мысленном фиксировании эффектов конечных состояний, должен быть абсолютно справедлив закон предварения признаков. Именно этот закон предполагает наиболее экономный способ появления признаков в онтогенезе и, далее, в филогенезе. Но данный закон предполагает мысленно фиксированную эффективность конечных состояний и обсуждает лишь эффективность процесса формирования в онтогенезе и филогенезе заданного конечного состояния.

Противоречие между биогенетическим законом и законом предварения признаков, или, что то же самое, противоречие между эффективностью конечных состояний и эффективностью онтогенеза, является одним из основных движителей развития живой природы.

Поэтому понятно, почему при эволюции соматических органов, где развитие происходит путем изменения конечных состояний при неизменных механизмах онтогенеза, относительно хорошо выполняется биогенетический закон - развитие происходит преимущественно путем надставок конечных стадий.

Понятно, почему при эволюции мозга, где процесс эволюции протека-

ет через изменения процесса онтогенетического развития, через повышение его эффективности, относительно хорошо выполняется закон предварения признаков. Эволюция конечных состояний в развитии мозга тоже происходит, но лишь как следствие эволюции механизмов онтогенеза. Эволюция мозга практически целиком протекает через изменения ранних стадий онтогенеза, через повышение эффективности процесса эмбрионального развития.

Однако оба закона проявляются и в том и в другом случае (и в случае соматических органов, и в случае мозга), но только степени их проявления различаются весьма разительно, хотя и не абсолютно.

Кроме того, при использовании соматических органов форма играет обычно очень важную роль и зачастую может быть рассмотрена как важный эволюционный показатель, хотя изменение формы достигается как правило без выделения новой клеточной популяции. В то же время форма отдельных компартментов мозга имеет значение лишь в том случае, если изменение формы сопряжено с изменением связей - с появлением или ликвидацией какой-либо клеточной популяции. Об изменении формы отдельных отделов мозга в филогенезе можно говорить как об эволюции, однако вряд ли эта эволюция заслуживает эпитета "прогрессивная", поскольку данные изменения в редких случаях могут быть сопряжены с изменением поведения животного. Хотя данное утверждение также не абсолютно - если количество клеток в клеточной популяции изменится значительно, особенно в направлении уменьшения, это уменьшение может быть легко обнаружено в поведении.

Разграничение сферы применимости биогенетического закона и закона предварения признаков в связи с их разной направленностью - на повышение эффективности конечных состояний в первом случае и на повышение эффективности онтогенеза как процесса во втором, является 5-м важнейшим различением в эволюционных представлениях.

Итак, мы установили, что направленность эволюции определяется по крайней мере двумя факторами: эффективностью онтогенеза и эффективностью конечных состояний. Однако существует и третий фактор - не менее важный: возможность перестройки регуляторных участков ДНК. Различные перестройки регуляторных участков имеют не одинаковое удобство для самой ДНК, причем в данном случае я не обсуждаю положительные и отрицательные эффекты этих перестроек, наблюдаемые в течение онтогенеза этого организма или во взрослом состоянии, что обсуждалось выше с по-

зиций закона предварения признаков и биогенетического закона. Ещё сам Берг, как уже указывалось выше, иллюстрируя возможности развития на основе основе закономерностей, пользовался двумя аналогиями: развитием "телега - повозка - автомобиль" и формированием кристаллов поваренной соли из раствора. Закономерности эволюции, определяемые эффективностью онтогенеза и конечных состояний, соответствуют аналогии с развитием упомянутых транспортных средств, в то время как закономерности эволюции, определяемые собственно составом генов и составом их регуляторных участков, соответствуют аналогии с формированием кристаллов, что происходит без учета всякой эффективности, а лишь на основе различий между вероятным и маловероятным изменением, без учета дальнейших последствий этих изменений для онтогенеза и жизни взрослого организма.

Регуляция экспрессии гена

"избыточность" количества цисрегуляторных сайтов,
"активные" и "дремлющие" сайты,
множественность регуляторных субсистем,
регуляторные и модуляторные последовательности

Сравнительно недавно ещё считалось, что регуляция любого гена определяется в основном промотором и двумя видами цисрегуляторных участков - энхансерами и сайленсерами (Сингер и Берг, 1998, т.2, с.24). Такие представления по существу означают, что каждый ген содержит одну единственную довольно сложную регуляторную систему со множеством энхансеров и сайленсеров, совокупность которых определяет наблюдаемую экспрессию при наличии имеющихся регуляторных белковых факторов. Однако в настоящее время, особенно после открытия инсуляторов (цисрегуляторных элементов, блокирующих взаимодействие между энхансером и промотором, если они располагаются между последними) (Корочкин, 1999, с.44-45), стало ясно, что, по-видимому, система регуляции экспрессии любого рассматриваемого гена состоит из нескольких относительно независимых и функционально полных субсистем. Под функциональной полнотой следует понимать ситуацию, когда изъятие нескольких субсистем, использующихся на одной из стадий онтогенеза, не приводит к нарушению экспрессии гена на других стадиях онтогенеза, где она регулируется при посредстве некоторых других субсистем. Если же изъять эти другие субсистемы, то регуляция гена не будет нарушена на первой из обсуждаемых

стадий онтогенеза. Создается впечатление, что как будто ген, экспрессирующийся на нескольких различных стадиях онтогенеза, имеет для каждой из этих стадий свою независимую систему регуляции экспрессии, и нарушение одной из этих систем не приводит автоматически к полной дезинтеграции остальных, действующих в другие периоды онтогенеза. Аналогичная ситуация просматривается в отношении тканевой специфичности экспрессии - как будто бы один и тот же ген использует в разных тканях различные системы регуляции из некоторого набора, как будто ген имеет несколько "сменных" систем регуляции экспрессии и общим для этих различных случаев экспрессии является лишь кодирующая часть и промотор.

В нормальных условиях начало экспрессии гена определено связыванием конкретного белка по крайней мере с одним энхансером, а прекращение экспрессии - с появлением и связыванием с другим регуляторным участком другого белка. Теоретически возможная ситуация, когда прекращение экспрессии обусловлено исчезновением белка-активатора, в нормальных условиях встречается редко, т.к. в этом случае к взаимодействию регуляторного белка с ДНК предъявляются противоречивые требования: белок должен иметь очень высокое сродство к регуляторному сайту ДНК, чтобы обеспечить быстрое начало экспрессии, и этот же белок должен иметь низкое сродство к этому же сайту ДНК, чтобы при его исчезновении из раствора произошло быстрое прекращение экспрессии. Это противоречие обусловило существование двух категорий белков: белков-активаторов и белков-репрессоров, которые совместно обеспечивают как быстрое начало экспрессии, так и быстрое её прекращение.

В настоящее время следует признать, что типичный ген имеет не одну всеобъемлющую и слитную систему регуляции экспрессии, а несколько функционально независимых субсистем, каждая из которых при отсутствии остальных, но при наличии адекватных транскрипционных факторов, способна обеспечить экспрессию этого гена, соответствующую некоторой ткани на некоторой стадии онтогенеза. Большинство генов образуют популяцию, в которой каждый ген имеет несколько функционально независимых блоков цисрегуляции. При этом в одной ткани на одном этапе онтогенеза активация гена осуществляется условно с блока А, а в другой ткани на другом этапе онтогенеза - с блока В, причем репрессия также осуществляется с двух функционально независимых блоков - назовем их блоком A_r и блоком B_r соответственно. Причем, если ген был активирован с блока А, то он может быть репрессирован только с блока A_r, но не с блока B_r. Обратное тоже справедливо. Не будет большим преувеличением сказать,

что каждый ген имеет несколько независимых систем регуляции, состоящих из разных цисэлементов. Эти представления несколько отличаются от более ранних, где экспрессия предполагалась зависимой от всей совокупности (от "кучи") имеющихся у данного гена транс- и цисрегуляторных элементов, где все эти цисрегуляторные элементы были функционально связаны друг с другом.

Для того, чтобы подчеркнуть отличия современных представлений от более ранних, рассмотрим гипотетический пример. Пусть ген имеет две регуляторные субсистемы - А и В. Система А состоит из своих сайтов активации А и сайтов репрессии A_r, и система В также состоит из своих сайтов активации В и сайтов репрессии B_r.

Пусть экспрессия активирована через А. Тогда она может быть репрессирована через A_r, в то время как любые события в сайте B_r не могут изменить, в частности - уменьшить, эту экспрессию.

Другая особенность этой ситуации - если прежде экспрессия была репрессирована через B_r и далее фактор репрессии B_r продолжает присутствовать, то это не препятствует началу экспрессии при появлении фактора активации А, относящегося к независимой субсистеме регуляции экспрессии. Если же присутствует только фактор репрессии A_r, то это не мешает начать экспрессию при появлении фактора В.

Данная ситуация открывает 3 возможности для эволюционных изменений регуляторной области рассматриваемого гена:

1) может быть осуществлено изменение в рамках одной из регуляторных субсистем;

2) может быть увеличено или уменьшено число регуляторных субсистем;

3) может быть изменена степень независимости между имеющимися регуляторными субсистемами, что в крайних случаях будет выражаться в уменьшении или увеличении числа фактически независимых субсистем.

Сейчас практически общепризнанной является идея о том, что основные эволюционные преобразования осуществляются через сдвиг периодов экспрессии тех или иных генов во времени. Различия между разными авторами сводятся лишь к различиям способов, которыми данный сдвиг осуществляется. В небольших пределах изменение времени может быть достигнуто за счет повышения или снижения чувствительности к уже используемым в регуляции данного гена транскрипционным факторам. Однако более значимый сдвиг должен быть сопряжен с установлением нового физиологического сцепления с экспрессией какого-то другого гена, экспрессирую-

щегося в сдвинутый относительно обсуждаемого гена период.

При этом наиболее простой путь - изменение физиологической сцепленности между имеющимися у данного гена регуляторными активирующими и репрессирующими последовательностями. Например, A, B, C, D и A_r, B_r, C_r, D_r. Путем изменения степени физиологической сцепленности между различными активирующими и репрессирующими последовательностями в рамках регуляторной области гена можно сравнительно просто добиться изменения сроков экспрессии.

Развитие представлений о регуляции экспрессии гена напоминает развитие представлений об интегративной деятельности нейрона (Анохин, 1975, с.347-440). До середины 70-х годов были распространены представления о том, что на нейроне происходит суммация возбуждающих и тормозных воздействий, результатом преобладания возбуждающих воздействий является импульсная активность данного нейрона, а в случае преобладания тормозных воздействий нейрон молчит. Согласно этим представлениям, активность зависит только от общей суммы, и не зависит от того, через какие конкретно возбуждающие и через какие конкретно тормозные синапсы пришли соответствующие воздействия в рамках обсуждаемого эпизода. Ясно, что суммирование предполагалось нелинейным, что означает, что если активация синапса A дает вклад, равный условно 1, а активация синапса B - тоже равный единице, то совместная активация синапсов A и B дает вклад, скажем, равный 10. Однако нелинейное суммирование не меняет основных представлений: общий результат зависит лишь от общей суммы и не меняется при замене одних возбуждающих влияний на другие возбуждающие влияния, равно как этот же результат не меняется при замене одних тормозных воздействий на другие тормозные воздействия.

С середины 70-х годов стало ясно, что эти представления могут быть рассматриваемыми только как 1-е и весьма грубое приближение к реальной ситуации. В действительности же оказалось, что если условно разделить все возбуждающие входы на две примерно равные группы A_1 и A_2, а все тормозные входы на две примерно равные группы B_1 и B_2, то возбуждение, пришедшее по входам A_1, лучше вытормаживается, например, тормозными входами B_1, чем B_2. То есть оказывается, что один и тот же возбуждающий приток дает разный вклад в результат в зависимости от того, с каким конкретно тормозным притоком совпадает его активация. Иными словами, если мы пронумеруем все возбуждающие и тормозные входы, то общий результат будет зависеть от того, какие конкретно нумера активированы в конкретный момент.

Теоретически возможна ситуация, когда нейрон при сохранении всех своих синаптических контактов неизменными будет способен изменять свои свойства за счет разобщения-сопряжения отдельных возбуждающих и тормозных входов. Например, если раньше возбуждения A, B и C лучше всего вытормаживались тормозными влияниями D, E и F, то теперь эти же возбуждения A, B и C могут стать лучше всего вытормаживаемыми влияниями I, J и K, хотя сами синапсы A, B, C, D, E, F, I, J, K остались абсолютно неизменными. Можно сказать, что возбуждающие и тормозные входы одного нейрона как бы разбиты на несколько возбуждающих и тормозных групп. И если мы сфокусируем свое внимание на одной возбуждающей группе входов, то окажется, что это возбуждение хорошо вытормаживается лишь одной из тормозных групп и относительно плохо вытормаживается остальными тормозными группами, в то время как некоторая другая возбуждающая группа входов хорошо вытормаживается именно остальными тормозными группами входов и плохо вытормаживается первой из упомянутых. Одно и то же тормозное влияние оказывается эффективным при приходе одного возбуждающего влияния и малоэффективным при приходе другого возбуждающего влияния, хотя абсолютные величины этих возбуждающих влияний могут быть равными. Таким образом, изменение свойств нейрона возможно не только через изменение отдельных синаптических контактов, но и через изменение степени сопряжения отдельных неизменных синаптических контактов друг с другом.

Аналогичную эволюцию претерпевают представления в области регуляции экспрессии гена. Ранние представления о регуляции экспрессии предполагали существование двух видов регуляторных элементов - активирующих и репрессирующих. Предполагалось, что конечная экспрессия является результатом суммирования активирующих и репрессирующих регуляторных влияний. Суммирование предполагалось нелинейным - если активирующий фактор A давал экспрессию, равную 1, и активирующий фактор B давал экспрессию, равную 1, то совместное действие двух активирующих факторов A и B могло дать экспрессию, равную 10. Аналогичные рассуждения применялись и к репрессирующим влияниям.

В настоящее время следует признать, что ранние представления лишь частично соответствуют действительности. На самом деле активирующие и репрессирующие влияния не являются безликими: в предельном случае их можно разбить на пары, где каждая пара будет состоять из одного активирующего и одного репрессирующего элемента, причем каждому активирующему элементу будет поставлен в соответствие именно тот репрессирующий

элемент, который компенсирует (нейтрализует) его действие наиболее полным образом. Данные пары элементов, построенные по принципу "активирующий - репрессирующий", будут в значительной мере независимыми друг от друга, т.е. связь (взаимодействие) между элементами внутри каждой пары будет многим сильнее, чем, например, взаимодействие активирующего и репрессирующего элементов, принадлежащих к различным парам (т.е. в этом примере действие активирующего элемента будет относительно неэффективно репрессироваться действием репрессирующего элемента, принадлежащего к другой (чужой) паре).

Более уравновешенный взгляд на ситуацию, не впадающий в столь большие крайности, как разделение регуляторных участков гена на отдельные пары, тем более что количество активирующих участков в общем случае не равно количеству репрессирующих, заключается в том, что среди регуляторных участков каждого гена может быть выделено несколько групп, каждая из которых будет состоять из нескольких активирующих и нескольких репрессирующих сайтов. При этом группы должны быть выделены по такому признаку, что взаимодействие сайтов внутри каждой группы сильнее, чем взаимодействие регуляторных участков, принадлежащих к разным группам. Можно сказать, таким образом, что система регуляции экспрессии гена состоит как бы из нескольких относительно независимых регуляторных субсистем, каждая из которых имеет свои активирующие и репрессирующие участки.

Данный взгляд существенным образом смещает акцент с собственно активирующих и репрессирующих регуляторных участков на те регуляторные участки, которые лишь модулируют взаимодействия между последними, но сами не выполняют какой-либо активирующей или репрессирующей функции. Среди таких модулирующих участков наибольшую известность получили инсуляторы (инсуляторные последовательности). Под инсулятором понимается цисрегулирующий элемент, который блокирует взаимодействие между энхансером и промотором, если он расположен между ними. При этом ни энхансер, ни промотор сами по себе не теряют своей функциональной активности. Таким образом, можно совсем уж коротко сказать, что инсулятор - это элемент, уменьшающий взаимодействие между отдельными регуляторными участками.

Однако не вызывает сомнения, что существуют и элементы, увеличивающие взаимодействие между отдельными регуляторными участками, но сами не выполняющие активирующей или репрессирующей функции. Такие цисрегуляторные элементы могут быть названы "консолидаторами". Консолида-

тор оказывает действие, противоположное инсулятору, - он обеспечивает увеличение взаимодействия между регуляторными сайтами, бывшими ранее разобщенными в функциональном смысле.

Теоретически можно представить ситуацию, когда все гены организма содержат буквально одни и те же энхансеры и сайленсеры, а все различия в их экспрессии обеспечиваются различными положениями инсуляторов и консолидаторов. Например, если экспрессия одного из генов не должна происходить под действием некоторого активирующего транскрипционного фактора, который заведомо имеется на определенной стадии развития в определенных клетках, то среди имеющихся регуляторных участков у данного гена выделяется такой, чтобы репрессирующий транскрипционный фактор, связывающийся с ним, присутствовал на этих же стадиях развития в этих же клетках и при посредстве инсуляторов и консолидаторов между двумя этими регуляторными участками в рамках данного гена устанавливается функциональная связь. Данная связь обуславливает инактивацию экспрессии гена даже несмотря на то, что активирующий транскрипционный фактор присутствует. Особо подчеркнем, что все эти изменения возможны при сохранении всех энхансеров и сайленсеров неизменными - изменяются лишь степени взаимодействия между ними.

Конечно, данное гипотетическое представление является предельно утрированным - организму нет необходимости иметь одни и те же энхансеры и сайленсеры во всех своих генах. Однако это представление правильно показывает те широчайшие возможности, которые открываются в эволюционном плане при использовании инсуляторов и консолидаторов. Существенное изменение сроков экспрессии какого-либо гена может быть осуществлено без изменения его промотора, энхансеров и сайленсеров - достаточно лишь, чтобы между некоторыми из упомянутых регуляторных участков встроился новый инсулятор или консолидатор, который обеспечит индукцию экспрессии в ответ на необычный для данного гена транскрипционный фактор, сайт связывания которого присутствовал в числе регуляторных участков данного гена, но не мог быть использован по какой-то причине, - например, из-за функциональной связи с каким-то репрессирующим сайтом, - сайтом связывания белка-репрессора, присутствующего в данный момент в клетке. Аналогичный результат - индукция экспрессии на определенном сроке, - может быть достигнут и в том случае, когда сайт связывания с имеющимся белком-активатором также существовал ранее, но был слабо функционально связан с промотором - тогда встраивание консолидаторного сайта между ними может усилить существующее взаимодействие и

привести к желаемой экспрессии.

Интересно в связи с вышеизложенным проследить эволюцию представлений о роли генетических изменений (изменений генов) в эволюции, в особенности в морфологической эволюции. Самые ранние представления соответствовали взгляду, что основные мутации, обеспечивающие ход эволюционного процесса, происходят "в генах". При этом в основном предполагалось, что изменения происходят в кодирующих частях генов, что приводит к изменению аминокислотных последовательностей и, как следствие, обуславливает изменение свойств белков. В начале 80-х годов, хотя наиболее ранние высказывания на эту тему относятся к середине 60-х, стало ясно, что морфологическая эволюция протекает через изменения в регуляторных сайтах генов, что не связано с изменением аминокислотных последовательностей белков, но связано с изменением сроков или уровней экспрессии генов (Рэфф и Кофмен, 1986). При этом в основном предполагалось, что мутации происходят в сайтах связывания транскрипционных факторов - в энхансерах и сайленсерах, реже - в промоторе и его окрестностях. Как частный случай рассматривалась возможность изменения расстояний между указанными сайтами и обмен цисрегуляторными сайтами между разными генами (Рэфф и Кофмен, 1986, с.368).

В настоящее время происходит, по-видимому, очередной сдвиг в представлениях о месте осуществления мутаций в морфологической эволюции. Оказывается, что сами сайты связывания транскрипционных факторов также относительно стабильны, характеризуются большим сродством к соответствующим факторам, которое может быть легко уменьшено, и лишь с большим трудом увеличено. Эволюционная стабильность регуляторных сайтов меньше, чем стабильность функционально важных частей кодирующих последовательностей, но все-таки достаточно высока. Поэтому в настоящее время появляется все больше оснований считать, что основные эволюционные морфологические преобразования осуществляются за счет изменений в модуляторных последовательностях - в инсуляторах и консолидаторах. То есть эволюция обеспечивается за счет изменений в тех последовательностях, которые сами не выполняют активирующих и репрессирующих функций, но существенным образом модулируют влияния имеющихся энхансеров и сайленсеров на экспрессию соответствующих генов. Крайне важно отметить, что модуляторные последовательности могут не только усиливать или ослаблять влияние того или иного активирующего или репрессирующего участка на промотор, но и изменять физиологическую сцепленность активирующего участка с тем или иным репрессирующим сайтом (нап-

ример, изменение модуляторного участка может усилить репрессируемость рассматриваемого активирующего сайта одним репрессирующим участком и одновременно ослабить репрессируемость данного активирующего участка другим репрессирующим сайтом). Этот вопрос обсуждался более подробно, когда мы говорили о разделении слитной системы регуляции экспрессии гена на несколько относительно независимых регуляторных субсистем.

Одновременно с изменением представлений о "месте приложения" мутаций происходит и сдвиг представлений о степени предсказуемости фенотипических эффектов этих генетических изменений. Фенотипический эффект мутации в кодирующей части гена был либо абсолютно непредсказуем, либо, если речь шла о мутации, например, в активном центре фермента, предсказуем в одном направлении - фермент в результате мутации с очень большой вероятностью будет инактивирован. Фенотипический эффект мутации в сайте связывания активирующего или репрессирующего транскрипционного фактора был более предсказуем, но в большинстве случаев также предсказуем в одном направлении - мутация в сайте связывания в подавляющем числе случаев приведет к снижению сродства, что приведет к снижению влияния данного транскрипционного белкового фактора на экспрессию данного гена. Наиболее важный и широко обсуждавшийся случай изменения в регуляторном участке гена - встраивание нового, необычного для данного гена, сайта связывания транскрипционного фактора, т.е. перенос сайта связывания транскрипционного фактора с одного гена на другой, негомологичный ген (Хесин, 1984). Результат такого переноса вполне предсказуем (обычно). Однако сам механизм такого переноса, - незаконная квазигомологичная рекомбинация и/или генная конверсия (Хесин, 1984, с.295-320), имеет неизвестную степень управляемости, что не позволяет считать этот процесс единственным и самодостаточным механизмом для организации морфологической эволюции. Хотя его потенциальная полезность не подлежит сомнению. Незаконная негомологичная рекомбинация также может играть известную роль, но вероятность получения осмысленных конструкций с её помощью существенно ниже, чем в случае рекомбинации квазигомологичной.

Однако наиболее предсказуемые результаты получаются в результате изменений не в регуляторных, а в модулирующих участках гена. Здесь я использую не вполне оправданное с лингвистической точки зрения разделение на "регуляторные" и "модулирующие" сайты, понимая под 1-ми сайты связывания активирующих и репрессирующих транскрипционных факторов, а под 2-ми - участки ДНК, лишь модулирующие деятельность первых, но сами

непосредственно не влияющие на транскрипцию. С лингвистической точки зрения все модулирующие сайты тоже, конечно, относятся к регуляторным, но мы используем для них специальное название "модулирующие (или модуляторные) сайты".

Наиболее изученным инсулятором является su(Hw)-связывающий район, который входит в состав ретротранспозона мдг4 Drosophila melanogaster и состоит из 12 октамерных сайтов связывания для белка su(Hw), причем уменьшение числа сайтов связывания приводит к ослаблению инсуляторной функции (Корочкин, 1999, с.45). ~~То есть~~ результат является вполне предсказуемым.

Между модуляторными и регуляторными сайтами существуют два важнейших различия: во-первых, модуляторные сайты более универсальны, чем конкретные регуляторные сайты, входящие в состав энхансеров и сайленсеров, и, во-вторых, их действие относительно более предсказуемо.

По-видимому, каждый ген имеет довольно много цисрегуляторных сайтов, которые оказывают слабое влияние на его экспрессию и практически не используются в регуляции его транскрипции на всех стадиях онтогенетического развития организма. Можно назвать такие цисрегуляторные сайты "дремлющими", в противоположность "активным", принимающим деятельное участие в регуляции экспрессии в течении той или иной стадии онтогенеза. Однако изменение в каком-либо модуляторном сайте (например, в инсуляторной последовательности) может привести к тому, что один из этих ранее неактивных регуляторных сайтов значительно усилит своё влияние на транскрипцию и роковым образом изменит картину экспрессии данного гена. Ситуация сводится к тому, что каждый ген имеет как бы некоторый "банк" малоактивных регуляторных сайтов, созданный заранее незаконной квазигомологичной и незаконной негомологичной рекомбинацией, но их наличие не проявляется за счет соответствующего распределения модуляторных сайтов. В некоторый же момент, условия наступления которого требуют специального анализа, изменение в некотором модуляторном сайте может привести к тому, что один из ранее неактивных регуляторных сайтов критически усилит своё влияние на экспрессию. Можно сказать, что здесь как бы действует "принцип предварительного исполнения" - некоторые изменения осуществлены заранее, до того, как в них возникла насущная необходимость (в данном случае заранее "запасены" цисрегуляторные сайты, которые могут оказаться полезными лишь в будущем). Очевидно, что данный механизм является серьезным подспорьем для морфологической эволюции. Можно также сказать, что модуляторные сайты являются как бы

буфером между регуляторными сайтами и промотором, демпфирующим эффекты одних регуляторных сайтов и усиливающим эффекты других.

Эпигенетические и генетические системы. Примерно с середины 90-х годов можно считать твердо установленным (Jablonka & Lamb, 1995), что важную роль в регуляции экспрессии играют не только генетические изменения - изменения последовательностей нуклеотидов в ДНК, но и эпигенетические - например, метилирование остатков цитозина. Совершенно ясно, что в области модуляции деятельности регуляторных сайтов также полезно различать действия генетических и эпигенетических факторов. Причем, здесь возникает интересная ситуация - одно и то же по механизму, но разное по месту приложения, эпигенетическое изменение в одном случае будет являться типично регуляторным, а в другом - типично модуляторным. Например, если речь идет о метилировании ДНК в области промотора или кодирующей части гена, то мы имеем дело с типично регуляторным влиянием, снижающим экспрессию этого гена, вне зависимости от того, какими транскрипционными факторами эта экспрессия инициирована. Если же речь идет о метилировании ДНК в области сайтов связывания отдельных транскрипционных факторов (например, в области одного из энхансеров), то мы имеем дело с типично модуляторным действием метилирования, поскольку оно оказывает влияние на экспрессию лишь через снижение действия одного из многих транскрипционных факторов.

Не исключено, что многие регуляторные сайты находятся в метилированном состоянии и оказывают слабое влияние на экспрессию, в то время как регуляторные сайты, остающиеся не метилированными, и являются регуляторными сайтами в общепринятом смысле этого слова, в соответствии со своими наблюдаемыми функциями. Однако следует предостеречься от неверного предположения, будто бы все регуляторные элементы являются генетическими, а все модуляторные - эпигенетическими, поскольку как среди регуляторных элементов имеются генетические и эпигенетические, так и среди модуляторных также широко представлены генетические и эпигенетические механизмы (примеры с инсуляторами и метилированием в окрестности отдельных регуляторных сайтов - тому подтверждение).

Метилирование и вставка инсуляторов позволяют каждому гену иметь пул "неудачно" или "неправильно" вставленных цисрегуляторных сайтов, которые не оказывают своего негативного влияния на экспрессию данного гена в данный момент филогенеза, но могут быть использованы в ходе дальнейшей эволюции. Под прикрытием инсуляторов и метилирования в регуляторную область гена могут быть введены самые разнообразные регуля-

торные элементы (сайты связывания транскрипционных факторов), которые и образуют потенциал для дальнейших эволюционных преобразований.

Становится понятным утверждение о том, что направление дальнейшей эволюции определяется "самой структурой ДНК" - Л.С.Берг приводил для иллюстрации подобного высказывания аналогию с ростом кристаллов поваренной соли. Возможность дальнейших эволюционных изменений ограничена пулом неактивных регуляторных сайтов рассматриваемого гена. Изменения, связанные с активацией или дезактивацией одного из регуляторных сайтов имеющегося пула, происходят относительно легко и определяют возможные направления морфологической эволюции. Вторыми по доступности сайтами являются регуляторные сайты, которые могут быть введены в пул регуляторных сайтов данного гена посредством незаконной квазигомологичной рекомбинации - т.е. эти сайты должны предварительно присутствовать у негомологичных генов, но имеющих значительные участки гомологии по крайней мере в области регуляторных сайтов, что сделает возможной незаконную квазигомологичную рекомбинацию и/или генную конверсию. Если же искомый регуляторный участок отсутствует как среди пула неактивных регуляторных участков рассматриваемого гена, так и среди всех генов с квазигомологичными регуляторными областями или, быть может, среди квазигомологичных генов, то данное направление эволюции становится практически запрещенным. Последнее означает, что поставленная перед организмом задача будет решаться другими средствами - например, за счет изменения экспрессии каких-то других генов. Мы видим, таким образом, как сама структура регуляторных областей отдельных генов, сама структура ДНК, определяет наиболее вероятные направления морфологической эволюции.

Становятся понятными также ограничения, накладываемые на процессы Ламарковского типа или, точнее говоря, на процессы наследования отдельных компонентов благоприобретенных признаков. По правде говоря, разделение на "регуляторные" и "модуляторные" сайты, в совокупности с избыточностью и тех и других в рамках одного гена, открывает широкие ворота для Ламаркистски-ориентированных концепций. Особенно если учесть возможность эпигенетических изменений как среди регуляторных элементов, так и среди модуляторных. Однако это же разделение накладывает и жесткие ограничения на Ламарковские процессы.

Ламарковские процессы могут быть эффективны только в том случае, если среди регуляторных сайтов данного гена имеется хотя бы один малоактивный сайт или, наоборот, сайт с избыточным влиянием на транскрип-

цию, путем изменения взаимодействия которого с промотором или другими сайтами можно достичь искомого эффекта. Если же искомый сайт отсутствует в пуле активных или неактивных сайтов рассматриваемого гена, но имеется, допустим, среди сайтов какого-то квазигомологичного гена, то Ламарковские процессы бессильны. Ламарковские процессы не могут, по крайней мере в рамках одного поколения, индуцировать незаконную квазигомологичную рекомбинацию и "перетащить" регуляторный сайт с одного гена на другой. Для этого потребуются несколько поколений и/или какие-то более сложные процессы. Под более сложными процессами тут понимается следующее. Я не исключаю, что определенные состояния организма могут увеличить или уменьшить вероятность незаконной квазигомологичной рекомбинации и/или генной конверсии. Однако трудно представить, чтобы этот процесс был столь же направленным, как, например, процесс увеличения влияния на экспрессию одного из имеющихся регуляторных сайтов. Хотя абсолютную ненаправленность по-видимому здесь также следует исключить - квазигомологичная рекомбинация и/или генная конверсия может быть индуцирована для различных районов ДНК в разной степени.

Таким образом, эволюционный процесс определяется 3-мя важнейшими закономерностями, каждая из которых проявляется в различных конкретных ситуациях в разной степени.

1. Биогенетический закон (подразделяется на две части - до-консолидационный биогенетический закон и пост-консолидационный биогенетический закон). Биогенетический закон ориентирован на повышение эффективности конечных состояний.

2. Закон предварения признаков (или закон предварения филогении отногенией). Закон предварения признаков ориентирован на повышение эффективности процесса онтогенетического развития.

3. Закон прямого влияния структуры ДНК (имеющиеся по факту регуляторные сайты у данного гена и у его приблизительных гомологов ограничивают возможные направления изменения экспрессии). Закон прямого влияния структуры ДНК является чисто механическим ограничением.

Я ещё раз хочу подчеркнуть одну важную вещь, о которой я говорил ранее, но, в силу её необычности, считаю нужным повторить ещё раз другими словами. Модуляторные сайты и модуляторные эпигенетические элементы могут изменять не только связь тех или иных цисрегуляторных сайтов с промотором, но и изменять связь цисрегуляторных сайтов друг с другом. Последнее означает, например, что связь одного из активирующих

цисрегуляторных сайтов с одним из репрессирующих цисрегуляторных сайтов может быть увеличена, а с другим - уменьшена. Это представление существенно отличается от обычно молчаливо принимаемого "суммирования" активирующих и репрессирующих воздействий, когда каждому воздействию может быть как бы приписан некий коэффициент влияния, характеризующий его вклад в регуляцию транскрипции. В действительности же встраивание или ликвидация инсулятора может усилить нейтрализующее действие конкретного репрессирующего сайта на один активирующий сайт и уменьшить нейтрализующее действие этого же репрессирующего сайта на другой активирующий сайт. Современная терминология настолько не соответствует правильным представлениям, что даже вышеупомянутое предложение звучит безграмотно. Правильнее было бы каждый раз говорить, что репрессирующий сайт действует не на конкретный активирующий сайт, а что связывание белка-репрессора с этим репрессирующим сайтом оказывает влияние на конечную экспрессию этого гена при посредстве изменения влияния на эту экспрессию активирующего действия конкретного рассматриваемого активирующего сайта в случае связывания с последним соответствующего активирующего белка.

Другой важный аспект касается модуляторных последовательностей, которые оказывают действие, противоположное действию инсуляторов, - усиливают взаимодействие между промотором и цисрегуляторным элементом, а также между отдельными цисрегуляторными элементами. Я назвал эти последовательности "консолидаторами". Эти элементы являются очень полезными, так как позволяют как бы перепрыгнуть влиянию отдельных энхансеров и сайленсеров через установленные инсуляторы. Например, если нужно уменьшить действие некоторого энхансера на промотор, то между этим энхансером и промотором оказывается инсулятор. Однако если ещё дальше относительно промотора находится полезный цисрегуляторный элемент, действие которого на промотор должно быть сохранено, то где-то между инсулятором и этим элементом устанавливается консолидатор, который позволяет как бы перепрыгнуть влиянию этого энхансера через инсуляторную последовательность.

Онтогенез и филогенез врожденных форм поведения

Независимый вопрос касается онтогенеза врожденных форм поведения. Врожденное поведение представляет собой у взрослого животного довольно обширную совокупность функциональных блоков ("subroutines"), путем комбинации которых в значительной мере строится новое приобретенное поведение взрослого животного (Lipp, 1979). Каждый такой блок представляет собой некоторую функциональную систему, достигающую определенного результата и имеющую обратную связь, сигнализирующую о степени достижения этого результата. Всякая врожденная функциональная система, так же как и любая приобретенная, состоит из нескольких фенокопий, однако различия между главной и сателлитными фенокопиями обычно настолько сильно гипертрофированы, что для практических целей достаточно считать, что существует одна фенокопия - главная, которая практически всегда и используется как неизменное целое - как "кирпич", вставляемый во многие вновь образующиеся в онтогенезе функциональные системы. В определенном смысле врожденные функциональные системы похожи на периферические компоненты организма - они также в неизменном виде используются в огромном количестве разнообразных функциональных систем.

Основным этапом, определяющим собственно момент, когда функциональную систему можно считать уже существующей, является момент консолидации - когда система впервые получает минимально работоспособную обратную связь и из кучи компонентов создается тем самым нечто, способное в перспективе быть ориентированным на достижение результата. Врожденной можно считать только ту функциональную систему, если хотя бы одна её фенокопия консолидировалась существенно ранее момента рождения - заранее, со значительным опережением. Консолидация функциональной системы сопряжена с образованием обратной связи, но вовсе не с получением по данной обратной связи информации о достижении реального результата во внешнем мире - это состоится значительно позже момента консолидации функциональной системы. Пренатальный этап развития любой врожденной функциональной системы разделяется, таким образом, на два этапа - до-консолидационный и пост-консолидационный. Попытки отдельных авторов считать этапом консолидации момент достижения реального результата являются глубоким заблуждением и даже формально противоречат исходной теории в изложении её автора. Важнейшие события, происходящие в момент получения животным первого положительного поведенческого ре-

зультата, примеры чего можно найти в работе (Богомолова и Курочкин, 1997), соответствуют выделению главной фенокопии функциональной системы, а не периоду её консолидации (консолидации её фенокопий). Об этом свидетельствуют и характерные времена этих процессов - в течение 60 минут, в течение которых новорожденный лосенок встает на ноги или отыскивает сосок матери, никакие морфообразовательные процессы невозможны, поскольку даже начавшийся в какой-либо эукариотической клетке синтез белка требует времени порядка 2-х часов (Гудвин, 1966). Единственное решение этой проблемы заключается в том, что все морфообразовательные процессы, которые и характеризуют консолидацию функциональной системы, должны быть осуществлены заранее, как и предполагалось П.К.Анохиным (Анохин, 1975, с.291-292). В реальном поведении происходит лишь выбор одной фенокопии из нескольких ранее консолидировавшихся, и для этого процесса как раз и принципиально важен первый полученный положительный результат. У врожденных функциональных систем консолидация происходит всегда значительно ранее момента рождения, и этап развития между консолидацией и рождением является не менее важным этапом развития, чем этап до-консолидационный.

Однако среди фенокопий любой врожденной функциональной системы, равно как и среди фенокопий любой функциональной системы, приобретаемой несколько позже, в ранний период постнатального развития организма нет окончательно модифицированных. Это довольно странный парадокс - в раннем развитии все фенокопии пластичны, а во взрослой жизни у врожденной функциональной системы имеется практически одна работающая главная фенокопия, практически неизменная. Однако этот переход происходит значительно позже этапа консолидации как врожденных функциональных систем, так и функциональных систем, приобретаемых в раннем постнатальном онтогенезе. Высокую пластичность фенокопий в раннем развитии хорошо иллюстрируют два феномена, связанных с человеческой памятью: эйдетическая память - способность к фотографическому запоминанию в раннем возрасте, и детская амнезия - неспособность сознательно вспомнить что-либо из раннего детства у взрослого человека. Слово "сознательно" здесь существенно, так как глубокое влияние раннего опыта на всю взрослую жизнь не подлежит сомнению. В нашем понимании этот феномен существует благодаря множеству сателлитных фенокопий, образованных в ранние периоды жизни и использующихся во взрослом состоянии в качестве основы для приобретения нового опыта, для построения новых функциональных систем. Очевидно, что в этом случае новый опыт будет

нести многие черты исходных сателлитных фенокопий, образованных в раннем детстве, что будет абсолютно неосознаваемо индивидом.

Ранее, из-за отсутствия четкого понимания различий между консолидацией и выделением главной фенокопии, существовал большой соблазн совместить два совершенно различных и разделенных во времени процесса - процесс консолидации отдельных фенокопий (или, для конкретности, процесс консолидации первой фенокопии), и процесс выделения главной фенокопии (выделения среди всех предсуществовавших, ранее консолидировавшихся, фенокопий данной функциональной системы). Процесс выделения главной фенокопии у врожденных функциональных систем, консолидировавшихся задолго до рождения, обычно происходит как раз после рождения. Для некоторых постнатально приобретаемых функциональных систем, консолидирующихся довольно рано, процесс выделения главной фенокопии может вообще происходить довольно поздно (для примера с памятью - это период, когда утрачивается способность к эйдетической памяти и приобретается способность вспоминать последующие события во взрослом состоянии). Процесс выделения главной фенокопии происходит через взаимно-тормозные отношения уже консолидировавшихся ранее фенокопий функциональной системы. Временной интервал между процессом их консолидации и процессом выделения главной фенокопии может быть огромным. Непонимание этого простого факта являлось причиной многих заблуждений и способствовало распространению неверных взглядов о том, что консолидация происходит "в момент рождения". Для врожденных функциональных систем консолидация происходит значительно ранее момента рождения, а вот выделение главной фенокопии - значительно позже момента рождения и этот процесс выделения главной фенокопии как раз и может для некоторых функциональных систем начаться одновременно с моментом рождения. До момента выделения главной фенокопии все фенокопии функциональной системы обладают пластичностью - способностью к дальнейшим модификациям. Эта способность активно используется организмом, что и составляет, собственно, пост-консолидационный этап развития всякой функциональной системы (не только врожденной).

Однако при формировании новых поведенческих функциональных систем у взрослого человека или животного интервал времени между их "консолидацией" (на самом деле это не консолидация "с нуля", а модификация/переделка нескольких сателлитных фенокопий ранее образованных поведенческих функциональных систем) и выделением главной фенокопии обычно относительно короток. Это, кстати, послужило одной из причин представ-

лений о том, что между консолидацией и выделением главной фенокопии существует небольшой интервал времени и в раннем развитии - это явилось следствием прямого, бездумного переноса свойств взрослого организма на ранние этапы его формирования. У взрослого организма интервал времени между консолидацией и выделением главной фенокопии может практически отсутствовать, а у развивающегося организма этот же интервал времени всегда представляет собой отдельный и относительно длительный этап развития.

Три этапа онтогенетического развития функциональной системы

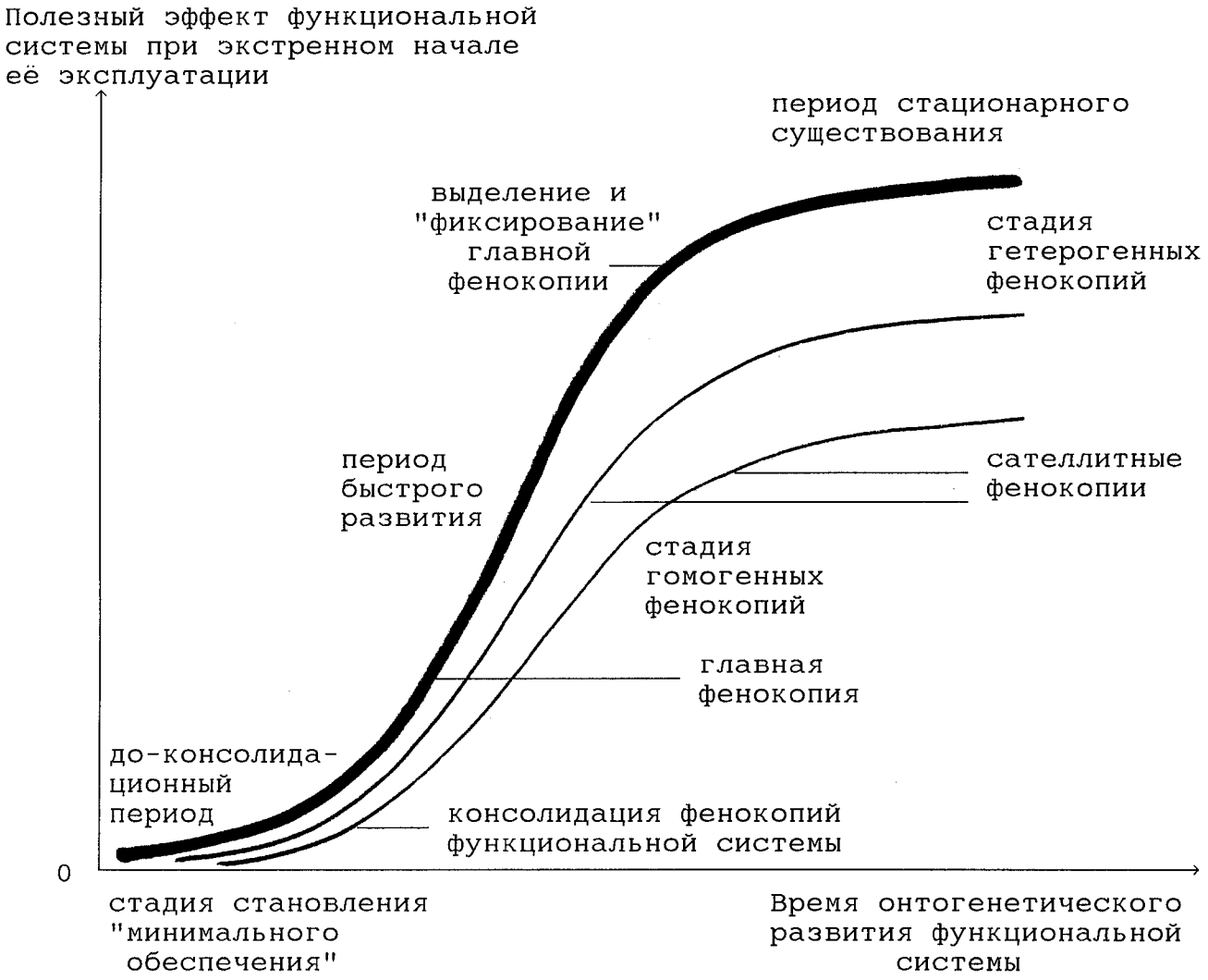
Развитие функциональной системы в естественных условиях онтогенеза может быть разделено на 3 принципиально различных этапа. Как мы уже говорили выше, П.К.Анохин выделял в развитии любой функциональной системы 2 стадии: 1) до-консолидационная стадия и 2) пост-консолидационная стадия. Мы полностью принимаем это разделение и только добавляем, что функциональная система существует в виде нескольких фенокопий и все эти фенокопии проходят этап консолидации приблизительно в одно и то же время (с небольшой временной дисперсией).

По нашему мнению, пост-консолидационная стадия в действительности разделена моментом выделения главной фенокопии (моментом разделения имеющейся популяции консолидировавшихся ранее фенокопий на главную и сателлитные фенокопии) на две дополнительные стадии: стадию быстрого развития (обозначим её как "2") и стадию стационарного существования (обозначим её как "3"). Две эти стадии, составляющие в совокупности пост-консолидационную стадию развития функциональной системы, можно обозначить как "стадия гомогенных фенокопий" и "стадия гетерогенных фенокопий", поскольку первая из них соответствует ситуации, когда разделение фенокопий на главную и сателлитные ещё не осуществлено, а вторая является стадией существования главной и сателлитных фенокопий. Таким образом, для удобства обсуждения остановимся на следующей терминологии: развитие функционально системы состоит из 3-х стадий:

1) до-консолидационная стадия;
2) стадия гомогенных фенокопий;
3) стадия гетерогенных фенокопий.

Однако не следует придавать слишком большого значения самим тер-

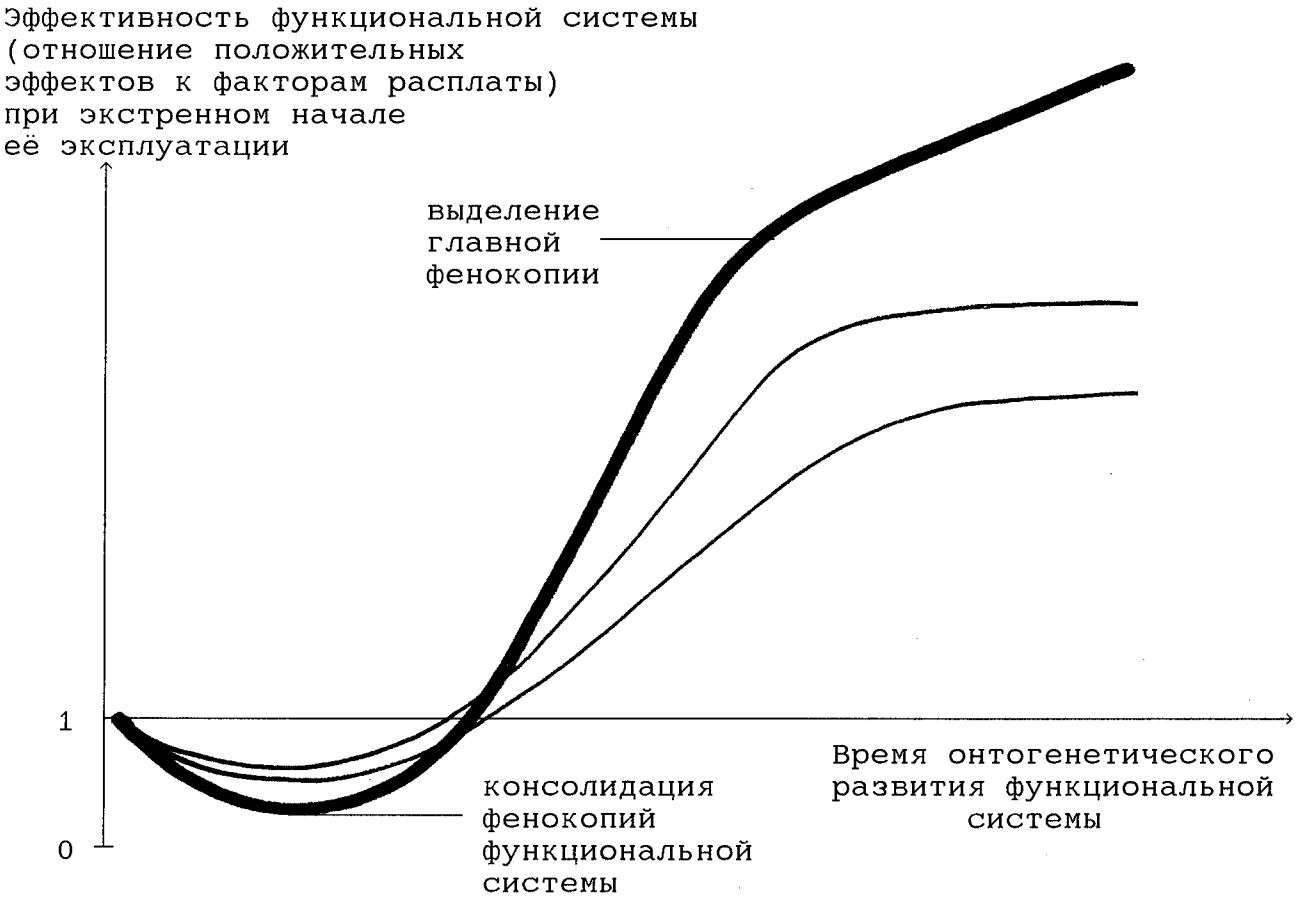
минам - две последние стадии можно было назвать, например, стадией быстрого развития и стадией стационарного существования. Эти стадии развития удобно изобразить в виде S-образной кривой, где по вертикальной оси отложен положительный эффект системы (без учета факторов расплаты, требующихся для её построения и функционирования), а по горизонтальной оси - время онтогенетического развития функциональной системы. В действительности по вертикальной оси отложен положительный эффект, достигаемая при внезапном начале эксплуатации функциональной системы, что является для 1-го и 2-го этапов преждевременным.



Обратите внимание, что полезный эффект в начале очень близок к нулю и начинает существенно отличаться от нуля в момент консолидации первой фенокопии функциональной системы.

Ниже представлен график роста эффективности функциональной системы в течение её нормального онтогенетического развития. Эффективность

понимается как отношение положительного эффекта к факторам расплаты, поэтому в начале развития функциональной системы эффективность уменьшается - затраты растут при отсутствии положительного эффекта, и только после консолидации первой фенокопии функциональной системы кривая начинает понемногу загибаться вверх, пересекает единицу, где положительный эффект равен факторам расплаты, и устремляется дальше до того момента, где происходит выделение главной фенокопии. После выделения главной фенокопии судьба главной и сателлитных фенокопий начинает качественно различаться: сателлитные фенокопии как бы останавливаются в своих изменениях в рамках данной функциональной системы и остаются запасенными как бы "на будущее", в то время как главная фенокопия тоже



приобретает относительно фиксированный положительный эффект (рост положительного эффекта главной фенокопии также останавливается), однако её эффективность продолжает повышаться за счет снижения факторов расплаты за функционирование - происходит частичное уничтожение или замораживание обратных связей, использовавшихся для её развития, - происходит "сужение обратной афферентации", как бы "разборка строительных

лесов". Далее однако, останавливается и рост эффективности этой главной фенокопии, - в момент, когда ресурсы развития за счет ликвидации обратных связей также оказываются исчерпанными. В результате организм имеет готовый поведенческий "функциональный блок" ("subroutine"), который как составное звено может быть использован во множестве других функциональных систем, приобретаемых позднее.

Обратите внимание, что "единица эффективности" расположена на графике несколько выше момента консолидации (в период консолидации эффективность системы меньше единицы, что означает превосходство факторов расплаты над полезным эффектом).

3-я стадия развития функциональной системы, - стадия существования главной и сателлитных фенокопий, может на самом деле иметь, в зависимости от функций и масштаба функциональной системы, два направления течения (но мы рассмотрели пока только первое из них): 1) в течение 3-й стадии функциональная система может быть как-бы законсервирована, т.е. может находиться в состоянии, когда какие-либо изменения отсутствуют, кроме изменений, связанных с репарацией данной функциональной системой; 2) в течение 3-й стадии функциональная система может быстро деградировать (разрушаться), если она выполнила свою задачу в рамках развития организма и надобность в её дальнейшем существовании отпала. Существует довольно много функциональных систем, главные фенокопии которых либо не образуются, либо быстро разрушаются, и система как бы исчезает из поведенческого репертуара животного. Однако всегда остаются её сателлитные фенокопии, которые могут быть активированы, хотя иногда с очень большим трудом, в результате сильных повреждений мозга механическими или химическими агентами.

Ранее уже обсуждалась важность перехода от до-консолидационной стадии развития к стадии пост-консолидационной. Не менее важен переход от стадии быстрого развития к стадии стационарного существования. В рамках этого перехода осуществляются критические изменения в организации функциональной системы: происходит значительное сужение обратной афферентации (обратных связей) всех видов, за исключением самых необходимых, и система переходит в значительной степени в состояние непластического автоматического функционирования. Переход в режим непластического функционирования осуществляется в конце 2-го этапа развития функциональной системы и имеет большой приспособительный смысл: в течение этого перехода эффективность функциональной системы повышается за счет уменьшения факторов расплаты за поддержание множества обратных

связей, обеспечивавших ранее тонкую настройку функциональной системы и регулировавших её правильное созревание. Поддержание функциональной системы в состоянии высокой пластичности требует гораздо больших затрат на регулирование, чем существование системы в стабильном непластичном состоянии (аналогичная ситуация имеет место и в случае поведенческих функциональных систем: в процессе формирования навыка затраты на достижение положительного результата гораздо больше, чем затраты на достижение этого же результата в случае хорошо закрепленного рефлекса, осуществляемого с минимальным использованием обратной афферентации).

При подходе функциональной системы к стадии медленных изменений происходит как-бы "разборка строительных лесов", использовавшихся при её постройке. После такой "разборки" существенная модификация функциональной системы крайне затруднена. Не исключено, что в некоторых из таких случаев организму выгоднее построить дополнительную (новую) функциональную систему, чем модифицировать старую. Такая ситуация может, на мой взгляд, довольно часто встречаться в области поведенческих функциональных систем и относительно редка в случае типично "физиологических" функциональных систем (дыхания, пищеварения, болевой чувствительности и пр.). Представления о трудности модификации хорошо консолидировавшихся поведенческих функциональных систем основываются на опытах с переучиванием животных и человека: при "неправильном" стабильном выполнении некоторого навыка "переучивание" происходит путем приобретения новой стратегии поведения, однако при этом старая, "неправильная" стратегия поведения, приобретенная первой, всегда может быть реализована, например, при некотором, на первый взгляд незначительном, изменении в процедуре тестирования (особенно, когда тестирование осуществляется в обстановке сильного стресса).

Рассмотрим вероятность индукции наследственных изменений посредством применения необычных внешних воздействий на каждом из 3-х упомянутых этапов онтогенетического развития функциональной системы.

Т.Д.Лысенко в своё время неоднократно подчеркивал, что наследственное вещество может быть адекватно изменено только в процессе **развития** соответствующей части организма: "Изменение наследственности обычно является результатом развития организма *в условиях внешней среды, в той или иной мере не соответствующих природным потребностям данной органической формы.*

Изменения условий жизни вынуждают изменяться сам тип развития растительных организмов. Видоизмененный тип развития является, таким

образом, первопричиной изменения наследственности" (курсив Лысенко).

Т.Д.Лысенко, будучи физиологом растений и автором приема яровизации, был хорошо знаком со множеством экспериментальных данных, доказывающих возможность модификации развития (но не наследственности!) растений посредством изменения условий прорастания семян. С частью этих данных можно ознакомиться, например, по работе: Реймерс Ф.Э. Растение во младенчестве. - Новосибирск: Наука, 1987, напр. с.161-181. Реймерс в числе других примеров приводит следующий (с.165):

"Большое количество примеров очень глубокого влияния предпосевных воздействий на прорастающие семена, отражающихся на многих свойствах растений, приводит П.А.Генкель (Генкель П.А. Физиология жаро- и засухоустойчивости растений. - М.: Наука, 1982). Он показал, что способность взрослых растений противостоять засухе и высоким температурам значительно повышается, если набухшие и слегка наклюнувшиеся семена подсушивать на воздухе или в сушилках до воздушно-сухого состояния. Таким образом, молодое, только начавшее активную жизнь растение, а по существу, пробудившийся зародыш, питающийся за счет запасов организма матери, переносит засуху ещё перед посевом и приспосабливается к ней настолько, что и тогда, когда оно живет за счет фотосинтеза и поступающих из почвы через корни веществ, сохраняет это очень сложное свойство.

Разница между первым (гетеротрофным) и вторым (автотрофным) способами питания весьма существенна, и сумма биохимических процессов, происходящих в этих случаях, не сходится по многим показателям - как по качественному "составу" реакций, так и их последовательности. Однако, несмотря на это, какой-то (пока ещё неясный) биохимический "настрой", появившийся при подсушивании семян, сохраняется и служит защитой от засухи для зеленого растения".

Экспериментальные данные, аналогичные вышеприведенным, позволили Т.Д.Лысенко предположить, что "*Видоизмененный тип развития является... первопричиной изменения наследственности*".

Теперь мы можем уточнить данное предположение, сказав, что наследственное вещество может быть адекватно изменено только в течение периода быстрого развития (стадии гомогенных фенокопий) соответствующей функциональной системы, ограниченной с одной стороны моментом консолидации, а с другой стороны - моментом перехода в стационарное состояние (моментом выделения главной фенокопии) /в случае животных, естественно/. Применительно к растениям само существование у какой-либо

функциональной системы множества изофункциональных фенокопий находится под большим вопросом. Ограничимся рассмотрением животных.

В случае приложения внешнего воздействия на до-консолидационной стадии развития возможно ожидать наблюдения изменений у потомства только в том случае, если порожденные этим воздействием изменения в функциональной системе просуществовали до момента консолидации. Это в принципе возможно, но довольно маловероятно, поскольку локальные механизмы канализации (стабилизации) раннего развития весьма эффективны и способны во многих случаях практически полностью компенсировать многие отклонения в развитии, вызванные разнообразными факторами (не только внешними).

С другой стороны, к моменту выделения главной фенокопии функциональной системы обычно все морфообразовательные процессы в рамках данной совокупности фенокопий уже закончены. Сателлитные фенокопии будут ещё обладать некоторой пластичностью, но после выделения главной фенокопии никакие дополнительные сателлитные фенокопии из клеток-предшественников образовываться как правило не будут (исключение составляют отдельные специальные случаи - например, гиппокамп и обонятельные луковицы у млекопитающих, где новые клеточные группы способны образовываться практически в течение всей жизни животного). То есть, обычно никакие новые связи и никакие новые клеточные группы после выделения главной фенокопии не формируются. И реактивация этих ранних онтогенетических процессов может быть достигнута на этом этапе онтогенеза только через сильное разрушение мозга - механическое или химическое повреждение данной функциональной системы. Отсутствие морфообразовательных процессов означает и отсутствие активности многих вспомогательных функциональных систем, использовавшихся в раннем онтогенезе. Отсутствие этих вспомогательных систем означает и невозможность адекватного реагирования на внешнее воздействие системы в целом. На любые наследственные изменения в этом случае будет наложен полный запрет. Этот запрет может быть снят на данной (3-й) стадии развития только в том случае, если соответствующие ранние морфообразовательные механизмы будут в значительной степени реактивированы, что само по себе представляет непростую задачу как для животного, так и для экспериментатора.

Единственной стадией, на которой внешние воздействия могут относительно легко оказывать влияние на наследственность (хотя и здесь существуют довольно высокие потенциальные барьеры), остается интервал

времени между консолидацией функциональной системы и выделением главной фенокопии. Только на этом этапе сосуществуют как обратная связь, с помощью которой организм может судить об эффективности данной функциональной системы при ещё недостигнутом ожидаемом результате, так и вспомогательные функциональные системы, обеспечивающие протекание морфообразовательных процессов. Совокупность упомянутых факторов делает стадию быстрого развития наиболее привлекательной в плане изучения наследования приобретенного.

Совокупность упомянутых факторов (в частности - наличие обратной связи) позволяет понять и сам факт существования стадии быстрого развития функциональной системы, понять причины высокой эффективности данной стадии развития. Обычное объяснение, заключающееся в том, что функциональная система консолидируется заранее, до рождения, только для того, чтобы в случае преждевременного рождения организм оказался жизнеспособен, не является удовлетворительным, поскольку отдельные функциональные системы консолидируются чуть ли не в середине эмбриогенеза, т.е. настолько ранее момента рождения, что эмбрион, родись он на этом сроке, погиб бы в любом случае. Причину следует искать в том, что консолидация фенокопий по-видимому позволяет подключать какие-то дополнительные механизмы организации онтогенеза, резко повышающие его эффективность.

И действительно, если мы рассмотрим типичную до-консолидационную стадию развития функциональной системы, то можно видеть, что нервные клетки, устанавливая контакты друг с другом, могут ориентироваться только на локальные сигналы - молекулы клеточной адгезии, спонтанную электрическую (импульсную) активность, свободно диффундирующие факторы. При этом контакты могут устанавливаться либо строго инструктивно (например, когда имеющиеся молекулы клеточной адгезии высоко специфичны для рассматриваемого клеточного контакта), либо количество контактов между отдельными структурами мозга или их частями должно быть значительно избыточно, причем множество контактов должно быть установлено и между теми компартментами, где эти связи в процессе дальнейшего онтогенеза будут разрушены в ранний пост-консолидационный период (крайне утрированная точка зрения в этом случае будет заключаться в том, что связи в раннем онтогенезе устанавливаются абсолютно между всеми структурами мозга, а потом, в процессе консолидации отдельных фенокопий функциональных систем, заведомо ненужные и нелепые связи элиминируются).

Мы нисколько не сомневаемся в том, что описанный выше процесс, правда, в менее гипертрофированном виде, принимает участие в раннем развитии нервной системы. Однако столь же очевидно, что он обладает значительными факторами расплаты - необходимо иметь избыточное количество клеток и избыточное количество связей, часть из которых в дальнейшем (в процессе более позднего эмбрионального развития) будет уничтожена, а оставшиеся будут перепрофилированы, что тоже не является бесплатным для организма процессом.

В настоящее время понятно, что организм к моменту рождения, или, точнее, к моменту начала использования поведенческих реакций, должен иметь большое разнообразие фенокопий многих функциональных систем. Последнее означает, что количество клеточных групп и связей в отдельных структурах мозга должно быть избыточным - только тогда новые фенокопии могут быть рекрутированы из предсуществующего разнообразия клеточных групп. Однако необходимость этой избыточности не означает, что в рамках данных клеточных популяций будут полезны абсолютно бессмысленные и нелепые связи - эти ошибочные связи должны быть элиминированы в течение пренатального периода, а не в процессе реального поведения животного. То есть так или иначе, отбор связей, клеток и клеточных групп в начальный период должен иметь место в случае пренатальной консолидации функциональной системы. Это означает, что количество упомянутых элементов к моменту начала консолидации должно быть избыточным. И если мы условно выберем из этого множества 3 нейрона A, B и C и 3 связи D, E, F, то может оказаться, что после этапа консолидации будет использован один нейрон A и одна связь D (из нашего условно выбранного количества из 6 элементов). Остальные будут либо уничтожены, либо перепрофилированы. Это типичный механизм подбора (или "отбора").

После момента консолидации становится возможным использование принципиально другого и гораздо более эффективного механизма - механизма корректируемого поиска. Он заключается в том, что рассматриваемый нейрон последовательно может занимать положения A_1, A_2 и A_3, и в каждом из этих положений будет осуществляться некоторая попытка функционирования, когда каждое из этих положений будет проверено реальным функционированием с использованием обратной связи. Аналогичная ситуация имеет место и для отдельного нейрита (дендрита, аксона или отдельной терминали последнего) - нейрит может последовательно устанавливать контакты с несколькими клетками-мишенями, и каждый такой контакт будет проверяться попыткой срабатывания целой функциональной системы. Данная

ситуация отличается от типичного до-консолидационного развития, где используются только локальные обратные связи. При использовании локальных связей функционирование клеток-мишеней слабо зависит от того, достиг ли их тот или иной конкретный нейрон, то есть частные характеристики нейрона, если он принадлежит к более-менее однородной клеточной популяции, не влияют на ответ клетки-мишени и на дальнейшие события. Никто из участников этого процесса на до-консолидационной стадии развития функциональной системы не может отличить хорошие контакты (связи) от посредственных, но минимально адекватных локальным требованиям.

В случае же пост-консолидационной стадии, в случае обсуждаемого "поиска", который мы назвали "корректируемым", "управляемым" или просто "последовательным", при образовании клеточного контакта происходят изменения во всех звеньях имеющейся обратной связи (осуществляется "сквозной проход информации" через систему), причем все эти изменения, в том числе и изменения в самой клетке-мишени, зависят от частных, частично стохастически приобретенных, свойств данного нейрона. Результатом этой пробы может быть либо отсоединение нейрона и очередная попытка установления нового чуть-чуть другого контакта, либо, если эта попытка с точки зрения данной фенокопии функциональной системы как целого оказалась относительно удачной, возможно дальнейшее сохранение этого контакта и последующая адаптация, подстраивающиеся под этот контакт изменения в других звеньях данной фенокопии.

Подавляющее большинство движений, совершаемых эмбрионом, из которых наиболее показательны, например, движения конечностей, нужны именно для нормального протекания развития через подстройку соответствующих фенокопий функциональных систем, когда, с одной стороны, элиминируются лишние, созданные в течение до-консолидационной стадии развития, связи между нейронами, а, с другой стороны, осуществляется процесс, протекающий через поиск отдельными, ещё не вошедшими в данную функциональную систему, нейронами своего места в ней, когда полезность каждого нового пробного соединения оценивается на весах эффективности целой функциональной системы. Каждый нейрон на данной стадии развития функциональной системы может осуществлять множество последовательных пробных соединений и выбирать лучшее из возможных в реальном времени, что многим эффективней ситуации, когда, например, вместо 10 рассматриваемых проб организму пришлось бы заранее заготовить 10 различных нейронов и после установления всех контактов осуществить отбор.

Известно, что отбор предварительно созданных фенокопий - очень сильный прием организации поведения у взрослого животного. Подобный же процесс может иметь место и в эмбриональном развитии. Однако в эмбриональном развитии может быть использован и более эффективный механизм, чем отбор из предсуществующего разнообразия. В течение стадии быстрого развития, то есть в интервале между консолидацией и выделением главной фенокопии, может быть осуществлен последовательный поиск - когда пробы и их проверка будут осуществляться в реальном времени, последовательно и многократно, с одним и тем же главным участником процесса (конкретным нейроном). Последовательный поиск не требует избыточного количества нейронов и последующей утилизации негодных, а потому гораздо эффективней любых алгоритмов отбора. Но для него нужна полная обратная связь.

Именно поэтому любая функциональная система стремится консолидироваться в онтогенезе как можно скорее - стремится как можно скорее достичь "стадии минимального обеспечения" (Анохин, 1968). Это делается для того, чтобы перейти от механизма отбора к механизму последовательного поиска, поскольку вовлечение новых компонентов в функциональную систему в онтогенезе через механизм последовательного поиска гораздо эффективнее. Максимально ранняя консолидация многих функциональных систем нужна организму не для создания некоторого "буфера безопасности", а для повышения эффективности механизма онтогенетического развития. Это повышение достигается в данном случае через снижение факторов расплаты - через практически полную ликвидацию "платы за отбор" клеток, клеточных групп и отдельных связей. Хотя потери времени в случае последовательного поиска могут быть даже несколько больше, чем в случае отбора. Но это может быть и не всегда так, поскольку ликвидация элементов в случае отбора также требует ненулевого времени. С другой стороны, обсуждаемые последовательные пробы могут быть отделены друг от друга небольшими интервалами времени, но они будут все-таки значительно больше, чем типичные интервалы, встречающиеся в поведении данного вида.

Ещё раз обращаем внимание на то, что использование механизмов отбора и поиска не означает, что отбираемые конфигурации или осуществляемые пробы являются исходно случайными и ненаправленными. Упомянутые конфигурации и пробы определяются и направляются локальными обратными связями и другими механизмами, обсуждавшимися в предыдущих разделах текста. В упомянутые процессы вовлечены молекулы клеточной адгезии,

эвокаторы (индукторы), электрическая активность (спонтанная и индуцированная) и многое-многое другое.

Применительно к механизму обсуждаемого поиска также может быть применен термин "отбор". Например, следуя за А.А.Богдановым, можно было бы сказать, что "Здесь подбору подвергается ряд комплексов-событий, следующих друг за другом во времени, тогда как в предыдущих примерах дело шло о комплексах-телах, существующих одновременно" (Богданов, 1989, кн.1, с.190). Однако нельзя согласиться с тем, что "Тектологической схемы это нисколько не меняет" (там же), поскольку несмотря на похожий положительный эффект - удачно подобранное состояние элементов, факторы расплаты за достижение этого состояния в двух названных случаях различны. В первом случае основным фактором расплаты является исходное количество изофункциональных элементов, во втором - время, потребное для нахождения искомого состояния. В зависимости от частных условий организму может оказаться более выгодным использовать тот или другой процесс или их определенную комбинацию. Поэтому для различения двух упомянутых ситуаций мы используем два различных термина - "подбор" и "поиск".

В 80-е годы довольно широко обсуждалась гипотеза парцелляции (parcellation) Эббессона (Ebbesson, 1984), согласно которой в мозге сначала образуется избыточное количество соединений между компартментами, а потом лишние элиминируются (причем самим Эббессоном этот процесс обсуждался не только применительно к онтогенезу, но также и применительно к прогрессивной эволюции нервной системы).

В 90-е годы стала известна дисплейсмент-гипотеза (displacement hypothethis) Дьякона (Deacon, 1990, 1995). Дьякон считал, что "...Суть в том, что многие аспекты структуры мозга определены системно. Части мозга и периферической нервной системы могут влиять на структурную и функциональную дифференциацию некоторым дистнатным путем. Более того, влияние, которое они имеют, существует в основном не благодаря молекулярным сигналам о генной экспрессии, но скорее благодаря сигнализации, которая непрямо передает информацию о свойствах популяции, таких как количество соединений, топографическая организация и уровни общей активности" (Deacon, 1995, p.37). По мнению Дьякона, отбор, предполагаемой теорией парцелляции Эббессона, является вторичным процессом. В дополнение к процессам парцелляции Дьякон развил идею о процессах аддитивного роста (additive growth processes), протекающих при участии дальнодействующих влияний.

С нашей точки зрения, обе вышеупомянутые теории - Эббессона и Дьякона, описывают реально существующие процессы в развитии нервной системы. При этом теория Эббессона соответствует обсуждавшимся выше механизмам отбора среди предварительно созданных конфигураций, что довольно очевидно, а теория Дьякона - механизмам последовательного поиска, когда по терминологии Богданова "подбору подвергается ряд комплексов-событий, следующих друг за другом во времени". Однако в настоящее время можно конкретно указать, где проходит граница между механизмами отбора (Эббессон) и поиска (Дьякон). Разделение областей эффективности этих процессов имеет место во времени: на до-консолидационной стадии развития функциональной системы (Анохин, 1949) могут быть использованы только механизмы развития через создание предсуществующего разнообразия, из которого после момента консолидации могут быть постепенно отобраны нужные конфигурации, в то время как механизмы последовательного поиска могут иметь место целиком после момента консолидации - в период быстрого развития функциональной системы. Период быстрого развития ограничен с одной стороны моментом консолидации, а с другой стороны - моментом выделения главной фенокопии.

Период быстрого развития иногда называют "стадией минимального обеспечения функциональной системы" (Анохин, 1949). Это верно лишь частично. Действительно, в начальный период этой стадии, когда функциональная система только что консолидировалась, данное состояние может быть названо "минимальным обеспечением". Однако далее, когда функциональная система быстрыми темпами приближается к периоду выделения главной фенокопии, ситуация скорее заслуживает эпитета "тотального обеспечения", а отнюдь не "минимального". Можно, конечно, отдавая дань традиции, остановиться на термине "стадия минимального обеспечения", однако при этом постоянно следует помнить, что эта стадия есть стадия наиболее эффективного развития функциональной системы, когда существенно увеличивается общее число её компонентов и наблюдается наибольший рост ожидаемой от зрелой функциональной системы эффективности (здесь в 1-м случае упомянута эффективность процесса онтогенетического развития функциональной системы, а во 2-м случае - эффективность функционирования зрелой системы, т.е. эффективность конечного состояния).

По правде говоря, применительно к онтогенезу нервной системы нам не известны какие-либо концепции, которые были бы строго несовместимы друг с другом. Взаимное противопоставление концепции обусловлено чаще и в большей мере личными амбициями авторов, чем реальными трудностями

совместного действия рассматриваемых механизмов. Наша собственная позиция сводится к тому, что любой механизм, позволяющий хоть сколько-нибудь поднять эффективность онтогенеза, будет использован. Наши собственные представления в значительной мере похожи на концепции Анохина, Эделмена, Эббессона и Дьякона (Анохин, 1968, 1975; Edelman, 1987, 1993; Ebbesson, 1980, 1984; Deacon, 1990, 1995), но мы сочли более предпочтительным анализ с точки зрения принципа эффективности по сравнению с возможным разбором общности и различий между упомянутыми теориями.

Пути повышения эффективности онтогенеза мозга

Несколько ранее мы пришли к выводу, что нейроэволюция протекает не столько через повышение морфологической сложности мозга, сколько через повышение эффективности его онтогенетического развития. Таким образом, нейроэволюция сводится к эволюции механизмов онтогенеза. Несмотря на обширные рассуждения, приведенные выше, до настоящего момента не было показано, каким именно образом и при посредстве какого механизма может происходить повышение эффективности нейроонтогенеза.

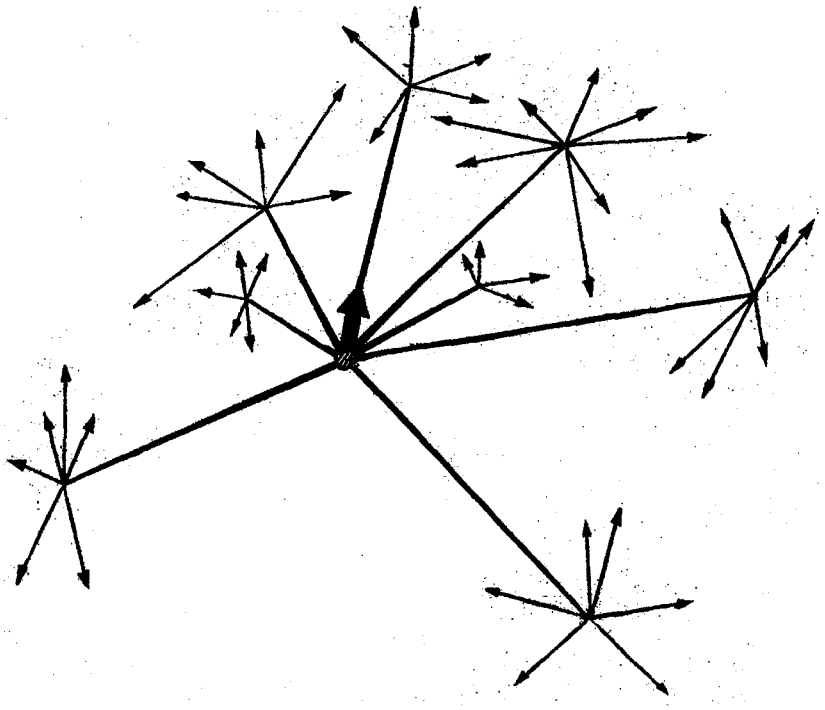
Как говорил А.А.Богданов, "механизм" - понятная организация, и только. "Механическая сторона жизни" - это просто все то, что в ней объяснено. Машина потому "не более как механизм", что её организация выполнена людьми и, значит, принципиально им известна (Богданов, 1989, кн.1, с.99).

Главная задача, решаемая в период нейроонтогенеза, - создание пространственной структуры, образование связей (дальних и ближних). Будем условно считать, для упрощения анализа, что конечная пространственная структура связей между отдельными нейронами и отделами мозга в течение эволюции остается неизменной и эволюционируют только механизмы, используемые для образования этой структуры. Данное предположение означает, помимо всего прочего, что в течение эволюции не меняется количество клеточных популяций, число клеток в каждой из них, и количество связей между упомянутыми элементами. Таким образом, согласно данному предположению, сделанному исключительно с методической целью, конечная структура мозга является в эволюционном смысле очень стабильной, и весь эволюционный процесс сводится к улучшению механизмов создания этой структуры.

Наиболее важными событиями в развитии нервной системы являются установления связей между отдельными нервными клетками и между отдельными структурами мозга, между отдельными популяциями нейронов (Lipp, 1979). Ясно, что онтогенетическое развитие мозга зависит не только от роста нервных связей, но также от многих других факторов, таких как клеточная пролиферация, клеточная гибель и формирование синапсов, но эти факторы будут опущены для упрощения (Lipp, 1979).

Представим себе популяцию нейронов, которой необходимо установить связь с некоторой относительно удаленной мишенью в пределах центральной нервной системы. Каждый нейрон этой клеточной популяции может выпускать и втягивать обратно нейриты, совершающие амебоидные движения. В этой ситуации возможны два способа достижения одной и той же цели (как говорил Батька Ангел, "Всегда есть два путя"). В первом случае нейроны устанавливают избыточное количество соединений с некоторым количеством мишеней, каждая из которых в какой-то мере напоминает искомую. Такое избыточное количество связей существует в течение определенного времени, в течение определенного периода онтогенеза, а затем избыточные и неверно установленные связи элиминируются. Во втором случае каждый нейрон пытается с помощью своих нейритов устанавливать связь последовательно с несколькими мишенями, похожими на искомую, и останавливается на той мишени, которая соответствует его требованиям наилучшим образом. Как было указано ранее, 1-й способ преимущественно соответствует до-консолидационной стадии развития функциональной системы, к которой относится рассматриваемая клеточная популяция, а 2-й способ преимущественно характерен для пост-консолидационной стадии развития соответствующей функциональной системы. Однако для нас сейчас важно, что в любом случае клеточная популяция должна обладать либо избыточным количеством нейронов (и/или имеющихся у них нейритов), либо каждый нейрон (и/или нейрит) должен последовательно совершать несколько попыток установления контакта, из которых увенчается успехом лишь единственная. В любом случае ситуацию можно изобразить в виде следующей картинки, изображающей некие "пробы", осуществляемые одновременно или последовательно.

Этот весьма примитивный рисунок способен проиллюстрировать несколько довольно важных идей. Во-первых, количество "проб" или "поползновений" безусловно относится к основным факторам расплаты за протекание обсуждаемого процесса - чем больше проб необходимо осуществить, тем больше должна быть исходная клеточная популяция (в 1-м случае) и



тем больше потребуется времени на достижение искомой мишени (во 2-м случае). Во-вторых, чем меньше расстояние между имеющейся популяцией нейронов и искомой мишенью, тем меньше необходимо проб для её достижения и тем меньше должна быть средняя длина каждой пробы - меньше, тем самым, будут факторы расплаты за достижение результата.

Однако в начале данного параграфа мы условились считать положение исходной клеточной популяции и искомой мишени в эволюционном масштабе времени неизменными, поскольку нас сейчас интересуют только те пути, через которые может быть повышена эффективность достижения фиксированного морфо-функционального результата.

Простейшее решение означенной проблемы заключается в том, что общий длинный путь достижения цели разбивается на несколько более коротких отрезков. "Аксонам нервных клеток приходится преодолевать достаточно больше расстояния, в несколько сантиметров и более, превышающие более чем в 1000 раз размер перикариона (тела нервной клетки). Это упрощается тем, что траектория аксона распадается на короткие сегменты, каждый из которых равен нескольким сантиметрам длины. В индивидуальных сегментах аксоны часто заканчиваются на специальных клетках, которые являются промежуточными мишенями для них. Таким образом, долговременная "навигация" облегчается наличием на пути следования отростка многочисленных промежуточных "пунктов". У насекомых некоторые промежуточ-

ные мишени образованы небольшими кластерами "проводящих клеток", удаление которых вызывает "потерю ориентации" аксонами, которые в норме с ними контактируют" (Корочкин и Михайлов, 2000, с.134). Данное решение является иллюстрацией того, что правильно сформулированная задача решается полуавтоматически. Остается только описать роль обратных связей в этом процессе (общих и локальных) и рассмотреть множественные и отчасти необычные следствия, проистекающие из приобретенных представлений.

Второе решение, совместимое с первым, несколько сложнее. При установлении нервных связей между двумя клеточными популяциями в данный процесс всегда вовлечено несколько нейронов. При этом один из них достигает мишени первым. Очевидно, что именно нейрон (точнее, его нейрит), уже достигший искомой мишени (конечной или промежуточной), является наилучшей промежуточной мишенью для остальных нейронов, ещё не достигших упомянутой промежуточной или конечной цели. В целом и при наличии нескольких промежуточных мишеней процесс выглядит следующим образом. После того как несколько нейритов выползли из исходной области, они обладают взаимно-отталкивающими свойствами - при случайной встрече двух нейритов они отталкиваются друг от друга как шарики от пинг-понга и никогда не слипаются вместе. Однако если один из них уже достиг первой промежуточной мишени, то его тело приобретает аттрактивные свойства по отношению к другим нейронам, ещё не достигшим этого результата. В этом случае какой-либо другой нейрит, случайно наткнувшись на тело более удачливого нейрита, моментально распознает его состояние и следует вдоль него до данной промежуточной мишени. В период всего этого следования (до достижения промежуточной мишени) упомянутые нейриты как бы обладают взаимно-аттрактивными свойствами (контактное притяжение). Однако ситуация вновь принципиально меняется при достижении вторым нейроном упомянутой промежуточной мишени. Обычно к этому моменту первый нейрон, который может быть назван "пионерским", как правило не успевает достичь следующей, в нашем случае второй по счету, промежуточной мишени. В этом случае следование за ним было бы большой ошибкой со стороны второго нейрона. Поэтому после достижения промежуточной мишени нейриты снова распадаются "веером" (контактное отталкивание). Это увеличивает вероятность достижения следующей мишени хотя бы одним из них. Затем, когда один из них достигнет второй промежуточной мишени, нейриты снова начинают постепенно собираться (схлопываться) в один пучок. Таким образом, можно сказать, что нейриты, находящи-

еся на одной и той же стадии поиска мишени, должны демонстрировать контактное отталкивание, а нейриты, находящиеся на двух последовательных стадиях, должны показывать контактное притяжение, причем очевидно, что нейрит, находящийся на более продвинутой стадии поиска, будет ~~будет~~ участвовать в этом процессе только через предъявление своих свойств, будучи в данной своей части относительно малоподвижным, в то время как второй нейрит как раз и будет совершать все пространственно активные движения и, будучи ведомым, быстро достигнет локальной мишени, следуя за ведущим (пионерским) нейритом.

Обратим теперь внимание на обратные связи, вовлеченные в упомянутые процессы.

Первоначально, когда новая связь (обычная, "нервная", ~~не-обратная~~) между нейронами только-только устанавливается в эволюции, достижение этого результата происходит чисто стохастически (случайно). То есть у одних животных в популяции связь устанавливается, а у других - нет, даже если эти животные имеют практически одинаковый генотип. При этом какая-либо обратная связь от достижения данного результата в течение раннего онтогенеза отсутствует у всех животных популяции. Этот первый эволюционный этап можно охарактеризовать как этап стохастического достижения, стохастического установления связи между обсуждаемыми клеточными популяциями.

Второй этап в эволюции механизма установления данной связи начинается тогда, когда впервые появляется обратная связь от достижения искомой мишени. Эта обратная связь является чисто макроскопической и способна сигнализировать только о факте достижения цели, но отнюдь не о степени приближения к последней. На этом эволюционном этапе обсуждаемая связь между нейронами формируется у большинства животных (обратная связь заставляет достичь результата, и если цель не достигнута, то попытки её достижения продолжаются). При этом растущий нейрит подвержен многим мешающим влияниям со стороны локального окружения, которые никак не согласованы с его актуальной целью. Можно сказать, что этот эволюционный этап является этапом рассогласования с локальным окружением, когда лишь макроскопическая обратная связь заставляет достичь требуемого результата.

Третий этап в эволюции процесса формирования обсуждаемой связи между клеточными популяциями, который и представляет для нас наибольший интерес, начинается тогда, когда оказывается существующим первый промежуточный опорный пункт, являющийся приблизительно равноудаленным

от исходной позиции и искомой мишени. Основным признаком промежуточного опорного пункта является наличие четкого сигнала обратной связи, возникающего в момент его достижения. После восприятия нейритом этого сигнала обратной связи данный опорный пункт становится плацдармом для дальнейшего продвижения к конечной цели. Возникновение даже одного промежуточного опорного пункта позволяет резко сократить количество избыточных нейронов, необходимых для достижения мишени, или количество попыток, совершаемых одним и тем же нейроном с той же целью. Дальнейшее эволюционное развитие протекает в направлении увеличения числа промежуточных опорных пунктов - возникает как бы цепочка из промежуточных этапных результатов, достижение каждого из которых сопряжено с возникновением сигнала обратной связи. Причем упомянутый сигнал обратной связи воспринимается не только нейроном, достигшим данного этапного результата, но и остальными нейронами данной клеточной популяции, ещё не достигшими этой цели (они либо прекращают свои попытки /если сигнал достаточно силен/, либо продолжают поиски с учетом полученного сигнала).

Происходит как бы канализация (Waddington, 1942, 1953) онтогенетического развития данной конкретной связи между клеточными популяциями - появляющиеся локальные обратные связи сами ведут к достижению цели. Можно сказать, что этот этап эволюции данной нервной связи является этапом согласования с локальным окружением, когда локальное окружение уже перестает быть враждебным по отношению к данному процессу. Данные эволюционные изменения ведут к ситуации, когда каждый нейрит, принадлежащий к рассматриваемой популяции нейронов, будет прямо двигаться к искомой мишени, не показывая видимых колебаний и флуктуаций. Не исключено, что в определенный момент эволюции клетка или нейрит будет иметь протяженность, достаточную для одновременного восприятия 2-х или более последовательных опорных промежуточных пунктов - тогда движение клетки или нейрита будет демонстрировать исключительную целеустремленность, исключающую любые предположения о каких-либо "пробах" (на самом деле некоторое подобие проб будет иметь место, но все они будут локализованы уже внутри рассматриваемой клетки).

В целом рассматриваемое эволюционное преобразование может быть охарактеризовано как переход с макро-уровня на микро-уровень: макроскопические пробы и избыточное количество нейронов заменяется на усложнение молекулярных механизмов. Молекулярные механизмы, служащие для направления движения нейритов, усложняются, но это усложнение с избыт-

ком компенсируется выгодой, полученной от сокращения числа клеток в данной клеточной популяции и от уменьшения потерь времени на пробные "поползновения", число и среднее расстояние которых существенно сокращаются. Не менее важно, что описанный механизм позволяет понять причины кажущейся редукции в эволюционном смысле макроскопических обратных связей, задействованных в установлении той или иной конкретной нервной связи в мозге в течение раннего эмбрионального развития. С течением эволюции происходит постепенное увеличение числа локальных обратных связей, и роль макроскопических ("длинных") обратных связей, идущих только от конечного результата, относительно снижается. Таким образом, не будет большим преувеличением сказать, что функционирование самих обратных связей постепенно переходит с макро-уровня на микро-уровень (число локальных обратных связей увеличивается, а роль и значение длинных обратных связей относительно снижается).

Совершенно очевидно, что обсуждаемое усовершенствование механизма отногенеза позволяет освободить ранее задействованные ресурсы для построения в будущем мозга, более сложного и в морфологическом отношении (если в этом возникнет потребность). При сохранении же морфологической организации мозга неизменной этот механизм позволяет сократить время, потребное для образования данных связей, и сократить число клеток, принимающих участие в этом процессе, а также сократить число элиминируемых связей.

Таким образом, после того как в процессе эволюции в мозге начала выделяться новая клеточная популяция - популяция нейронов с эволюционно новыми связями, имеют место 3 последовательные стадии: 1) случайное достижение результата (конечного состояния); 2) достижение с дальнодействующей обратной связью; 3) достижение с промежуточными локальными обратными связями. Каждая из этих стадий может охватывать период времени, соответствующий многим последовательным поколениям.

Ранее было установлено, что увеличение давления среды, где под увеличением давления понимается физиологически отрицательное воздействие, приводит в ряду поколений к упрощению морфо-функциональной организации центральной нервной системы - преимущества получают особи, имеющие наиболее примитивный, но наиболее быстро формирующийся мозг. Данный факт является следствием того, что наиболее критичным этапом является этап раннего онтогенеза - период от зачатия до окончания молочного питания. Если речь идет о естественном отборе, то это именно тот период, где естественный отбор является наибольшим.

Заключение об упрощении морфо-функциональной организации мозга вследствие усиления давления среды (ухудшения условий жизни) не зависит от того, каким именно способом осуществляется эволюция - через естественный отбор, через постмейотический отбор (зачатковый подбор в смысле Вейсмана), через наследование благоприобретенных признаков или же через наследование их отдельных компонентов. В любом случае следствием ухудшения условий жизни будет упрощение морфо-функциональной организации.

Однако теоретически, при усилении давления среды преимущества могут получать не только особи, имеющие упрощенную морфо-функциональную организацию мозга, упрощенное конечное состояние, но и особи, имеющие более эффективные механизмы онтогенетического развития мозга. Естественно, первые особи (с примитивной организацией) составляют подавляющее большинство в период увеличения давления среды, в то время как особи с улучшенными механизмами онтогенеза весьма малочисленны (приобрести упрощенные конечные состояния гораздо проще, чем усовершенствованные механизмы нейроонтогенеза). Однако если легкие и тяжелые периоды жизни популяции чередуются (2-3 поколения - плохие условия жизни, следующие 2-3 поколения - хорошие), то в тяжелый период получают распространение животные с примитивной морфологией мозга и эффективным нейроонтогенезом, а в следующий легкий период на основе эффективного нейроонтогенеза может быть создана более сложная нейроморфология, причем более сложная даже по сравнению с той ситуацией, которая была до всех обсуждаемых воздействий и изменений.

Данный процесс может быть обеспечен и механизмом естественного отбора, если допустить, во-первых, что положительные и отрицательные воздействия охватывают периоды в несколько десятков или сотен поколений и, во-вторых, что отбор происходит не среди взрослых животных, а среди их потомства в ранний период постнатальной жизни (период молочного питания) и, быть может, жизни пренатальной (последнее пока опустим).

Однако в действительности, разумеется, эволюция раннего онтогенеза (по крайней мере нейроонтогенеза), протекает под влиянием внутреннего стремления к совершенству (к большей эффективности), а не в ответ на изменения условий внешней среды (и, естественно, не через отбор в смысле Дарвина). Внутреннее стремление к совершенству может порождать изменения в соматических частях организма, в том числе в нервной и иммунной системах, которые могут быть названы, по крайней мере с линг-

вистической точки зрения, "благоприобретенными признаками". Данные благоприобретенные признаки могут затем найти своё отражение и в половых клетках особи через наследование, например, отдельных своих компонентов, что широко обсуждалось нами ранее применительно к случаю, когда изменения в соматических частях организма были порождены резким изменением условий внешней среды.

Интересно, что в ранний период постнатальной жизни эффективность онтогенеза в эволюционном смысле повышать проще, чем эффективность будущих конечных состояний. Иными словами, эффективность онтогенеза в этот период более доступна для улучшений, чем эффективность будущей морфо-функциональной организации у взрослых животных.

Данный вывод с первого взгляда может показаться парадоксальным, однако кажущаяся парадоксальность является следствием того, что человеку свойственно считать, что конечный результат процесса оценивать всегда проще, чем его течение. Данное предубеждение основано на естественной человеческой производственной практике - практике создания полезного объекта путем фабрикации - через соединение ранее разрозненных элементов (именно так собирается любая машина - от топора до компьютера включительно). Однако природа, как было отмечено ещё Анри Бергсоном, действует не через интеграцию разрозненных элементов, а через разделение слитных форм на формы более расчлененные. И потому эффективность каждого этапа этого процесса может быть оценена в реальном времени, а не только по достижении конечного результата.

Человек, изготовивший две детали машины, может лишь с известным трудом оценить (спрогнозировать), подойдут ли они друг к другу или нет, не прибегая к конкретной попытке их соединения. Между тем в живой природе если такие ситуации и возникают, то возникают безусловно более редко и типичными не являются. Причем данное утверждение справедливо применительно к онтогенезу нервной системы даже в большей степени, чем в отношении развития чисто соматических частей организма (Deacon, 1995).

Выше было показано, что разделение траектории движения нейрита (от начального положения до конечного) хотя бы одним промежуточным пунктом, ощущаемым нейритом как локальный результат на пути к достижению конечного состояния, позволяет значительно увеличить скорость достижения этого конечного состояния. Однако в действительности экономия времени, возникающая в результате появления промежуточного опорного пункта, не сводится к ускорению достижения только данного конечного

состояния. При попытках достижения любого морфо-функционального результата исходно гомогенная популяция клеток или их нейритов А разделяется на две субпопуляции - А и А', где А' - клетки или нейриты, достигшие упомянутого конечного результата, а оставшиеся клетки или нейриты А данного результата не достигают (никогда). Поскольку приход обратной связи о достижении результата клетками А' переориентирует оставшиеся клетки А на достижение совсем другого, но также генетически запрограммированного результата.

Если же между исходным состоянием и конечным результатом имеется промежуточный пункт, достижение которого порождает свою обратную связь, то сигнала этой обратной связи может быть достаточно, чтобы оставшиеся клетки А, не достигшие данного промежуточного пункта, прямо в этот момент, в момент получения обратной связи о достижении остальными клетками популяции А промежуточного результата, начали переориентировку на достижение "совсем другого, но также генетически запрограммированного результата". В итоге данная переориентировка оставшихся клеток начинается ранее, как минимум в 2 раза, по сравнению с ситуацией, когда промежуточный опорный пункт отсутствует.

Кроме того, промежуточный опорный пункт может сразу же, или же в перспективе, стать пунктом ветвления нервных связей (пунктом выделения новой клеточной популяции). Поскольку в окрестности опорного пункта, так же как и в области пункта исходного, будут оставаться нервные клетки и/или их нейриты, являющиеся лишними после достижения конечного искомого состояния. В случае с опорным пунктом это будут нейриты, которые произрастают из исходной области, но не достигают конечного состояния из-за того, что это состояние уже достигнуто некоторыми из их соседей. Такие нейриты могут либо дегенерировать, либо найти себе какие-то новые, необычные мишени, либо просто в фоновом режиме, неторопясь, они могут достигать конечного состояния для увеличения надежности соединения между обсуждаемыми клеточными популяциями, хотя последняя (третья) возможность относительно маловероятна из-за того, что последующее дополнение уже сложившихся отношений новыми связями может внести ненужный хаос в их функционирование. Вторая возможность - возможность нахождения новых мишеней, является с точки зрения морфологической эволюции наиболее интересной. Поскольку именно таким образом увеличение эффективности онтогенеза мозга непосредственно открывает дополнительные возможности и для нейроморфологической эволюции.

Рассмотрим более конкретно механизмы функционирования и локализа-

цию обратных связей. Выше внимание было заострено на ситуации, когда тела клеток являются неподвижными, а все движения совершаются лишь их нейритами. В этом случае обратная связь может быть инициирована контактом нейрита с соответствующей поверхностью, например, с поверхностью, снабженной соответствующими молекулами клеточной адгезии. Сигнал обратной связи в этом случае по всей видимости будет распространяться внутри нейрита и достигнет сомы клетки. Достигнув сомы, сигнал вызовет изменение в состоянии клетки, которое будет задетектировано её соседями (эта клетка может выделить в межклеточную среду соответствующее вещество или воспользоваться каким-либо другим известным путем межклеточной сигнализации. В любом случае клетки-соседи получат информацию о том, что эта клетка достигла искомого состояния.

Второй случай, который не был столь подробно рассмотрен выше, заключается в миграции клеток-предшественников из одной области мозга в другую, когда мигрируют сами тела клеток. В этой ситуации событием, порождающим сигнал обратной связи, также будет момент контакта этих клеток с некоторой специфической поверхностью - преимущественно в поверхностью других клеток, обладающих искомыми свойствами. При этом сигнал обратной связи может в принципе достигать остальных клеток, ещё не достигших искомых клеток-мишеней, либо через диффузию некоторого вещества в межклеточном пространстве, либо через тела и окончания тех клеток, с которыми возник контакт как у клеток, уже достигших искомого состояния, так и у клеток, всё ещё пытающихся его достичь. В последнем случае сигнал может распространяться весьма быстро. Однако не исключено, что необходимых клеток, способных осуществлять передаточную функцию, во многих важных случаях, особенно на ранних стадиях онтогенеза, может вообще просто не оказаться.

Ранее мы рассматривали процесс выделения новой клеточной популяции в эволюции, как имеющий некоторую самостоятельную ценность. Мы рассматривали появившуюся в эволюции новую клеточную популяцию в мозге с точки зрения её положительных свойств, положительного эффекта, приносимого ею организму. Как будто целью выделения этой клеточной популяции было именно создание её вышеупомянутых положительных качеств.

Однако в настоящее время следует признать эту точку зрения если и не абсолютно ошибочной, то по крайней мере весьма ограниченной в своей применимости. В действительности, в процессе эволюции каждая новая клеточная популяция в подавляющем большинстве случаев появляется в мозге как побочный продукт процесса повышения эффективности механизмов

онтогенетического развития мозга.

В частности, в момент, когда появляется новый промежуточный опорный пункт, одновременно с ним появляется популяция клеток, которая, с одной стороны, достигает этого промежуточного опорного пункта, а, с другой стороны, не достигает конечного искомого состояния, поскольку необходимость в этом отпадает как только конечное состояние уже оказалось достигнутым достаточным количеством клеток. Именно эти клетки и получают возможность образовать эволюционно новые связи.

Таким образом, выделение новой клеточной популяции в мозге часто отождествляется с выделением нового опорного пункта на пути следования (формирования) эволюционно старых межклеточных соединений. Данный факт ещё раз подчеркивает важность внутренних факторов в эволюционном развитии мозга, точнее, в его прогрессивной эволюции.

В течение филогенетического развития процесс формирования нового опорного пункта и, соответственно, процесс выделения новой клеточной популяции, инициируется повышением требований к скорости образования эволюционно старых межклеточных связей в онтогенезе. Первым шагом на пути увеличения скорости их формирования становится значительное увеличение численности клеток, исходно вовлекаемых в этот процесс. Однако в конце этого процесса количество клеток, иннервирующих рассматриваемую мишень, остается в эволюционном смысле неизменным. Если ранее исходно немногие клетки (их нейриты) двигались к мишени разнообразными путями, по разнообразным траекториям, многие из которых были очень далеки от оптимальной, но в конце-концов большинство все-таки достигало искомой мишени, то теперь значительно большее число клеток начинает поиски мишени и теперь мишень достигают только те клетки, которые случайно оказались двигающимися по траекториям, близким к оптимальной, в то время как оставшиеся довольствуются получением посланного им сигнала "отбой". Как только достаточное количество клеток достигло мишени, эти клетки формируют сигнал обратной связи, воспринимаемый клетками-неудачниками, и последние прекращают поиски рассматриваемой мишени и переключаются на выполнение другой программы и быть может частично даже дегенерируют.

Клетки, достигшие цели, характеризуются двумя свойствами: 1) они все прошли примерно по одной и той же траектории и испытали примерно одни и те же воздействия со стороны клеток, мимо которых они (их нейриты) проплывали; 2) они все достигли положительного результата - установили контакты с клетками-мишенями.

Если допустить, что на пути у всех этих клеток встретилось одно наиболее значительное событие (если клетки распространялись в абсолютно однородной среде, то все дальнейшие рассуждения теряют смысл), хоть как-то повлиявшее на какой-либо из их внутренних процессов, то между этими клетками становится возможной кооперация, заключающаяся во взаимном синергетическом влиянии клеток, и выражающаяся в соответствующем усилении воздействия обсуждаемого фактора (события) на процессы, протекаемые внутри каждой из них. Подобно тому как одинаковые часы с маятниками, висящие на одной и той же стене, через некоторое время начинают идти в такт. Однако в рассматриваемом случае взаимное влияние будет скорее всего осуществляться через локальное повышение концентраций некоторых веществ во внеклеточной среде, окружающей клетки, или же через экспозицию определенных молекул на их внешних поверхностях.

Однако сама по себе описанная кооперация недостаточна для инициации каких-либо процессов, поскольку и среди многих других клеток, не достигших искомой цели, также можно по крайней мере условно выделить подпопуляцию, члены которой проходили примерно по одной и той же траектории. Кооперация, порожденная одинаковостью предшествовавшей историей, может вызвать интересующие нас глубокие изменения только в том случае, если она была для каждой кооперирующейся клетки дополнена достижением положительного результата, была сопряжена с нахождением искомой мишени. Достижение цели является как бы санкционирующим событием, разрешающим осуществление далее обсуждаемых преобразований.

Итак, в силу кооперации все эти клетки испытали в определенный период своего движения сильное физиологическое воздействие, например, провзаимодействовали с рецепторами или молекулами клеточной адгезии некоторой группы клеток, лежащей у них на пути. Данное физиологическое воздействие сформировало адаптивные изменения внутри каждой из них, например, несколько сдвинуло уровни экспрессии определенных генов. Среди этих генов имелся по крайней мере один наименее податливый, чья стабильность ограничивала уровень адаптации. Достижение цели, сопряженное с соответствующими внутриклеточными событиями, можно даже сказать, с "положительными эмоциями" на уровне клетки, что изменение экспрессии этого гена претерпевает более глубокую фиксацию. Например, если ранее изменение его экспрессии достигалось за счет увеличения внутриклеточной концентрации некоторого транскрипционного фактора, то теперь этот же результат может быть получен за счет усиления функциональной связи между сайтом связывания этого транскрипционного фактора

и промотором (например, если между ними ранее находился какой-то инсулятор, то он может быть ликвидирован/инактивирован). Данный процесс по своей схеме напоминает формирование классического условного рефлекса, когда ранее индифферентное событие (встреча со случайно попавшимися на пути клетками) сочетается с безусловным сигналом (достижением искомого результата - искомой популяции клеток).

Данное сочетание, если оно имеет достаточно высокую значимость, может вызвать процесс наследования приобретенного, называемый "сомато-параллельной индукцией". Этот процесс подробно описан в одном из последующих разделов, а здесь мы ограничимся комментарием, что изменения в функциональной системе, в данном случае на уровне отдельной популяции клеток мозга, через изменения концентраций гормонов и гормоноподобных веществ и/или при посредстве компонентов, переносимых внутри Т-лимфоцитов, сопрягаются с подобной функциональной системой, существующей в рамках каждой половой клетки. Обращаем внимание, что все обсуждаемые события происходят либо у эмбриона, либо у новорожденного или очень молодого животного, в период формирования обсуждаемых связей в мозге. Функциональная система, локализованная в половых клетках этого эмбриона или очень молодого животного, будет испытывать нагрузки и изменения, качественно подобные тем, которые имеют место в соответствующей популяции нейронов. Результатом этого будет модификация в половых клетках обсуждаемого эмбриона регуляторной области именно того гена, который ограничивал глубину адаптации.

Во втором поколении, т.е. у непосредственных потомков, полученных от обсуждаемого выше животного, измененный регуляторный участок рассматриваемого гена вызовет на той же стадии развития ситуацию, когда встреча с промежуточной группой клеток станет желанной, поскольку позволит снизить рассогласование, вызванное наличием унаследованного измененного регуляторного участка. То есть наипростейший путь вторичной адаптации, который открывается перед этими клетками, заключается в нахождении (установлении) контакта именно с теми клетками, которые и вызвали изменение экспрессии соответствующего гена у родителя. В данном случае можно сказать, что если у родителя как бы подбирается "ключ к замку", то у потомка, наоборот, "к ключу подбирается замок". И все это происходит в обоих случаях на очень ранних стадиях онтогенеза. В результате у потомка, во-первых, исходное количество клеток, вовлекаемых в процесс, может быть несколько уменьшено без ущерба для дела, и, во-вторых, эти клетки будут как бы параллельно искать как конечную ми-

шень, так и мишень промежуточную, являющуюся вехой на пути к конечной цели. Многие из этих клеток, естественно, сначала найдут промежуточную мишень и уже потом, не теряя контакта с мишенью промежуточной, достигнут конечной мишени. В рамках этого второго поколения какая-либо обратная связь, индуцированная достижением промежуточной мишени и выходящая за пределы тех клеток, которые её достигли, как правило ещё отсутствует.

И только в последующих поколениях, начиная согласно нашему отсчету с 3-го, будет постепенно складываться ситуация, когда изменения состояний клеток, достигших промежуточной мишени, будут являться настолько сильными "клеточными положительными эмоциями", что станут сравнимы с "клеточными положительными эмоциями", индуцируемыми достижением конечного состояния. Это изменение состояния может сопряжено с экскрецией веществ, воспринимаемых другими клетками этой же клеточной популяции, ещё не достигшими никакой из двух обсуждаемых мишеней, т.е. не достигшими ни промежуточной мишени, ни, естественно, мишени конечной. Совместное расположение тел клеток, осуществляющих поиск, является фактором, облегчающим действие указанных веществ обратной связи и снижающим требования к специфичности этих веществ (то есть сигналом о достижении промежуточной мишени и сигналом о достижении конечной мишени может служить одно и то же вещество, выделяемое удачливыми (успешливыми) клетками в различные, расставленные друг от друга, моменты времени). Таким образом один первоначальный оборот цикла будет превращен в два последовательных оборота.

К сожалению, данный пространственный фактор (скученность и неизменность положения тел клеток) не может быть использован в случае миграции предшественников нервных клеток, и его полезность ограничена только ситуацией, когда тела клеток покоятся и локализованы на небольшом пространстве (в небольшом объеме), а все обсуждаемые движения суть перемещения нейритов - поиски нейритами своих мишеней. Однако в случае миграции предшественников скученность клеток также имеет место, но в окрестности искомой мишени, что также позволяет эффективно использовать описанный механизм формирования клеточного "условного рефлекса" и в этом случае, но, тем не менее, возникновение и функционирование обратной связи в случае миграции существенно затруднено.

Так или иначе, выделение дополнительного оборота цикла перед основным приводит к тому, что появляется небольшая популяция клеток, которая не достигает конечной цели, но достигает промежуточного резуль-

тата. Эта популяция не может далее следовать по пути развития, по которому идут клетки, не достигшие ни конечного, ни промежуточного результатов. У них нет предсуществовавшей альтернативной программы, и потому они могут служить резервом (ресурсом) для формирования эволюционно новых связей между исходным компартментом мозга, где находятся тела этих клеток, и каким-то другим его отделом.

Нарисованная картина эволюции механизмов нейроонтогенеза является в действительности предельно идеализированной, игнорирующей множество осложняющих факторов. Три условно выделенных поколения в действительности будут соответствовать периодам, каждый из которых занимает от нескольких десятков до нескольких сотен поколений, и, более того, описанный эволюционный процесс может остановиться и зависнуть на одной из стадий, когда принесенные им плоды уже окажутся удовлетворительными. На такой стадии он может находиться неопределенно долго, поскольку каждый шаг из приведенной последовательности связан на самом деле с преодолением довольно высокого потенциального барьера. Такие барьеры вызваны хотя бы тем, что, например, первоначальное увеличение исходного количества клеток связано с повышенными метаболическими затратами и отъемом пространства от других клеточных популяций; изменение регуляторного участка какого-либо гена, активного в развитии нервной системы, приводит, как правило, к множественным "параллельным развитийным эффектам" и "эффектам вторичной адаптации", которые детально описаны в других разделах настоящего текста, и так далее. Каждый шаг на этом пути может быть осуществлен только в том случае, если он является жестко необходимым. Очевидно также, что эволюция механизмов нейроонтогенеза гораздо сложнее эволюции частных адаптаций, и потому протекает относительно медленно, но является одновременно и наиболее важной, поскольку повышает общие (универсальные) адаптивные способности организма. Такие общие повышения эффективности процессов развития или функционирования организма вслед за А.Н.Северцовым принято называть ароморфозами, в противоположность частным приспособлениям - идиоадаптациям (Северцов, 1949, с.251).

Эволюция врожденных форм поведения

Процесс эволюционного перехода приобретенного поведения во врожденное определяется 3-мя обсуждавшимися выше факторами (закономерностями):

1. эффективностью конечных состояний (биогенетический закон);
2. эффективностью процесса онтогенеза (закон предварения признаков);
3. структурой ДНК (т.е. составом регуляторных сайтов у конкретных генов).

Первый фактор является самым важным, второй - менее важным, а 3-й имеет относительно наименьшую важность применительно к процессу перехода приобретенных форм поведения во врожденные.

Рассмотрим влияние 3-х факторов на одном гипотетическом примере. Предположим для начала, что некоторая функциональная система целиком формируется в постнатальном онтогенезе под влиянием внешних факторов, т.е. её консолидация и выделение главной фенокопии происходит после рождения. Следующим шагом будет переход наиболее долгоприобретаемого компонента данной системы во врожденные, т.е. данный компонент у очередного последовательного поколения будет закладываться заранее, до момента рождения, в то время как период консолидации и период выделения главной фенокопии будут иметь место как прежде - после рождения. Далее такому переходу будет подвергнут очередной компонент, и, - последовательно, ещё несколько компонентов, причем каждый раз во врожденное состояние будет переходить наиболее долгоприобретаемый компонент из оставшихся. В определенный момент количество перешедших во врожденное состояние компонентов сделает возможным консолидацию функциональной системы до момента рождения - то есть до момента рождения будет формироваться обратная связь, способная нести информацию о результате, достижимом в будущем. При этом, как и прежде, процесс выделения главной фенокопии будет происходить многим позже момента рождения. После того, как момент консолидации стал приходиться на пренатальный период, изменяется характер перехода остальных приобретаемых компонентов во врожденное состояние: если раньше порядок закладки компонентов в онтогенезе соответствовал порядку их перехода в филогенезе из приобретаемого состояния во врожденное, то после перемещения этапа консолидации на пренатальную стадию развития порядок вступления компонентов в функциональную систему в онтогенезе стал соответствовать порядку появления во врожденном состоянии данных компонентов в филогенезе. Разница между

этими двумя типами перехода из приобретаемого состояния во врожденное весьма существенна для компонентов, формирующихся долго, то есть имеющих большой интервал времени между закладкой и вступлением в функциональную систему. При этом, как и прежде, этап выделения главной фенокопии будет приходиться на постнатальный период. Мы рассмотрели процесс перехода поведения из приобретаемого во врожденное с точки зрения эффективности конечных стадий - с точки зрения биогенетического закона.

Посмотрим, какие изменения внесет в эту картину учет эффективности процесса онтогенетического развития - закон предварения признаков. Предположим, что один из компонентов, который приобретается довольно долго и стремится перейти из приобретаемого состояния во врожденное, не может иметь закладку в окрестности периода рождения и не может иметь эту закладку последовательно отодвигаемой на все более и более ранние сроки пренатального развития, в то время как эта закладка может осуществиться только одновременно с некоторой конкретной другой закладкой на одном из этапов пренатального онтогенеза - только на этом этапе одна из клеточных популяций может быть разделена на две субпопуляции, в то время как в дальнейшем такое разделение в силу дальнейшей дифференцировки будет невозможным. В данном случае новый компонент (его зачаток) будет сначала сразу, но на очень короткий период, появляться именно на той стадии, на которой его появление возможно, а потом поглощаться - входить в число клеток прежней клеточной популяции. Это событие будет повторяться в течение нескольких поколений, причем от одного поколения к другому длительность существования этого зачатка у эмбриона и/или у очень молодого животного будет увеличиваться. При этом, естественно, данный зачаток не может выполнять никакой полезной функции для взрослого организма - к моменту рождения или взросления он полностью исчезает, хотя следы его пребывания на ранних стадиях онтогенеза могут сказываться через небольшие изменения других частей организма, наблюдаемые на более поздних стадиях. Однако через несколько поколений длительность существования этого компонента у эмбриона и/или у очень молодого животного увеличится настолько, что достигнет этапа консолидации данной функциональной системы, который может приходиться как на пренатальный период, если речь идет об одном из компонентов, добавляющихся к уже врожденной функциональной системе, так и на постнатальный период, если речь идет о компоненте, образующем функциональную систему, которая консолидируется после рождения при некотором вли-

янии внешних факторов. В последнем случае, строго говоря, речь идет не о достижении новым компонентом периода консолидации функциональной системы, а о достижении этим уже врожденным компонентом периода закладки функционально похожего приобретаемого компонента, формирующегося под действием внешнего фактора. Когда данный врожденный компонент просуществовал в течение эмбриогенеза и последующего развития до момента консолидации рассматриваемой функциональной системы и включился в состав последней - можно говорить о том, что данный компонент перешел из приобретаемого состояния во врожденное.

Именно таким образом закон предварения признаков, обусловленный стремлением к увеличению эффективности процесса онтогенетического развития, осуществляет переход компонентов функциональной системы из приобретаемого состояния во врожденное.

Следует обратить особое внимание, что конкретный компонент функциональной системы может переходить из приобретаемого во врожденное состояние либо в соответствии с законом предварения признаков, либо в соответствии с биогенетическим законом, - при этом никакой "промежуточный" вариант невозможен, так как такой промежуточный вариант объединил бы в себе все недостатки как того, так и другого - неудобную закладку с точки зрения онтогенеза и отсутствие положительного влияния на конечный результат в течение довольно длительного периода филогенетического развития. Оба фактора делают существование такого промежуточного варианта невероятным, хотя среди компонентов одной и той же функциональной системы могут быть как компоненты, перешедшие во врожденное состояние в соответствии с законом предварения признаков, так и компоненты, перешедшие во врожденное состояние в соответствии с биогенетическим законом. Судьба каждого конкретного компонента зависит от того, какой из законов будет иметь в данном случае более сильное влияние. Действие этих законов по факту противоречиво - ориентировано на несовместимые направления, однако это только одно из противоречий, направляющих эволюцию живой природы.

Другое важное противоречие имеется между имеющимися наборами регуляторных участков у конкретных генов и требуемыми изменениями сроков и/или уровней экспрессии этих генов со стороны биогенетического закона или закона предварения признаков. Вернемся к рассмотрению обсуждаемого примера. Предположим, что для изменения периода закладки одного из компонентов функциональной системы, происходящего в соответствии с биогенетически законом, либо в соответствии с законом предварения приз-

наков, требуется сдвиг начала периода экспрессии одного из генов в сторону более раннего времени. Этот ген имеет, как и все остальные, несколько активно действующих регуляторных участков и большое количество регуляторных участков со слабым влиянием на экспрессию данного гена во все периоды онтогенеза животного. Такая ситуация поддерживается с помощью модуляторных сайтов - то есть тех сайтов, которые сами не оказывают непосредственного активирующего или репрессирующего действия, но влияют на такое действие, проявляемое со стороны регуляторных сайтов. Если среди регуляторных сайтов, бывших ранее пассивными, имеется хотя бы один сайт, путем увеличения влияния которого на промотор можно достичь требуемой более ранней экспрессии, то ограничений со стороны "структуры ДНК" не возникает и эволюционное изменение может произойти довольно быстро. Аналогичный эффект иногда может быть достигнут и через уменьшения влияния на промотор одного из репрессирующих сайтов. Однако если среди регуляторных сайтов рассматриваемого гена сайт с требуемыми свойствами вообще отсутствует, то его отсутствие крайне затруднит данное эволюционное преобразование. В этом случае возможны два направления дальнейшего развития событий. В первом случае организм (точнее говоря, уже вид) будет как бы в течение нескольких поколений выжидать, пока требуемый регуляторный сайт будет перенесен на данный ген посредством незаконной квазигомологичной рекомбинации и/или генной конверсии. Возможно теоретически также занесение регуляторного участка на этот ген посредством незаконной негомологичной рекомбинации - но это ещё более маловероятный процесс. Незаконная квазигомологичная рекомбинация будет происходить тем вероятнее, чем выше гомология между двумя негомологичными генами, между которыми будет осуществлен перенос регуляторного участка - между "геном-донором" и "геном-реципиентом". Если же среди регуляторных участков квазигомологичных генов участок с требуемыми характеристиками будет вообще отсутствовать, то эволюционное направление через изменение сроков экспрессии данного гена окажется в действительности закрытым. Однако эволюция на этом не будет остановлена бесповоротно - организм будет пытаться достичь того же фенотипического эффекта путем изменения сроков экспрессии какого-то другого гена. Таким образом, данный пример показывает, как имеющийся состав регуляторных участков у генов организма способствует одним направлениям морфологической эволюции и препятствует эволюционному развитию в других направлениях.

Ограничения, действующие со стороны "структуры ДНК", примерно

одинаково взаимодействуют как с проявлениями биогенетического закона, так и с проявлениями закона предварения признаков - в обоих случаях каждый из этих законов не может "перепрыгнуть" через отсутствие необходимых регуляторных участков в "пассиве" отдельных генов организма. Вышеприведенные рассуждения о роли "структуры ДНК" в эволюции основаны на двух предположениях:

1) каждый ген имеет избыточное количество регуляторных участков, из которых в течение реальной жизни организма используются лишь некоторые; действие остальных маскировано посредством модуляторных участков - инсуляторов, консолидаторов, областей метилирования и пр. (см. ниже);

2) наряду с регуляторными участками каждый ген содержит определенное количество модуляторных участков - тех участков, которые сами не оказывают непосредственного влияния на экспрессию, но влияют на нее через изменение (модуляцию) функциональной связи тех или иных цисрегуляторных элементов с промотором и/или друг с другом; модуляторные участки (инсуляторы, консолидаторы, сайты метилирования и пр.) более универсальны, чем регуляторные (сайты связывания типичных транскрипционных факторов), и их перемещения и изменения численности происходят в эволюции более легко и быстро.

Два вышеприведенных пункта представляют собою два важнейших и быть может новых различения. Эти различения должны быть добавлены к нашему общему списку под №6 и №7, поскольку они также определяют общую картину эволюции в зеркале эффективности. Хотя об эффективности здесь приходится говорить несколько условно: мы имеем в действительности более сложные и более простые преобразования ДНК и считаем более простое более эффективным при прочих равных условиях. Последнее по-видимому справедливо, поскольку более простые преобразования ДНК протекают, вероятно, в эволюционном масштабе времени более быстро, что порождает меньшие факторы расплаты, одним из которых является, безусловно, фактор времени.

Семь вышеприведенных различений как нельзя лучше иллюстрируют две идеи фундаментальной важности.

Первая идея заключается в том, что эволюция всей живой природы протекает в направлении повышения эффективности - в направлении увеличения положительных эффектов относительно факторов расплаты. Направ-

ленность на наибольшую эффективность и определяет тот "жизненный порыв", о котором писал Анри Бергсон ещё в 1907 году:

"Таким образом, после большого отступления мы возвращаемся к идее, из которой исходили, к идее первоначального порыва жизни, переходящего от одного поколения зародышей к следующему через посредство развивающихся организмов, образующих связующую нить между зародышами. Этот порыв, сохраняющийся на эволюционных линиях, между которыми он разделяется, и представляет собой глубокую причину изменений, по крайней мере тех, которые регулярно передаются, накапливаются и создают новые виды. В общем, с той поры как виды в процессе дальнейшей своей эволюции начали расходиться от общего ствола, они углубляют это расхождение. И все же в определенных пунктах, если принять гипотезу общего порыва, они могут и даже должны развиваться тождественным образом..." (Бергсон, 1998, с.111-112).

Вторая идея заключается в том, что между развитием биологических концепций и развитием жизни на Земле имеется определенное соответствие - развитие концепций происходит через переходы от представлений, предполагающих относительно низкую эффективность конкретных биологических процессов, к представлениям, предполагающим более высокую эффективность обсуждаемых процессов. Данный параллелизм образует основу для создания методики построения биологических концепций - методики, основанной на объективных закономерностях развития природы и биологической науки. Эта методика будет исправно служить во всех случаях, где возможно обсуждение эффективности - то есть от молекулярной биологии до самых макроскопических биологических процессов, что отчасти подтверждают и семь приведенных выше примеров. Методике построения биологических концепций посвящен следующий раздел настоящей работы.

ПРИНЦИП ЭФФЕКТИВНОСТИ И ВВЕДЕНИЕ РАЗДЕЛЕНИЯ

Развитие всякого физиологического процесса идет в направлении увеличения его эффективности, понимаемой в смысле А.М.Уголева (Уголев, 1985), в направлении роста дроби, где числитель представляет собою положительные для организма эффекты процесса, а знаменатель - его отрицательные эффекты. Менее эффективные процессы сменяются в филогенезе процессами более эффективными. История биологической науки показывает, что в исторической перспективе представления о любом условно выделенном биологическом процессе изменяются от гипотез, предполагающих низкоэффективный процесс, к представлениям, предполагающим процесс более эффективный. В этом отношении между филогенетическим развитием жизни на Земле и развитием биологических концепций имеется очевидный параллелизм.

Отсюда следует, что принцип эффективности Уголева может служить надежным критерием качества биологической концепции: **лучшей концепцией является та, которая предполагает** (предсказывает) **существование более эффективного биологического процесса**.

Кроме того, анализ процесса появления значимых концепций в биологической науке приводит к выводу, что рождение всякой хорошей концепции сопряжено с разделением слитного понятия-представления на два отдельных. Данная идея впервые была высказана И.М.Сеченовым: "Прогресс знаний заключается вообще... в большем и большем расчленении форм, бывших на каждой предшествующей ступени более слитными, чем на каждой последующей" (Сеченов, 1952, с.304, 1-е изд. - 1878). Сам Сеченов в работе "Элементы мысли" часто говорил "о приложении теории Спенсера к изучению психических явлений", но наши представления точнее всего отражает его собственная формулировка: "**все разнообразие мысли и заключается собственно в эволюции её объектов из исходных более слитных форм в формы более расчлененные путем дроблений и пересочетаний**" (Сеченов, 1952, с.309). Или далее:

Анализ мышления как процесса, в связи с его реальными субстратами, показывает, однако, что в акты мышления не привходит никаких новых элементов, помимо тех, которыми определяется переход конкретного ощущения из состояния слитности в более и более расчлененную форму.

И.М.Сеченов

Сходных представлений придерживался позже и Анри Бергсон - исследователь, чьи эволюционные представления опередили весь 20-й век и оказались верными не только в общем, но и в деталях (Бергсон, 1998, 1-е изд. - 1907). Феномен Бергсона частично явился следствием его опоры на интуицию и жизненный порыв, а не на случайно доступные в тот или иной исторический момент экспериментальные данные. Сам Бергсон называл себя "философом", что позволяло ему игнорировать ошибочные и неверно интерпретированные экспериментальные результаты и, одновременно, считать как-бы существующими результаты ещё никем не поставленных экспериментов. Но мы должны считать Анри Бергсона в первую очередь крупнейшим биологом 20-го столетия. Применительно к рассматриваемым нами вопросам Бергсон говорил о том, что "теория познания и теория жизни представляются нам нераздельными" (Бергсон, 1998, с.36), "Она [природа] действует не путем ассоциации и сложения элементов, но с помощью диссоциации и раздвоения" (Бергсон, 1998, с.113).

Сам факт обнаружения нового различения, факт разделения старого понятия-представления на 2 новых, обладает для индивидуума большой значимостью, даже если это разделение не касается представлений из области науки:

"Известно, насколько трудно человеку вернуться к тому неведению, которое предшествовало выработке определенного понятия. Овладев новым языком, почти невозможно вызвать в памяти тот нерасчлененный поток речевых звуков, который мы слышали до того, как научились выделять в нем слова и выражения. Поняв различие между четными и нечетными числами, нужно совершить героическое усилие, чтобы припомнить, как выглядел наш умственный мир без этого различения. В общем процесс возникновения понятия необратим, как будто акт овладения различением, содержащимся в некотором понятии, опускает завесу над допонятийной памятью о категориях, которые стали теперь различаться. Более того, процесс перехода от неразличения к различению представляется лишенным опытного содержания. С точки зрения сенсорных данных и воображения момент схватывания понятийного различия если и не является без'образным и неощутимым, пользуясь языком вюрцбургских психологов, то, во всяком случае, не допускает вербализации. Это, если угодно, процесс загадочный и подчас внезапный. "Ага!" психологов выражает эту внезапность, так же как внезапность акта узнавания. Нечто происходит быстро, и человеку ясно, что он нашел это нечто. Процесс возникновения понятий представляется чуть

ли не абсолютно недоступным для анализа с точки зрения субъекта, его испытывающего: "Сейчас я понимаю это различие, прежде не было ничего, а в промежутке - только миг озарения".

Эта недоступность опыта для отчета и является, очевидно, причиной того, что психологи снимали такой скудный урожай знания, когда они пытались изучать образование понятий и другие мыслительные процессы, пользуясь методикой феноменологического анализа. Говорить, подобно Уоллесу (Wallas G. The art of thought. New York, Harcourt Brace, 1926), о четырех этапах мышления или открытия ("подготовка", "созревание", "озарение" и "проверка") имеет смысл лишь в порядке указания на то, что внутренний опыт "схватывания" (озарения, проникновения в сущность), будучи внезапным, включен тем не менее в некий более длительный процесс, который еще ждет своего аналитического описания" (Брунер, 1977, с.131-132).

Психологические особенности перехода от ощущения слитного понятия-представления к двум отдельным дает следующий известный эксперимент Постмена и Брунера (Гриндер Дж., Бэндлер Р. Структура магии. - СПб.: "Белый кролик", 1996, с.33-34):

"...В психологическом эксперименте, результаты которого, по праву, должны быть известны далеко за пределами психологической науки, Брунер и Постмен обращались к испытуемым с просьбой идентифицировать игральные карты, которые можно было видеть в течение очень короткого, тщательно отмеренного интервала времени. В основном это были обычные карты, но некоторые из них были аномальны, например, имелись: красная шестерка пик или черная четверка червей. В каждом отдельном эксперименте одна и та же карта предъявлялась одному и тому же испытуемому несколько раз в течение интервалов времени, длительность которых постепенно увеличивалась. После каждого предъявления у испытуемого спрашивали, что он видел. Эксперимент считался законченным после двух правильных идентификаций, следующих непосредственно одна за другой.

Даже при самом кратковременном предъявлении большинство испытуемых правильно идентифицировали большинство карт, а при незначительном увеличении времени предъявления все испытуемые идентифицировали все предъявленные карты. Нормальные карты, как правило, идентифицировались правильно, что же касается аномальных карт, то они почти всегда без видимого колебания или недоумения идентифицировались как нормальные. Черную четверку червей могли принять, например, за четверку либо пик, либо червей. Совершенно не осознавая наличия отклонения, её относили к

одной из понятийных категорий, подготовленных предыдущим опытом. Трудно было даже утверждать, что испытуемые видели нечто отличное от того, за что они принимали видимое. По мере увеличения длительности предъявления аномальных карт испытуемые начинали колебаться, выдавая тем самым некоторое осознание аномалии. При предъявлении им, например, красной шестерки пик, они обычно говорили: "Это шестерка пик, но что-то в ней не так - у черного изображения края красные". При дальнейшем увеличении времени предъявления колебания и замешательство испытуемых начинали возрастать до тех пор, пока, наконец, совершенно внезапно несколько испытуемых без всяких колебаний начинали правильно идентифицировать аномальные карты. Более того, сумев сделать это с тремя-четырьмя аномальными картами, они без особого труда начинали справляться и с другими картами. Небольшому числу испытуемых, однако, так и не удалось осуществить требуемую адаптацию используемых ими категорий. Даже в случае, когда аномальные карты предъявлялись им в течение времени, - в 40 раз превышающего время, необходимое для опознания аномальных карт, более 10% аномальных карт так и остались неопознанными. Именно у этих испытуемых, не сумевших справиться с поставленной перед ними задачей, существовали различные трудности личностного характера. Один из них в ходе эксперимента отчаянно воскликнул: "Я не могу разобрать, что это такое! Оно даже не похоже на карту. Я не знаю, ни какого оно цвета, и не понятно, то ли это пики, то ли черви. Я сейчас не уверен даже, как выглядят пики. Боже мой!"

Этот психологический эксперимент, который можно воспринимать либо как метафору, либо как отражение природы сознания, удивительно просто и убедительно дает схематическое представление о процессе научного открытия. В науке, как и в эксперименте с игральными картами, новое возникает с трудом, преодолевая сопротивление, создаваемое ожиданиями, порожденными фоновым знанием. Даже в обстоятельствах, в которых позднее удается обнаружить аномалию, ученые обычно сначала воспринимают лишь нечто известное и предугадываемое.

Генерализация, из которой исходили люди, участвовавшие в эксперименте, состояла в том, что возможные парные сочетания цвета и формы будут совпадать с известными им по предыдущему опыту: черный цвет ассоциируется с трефовой и пиковой мастями, а красный - с бубновой и червонной". Цвет и масть представлялись испытуемым нераздельными - единым комплексом.

Качественно аналогичный процесс, заключающийся во введении нового различения, протекает и при создании всякой биологической концепции. В качестве примера укажем на историю создания теории естественного отбора (разделение особей популяции на "наиболее приспособленных" и "наименее приспособленных") в изложении Дарвина и Уоллеса:

"...Вскоре я понял, что краеугольным камнем успехов человека в создании полезных рас растений и животных был отбор. Однако в течение некоторого времени для меня оставалось тайной, каким образом отбор мог быть применен к организмам, живущим в естественных условиях.

В октябре 1838 года... я случайно, ради развлечения, прочитал книгу Мальтуса "О народонаселении" и так как благодаря продолжительным наблюдениям над образом жизни животных и растений я был хорошо подготовлен к тому, чтобы оценить [значение] повсеместно происходящей борьбы за существование, меня сразу поразила мысль, что при таких условиях благоприятные изменения должны иметь тенденцию сохраняться, а неблагоприятные - уничтожаться. Результатом этого и должно быть образование новых видов" (Дарвин, 1957, с.128-129).

А вот что говорил Мальтус (Malthus) в своем "Essay on population" (Thomas Robert Malthus, Essay on the Principle of Population, 1798):

"Причина, на которую я указываю, есть постоянная тенденция всех животных размножаться сверх количества пищи, приуготованной для них. Неоспоримая истина, что распространению животных и растений предел кладет лишь их скучивание и соперничество (interference) друг с другом из-за средств к существованию... Где предоставляется свобода, там сила размножения обнаруживается, а затем чрезмерные эффекты подавляются недостатком пространства и пищи" (цит. по: Берг, 1977, с.82).

Альфред Уоллес описал свои рассуждения после прочтения этой же книги Мальтуса следующим образом: "В ходе весьма общих размышлений о том, к какому огромному и постоянному уничтожению все это приводит, я задался вопросом: почему одни погибают, а другие выживают? Ответ был вполне определенным: в целом выживают наиболее приспособленные... Затем меня внезапно озарило, что этот протекающий сам по себе процесс должен улучшать популяцию... Наиболее приспособленные будут выживать. И я сразу, как мне показалось, увидел все последствия этого" (цит. по: Селье, 1987, с.67; Wallace, 1908).

Оказалось, что многие из концепций, построенных на разделении (а именно такие концепции мы называем концепциями в полном смысле слова), имеют одну общую дополнительную и исключительно полезную черту. В частности, практически всегда оказывалось, что после возникновения концепции (введения разделения) описываемый ею процесс казался в каком-то отношении более эффективным по сравнению с процессом, описываемым предшествующей концепцией (существовавшей до введения разделения).

Если взглянуть на некоторые широко известные в положительном отношении биологические концепции (теория естественного отбора, принцип блочности, принцип эффективности, теория функциональных систем), то окажется, что некоторые из них обладают удивительным обаянием. Это обаяние с первого взгляда кажется совершенно необъяснимым. Обычно довольно очевидно, что какая-то конкретная концепция является действительно красивой, но понять объективные причины этого ощущения как правило не удается.

При сопоставлении друг с другом двух биологических концепций - старой и новой, часто совершенно ясно, что новая обладает очевидными преимуществами перед старой, что она несомненно должна быть ближе к объективной реальности. При этом удивление возрастает вдвое, когда при ближайшем рассмотрении оказывается, что никакие экспериментальные данные не являются лучше согласующимися именно с новой концепцией. Аргументы автора, имеющие экспериментальный характер, часто допускают множество совершенно различных интерпретаций, и объяснение автора - лишь одно многих. И тем не менее новая концепция вызывает искренние симпатии. Ситуация кажется особенно интересной, когда более-менее достоверные экспериментальные данные в пользу как новой, так и старой концепции, отсутствуют вообще. Однако и в такой ситуации человек часто делает свой выбор без каких-либо колебаний, основываясь на том, что обычно называют "интуицией".

Не вызывает сомнений, что совпадение "интуиций" нескольких индивидуумов указывает на наличие закономерности, на существование у новой концепции каких-то ***внутренних*** особенностей, отличающих её от предшествующей.

До открытия принципа эффективности эти внутренние особенности концепций были совершенно скрыты от анализа. Принцип эффективности говорит о том, что в процессе эволюции происходит переход от менее эффективных процессов к процессам более эффективным. Оказалось, что этой

же закономерности подчиняются не только реальные процессы, протекавшие в реальных организмах, живших на Земле в разное время, но и гипотетические процессы, существовавшие в виде научных представлений в воображении исследователей относительно какого-то одного изучаемого биологического процесса (например, пищеварительного или эволюционного).

Иначе говоря, часто новая концепция предсказывает существование процесса или системы, обладающих большей эффективностью по сравнению со сходным процессом или системой, предполагавшимися предшествующей концепцией. Возникновение значимой концепции в биологии сопряжено с повышением предполагаемой эффективности предмета или объекта концепции.

История развития эволюционных идей может служить иллюстрацией и пояснением двух упомянутых принципов - принципа эффективности и принципа "расчленения".

Теория Ламарка.

Первой обычно обсуждаемой теорией являются представления Ламарка. Во времена Ламарка идея о наследовании приобретенных признаков была уже известна (Jablonka & Lamb, 1995). Она пользовалась всеобщим признанием на протяжении большей части истории биологии - начиная от древних греков и до XIX в. (Грант, 1991). При этом предполагалось, что наследоваться могут абсолютно любые признаки, в том числе результаты механических и прочих нарушений, не являющиеся ни в какой мере адаптивными. Можно сомневаться в том, что данное утверждение соответствует исторической действительности, однако не остается сомнений, что сам Ламарк понимал предшествующую ситуацию именно так, поскольку в формулировке 2-х его известных законов основной акцент был сделан на то, что наследуются только результаты употребления и неупотребления:

1. "Во всяком животном, не достигшем предела своего развития, более частое и неослабевающее употребление какого-нибудь органа укрепляет мало-помалу этот орган, развивает его, увеличивает и сообщает ему силу, соразмерную с длительностью самого употребления, тогда как постоянное неупотребление его неприметно ослабляет его, приводит в упадок, последовательно сокращает его способности и, наконец, вызывает его исчезновение".

2. "Все, что природа заставила особей приобрести или утратить под влиянием обстоятельств, в которых с давних пор пребывала их порода, и следовательно, под влиянием преобладающего употребления известного ор-

гана или под влиянием постоянного неупотребления известной части, - все это она сохраняет путем размножения в новых особях, происходящих от прежних, если только приобретенные изменения общи обоим полам или тем особям, от которых произошли новые" (см. напр. Шмальгаузен, 1969).

Таким образом, новым в учении Ламарка было утверждение о том, что наследуются только результаты упражнения и неупражнения, в то время как результаты различных разрушений (механических и прочих) не наследуются. (Данная интерпретация теории Ламарка была высказана К.В.Анохиным в 1996 году; я же в тот период придерживался общепринятого толкования этой теории). Ламарк разделил тем самым все приобретенные признаки на "благоприобретенные" и "не-благоприобретенные". Первые наследуются, вторые - нет. Я не обсуждаю здесь других аспектов законов Ламарка, поскольку нас сейчас интересует их содержание только с точки зрения принципа эффективности. Очевидно, что представление о наследовании только физиологических модификаций (адаптаций) соответствует более эффективному эволюционному процессу, т.к. отсекает нежелательный эффект старой теории - наследование приобретенных нарушений.

Резюме по теории Ламарка:

1) основной положительный эффект предшествовавших представлений
   - создание новых вариантов (сам факт эволюции);
2) основной отрицательный эффект предшествовавших представлений
   - наследование приобретенных неадаптивных изменений.
3) основное разделение новой теории
   - благоприобретенный и не-благоприобретенный признаки;

Теория Дарвина.

Основным недостатком эволюционного процесса, протекающего согласно теории Ламарка, с точки зрения представлений XIX в., была сложность предполагаемого механизма наследования приобретенного. Действительно, наследование благоприобретенных признаков может обеспечить быстрое протекание эволюции, однако сложный, а потому ненадежный и капризный, механизм самого процесса, который в те времена было даже трудно конкретизировать, является безусловно основным фактором расплаты. Всю сложность этого процесса можно оценить, например, взглянув на теорию пангенезиса Дарвина, которая является известной попыткой конкретизации механизма наследования благоприобретенных признаков (Дарвин, 1928).

Теория Дарвина о естественном отборе появилась путем разделения особей популяции на "хорошо приспособленных" и "плохо приспособлен-

ных" (Дарвин, 1991). До появления этой теории все однополые особи популяции считались с точки зрения эволюции одинаковыми. Дарвин впервые указал на их различие и разную судьбу в истории вида. Таким образом, естественный отбор обеспечивает существование эволюции, но не нуждается в сложном физиологическом механизме, что являлось основным недостатком процесса согласно предыдущей теории.

Касательно теории Дарвина и последующей синтетической теории существует более чем обширная литература. Но мы сфокусировали своё внимание только на двух аспектах теории, приведенных в следующем резюме.

Резюме по теории Дарвина:

1) основной положительный эффект предшествовавшей теории
   - создание новых хороших вариантов (эволюция);
2) основной отрицательный эффект предшествовавшей теории
   - сложность физиологического механизма;
3) основное разделение новой теории
   - хорошо приспособленные и плохо приспособленные особи.

Теория Вейсмана.

Основным недостатком эволюционного процесса согласно теории естественного отбора является гибель и/или отстранение от размножения части особей популяции (так называемая "плата за отбор"). Причем чем сильнее действие отбора и чем выше скорость эволюции, тем больше этот отрицательный эффект (Грант, 1991). Данный факт был сразу понят и стал широко известен вместе с распространением теории естественного отбора. Координальное решение проблемы было предложено А. Вейсманом ещё в 1896 г., но оно впоследствии не вошло в синтетическую теорию и, равно как и теория Ламарка, считается ныне только фактом истории.

А.Вейсман широко известен как автор теории "зачатковой (зародышевой) плазмы", однако представления о зачатковой плазме являлись лишь небольшой частью универсальной эволюционной концепции Вейсмана, которая в действительности включала в себя представления о так называемом "зачатковом подборе" (Weismann, 1896, 1902, 1904). Стоит отметить, что представления о внутреннем отборе - о борьбе частей внутри организма, были весьма популярны на рубеже XIX и XX веков (Богданов, 1989). Вейсман категорически отрицал любую возможность соматической и параллельной индукции и его теория зачаткового отбора не имела ничего общего ни с соматическим отбором, ни с теорией пангенезиса Дарвина (Дарвин, 1928), ни тем более с относительно недавней теорией соматического от-

бора Стила (Steele, 1980). Вейсман предположил, что отбор может происходить среди клеток зародышевого пути - среди зачатковой плазмы (germ plasm) и назвал этот процесс "зачатковым отбором" (germinal selection) (Jablonka & Lamb, 1995). Вейсман считал, что естественный отбор может действовать на многих уровнях и встроил некоторые из этих уровней в свою теорию эволюции. Он верил, что "germinal selection" может решить многие эволюционные проблемы. Теория зачаткового отбора Вейсмана ("О зачатковом подборе как источнике определенно направленной изменчивости" /1896/) уже с самого начала не встретила никакого сочувствия и не оказала влияния на дальнейшее развитие эволюционной теории (Шмальгаузен, 1982, с.114), хотя сам автор считал её основным своим достижением: "В этом перенесении принципа отбора на все ступени жизненных единиц и заключается центр тяжести моих воззрений. Этой мыслью и проникнуты предлагаемые лекции, и ею обусловливается, по моему мнению, главное значение этой книги. Эта мысль должна остаться, если даже все остальное окажется преходящим" (Weismann, 1904). Так писал Вейсман во введении к своим известным лекциям по эволюционной теории.

Существует несколько различных интерпретации теории Вейсмана (Шмальгаузен, 1969; Реймерс, 1991; Jablonka & Lamb, 1995). Мы обсуждаем версию, максимально приближенную к современному уровню знаний, но отличающуюся от распространенных представлений о гаметном отборе (Солбриг и Солбриг, 1982). Термин Вейсмана "зачатковый подбор" несколько похож по смыслу на встречающийся иногда в современной литературе термин "постмейотический отбор" (Демин, 1980; Сахарова и соавт., 1998). Однако поскольку современные авторы, в отличие от Вейсмана, стараются по возможности избегать анализа каких-либо эволюционных следствий этого процесса, то мы сочли термин Вейсмана предпочтительным, что справедливо также и с исторической точки зрения. Обсуждаемые ниже представления ближе всего к варианту (Jablonka & Lamb, 1995).

Процесс отбора половых клеток (germinal selection) может иметь место в процессе их созревания, среди зрелых сперматозоидов и яйцеклеток и, кроме того, отбор сперматозоидов возможен непосредственно в процессе оплодотворения. Очевидно, что процесс зачаткового отбора будет эффективен с эволюционной точки зрения только при наличии достаточно большого генетического разнообразия среди половых клеток, что возможно в случае, если рассматриваемая родительская особь является гетерозиготной по многим локусам. Короче говоря, согласно Вейсману, внешние воздействия на организм самца могут влиять на вероятность оп-

лодотворения яйцеклетки тем или иным сперматозоидом в зависимости от состава генов, содержащихся в данном сперматозоиде. Аналогичные рассуждения, согласно Вейсману, применимы к организму самки и к селекции яйцеклеток, хотя в последнем случае отбор будет менее эффективен и будет иметь другие временные рамки. С современной точки зрения ясно, что многие локусы будут вести себя при таком отборе как индифферентные единицы, что позволяет обычно наблюдать классическое менделевское расщепление в потомстве второго поколения. Однако если родительская особь подвергается действию яда или какого-либо другого фактора, вызывающего значительные гормональные и прочие сдвиги в организме, то реакция сперматозоидов или яйцеклеток, обладающих разным генотипом, на эти сдвиги может оказаться различной. В частности, если мы рассматриваем гетерозиготного самца, подвергнутого действию яда, то чувствительность его сперматозоидов, обладающих разными аллелями, к действию этого яда может быть различной. Различная чувствительность к яду может обусловить разную способность к оплодотворению яйцеклетки. Пример с ядом является максимально наглядным. Однако нет никаких оснований считать, что значительные колебания концентраций эндогенных веществ (гормонов и пр.), обусловленные разнообразными внешними влияниями, будут иметь качественно другое влияние на половые клетки. Таким образом, в случае гетерозиготной популяции зачатковый отбор в смысле Вейсмана может более-менее хорошо имитировать наследование благоприобретенных признаков. Кроме того, в случае воздействия на родителей-самцов отбор сперматозоидов может иметь разную эффективность среди Y- и X-содержащих сперматозоидов (по-видимому, отбор среди Y-содержащих сперматозоидов будет эффективней). Данная возможность позволяет ожидать разные эффекты среди потомков-самцов и среди потомков-самок (gender-related differences). Очевидно при этом, что зачатковый отбор может обеспечить весьма высокую скорость эволюции при относительно небольших факторах расплаты.

Резюме по теории Вейсмана:

1) основной положительный эффект предшествовавшей теории
   - отбор хороших вариантов (эволюция);
2) основной отрицательный эффект предшествовавшей теории
   - гибель и/или отстранение от размножения части особей;
3) основное разделение новой теории
   - хорошо приспособленные и плохо приспособленные половые клетки;

Теория Вейсмана также не лишена недостатков.

Основной недостаток зачаткового отбора - необходимость все-таки иметь среди потенциальных гамет несколько клеток с набором аллелей, который будет способен обеспечить им относительно улучшенное самочувствие при конкретном внешнем воздействии на родительский организм. Если таких клеток не окажется в нужный момент времени в достаточно готовом состоянии, или же нужных аллелей вообще не окажется в генотипе родительского организма, то зачатковый отбор будет неэффективен. Таким образом, надежность эволюционного процесса при зачатковом отборе далека от 100%, что обусловлено ограниченным количеством и качеством доступных для отбора половых клеток.

Единственной теорией, принципиально лишенной этого недостатка, являются представления о наследовании благоприобретенных признаков. Но прежде чем вернуться к рассмотрению этих представлений, обратим внимание на те требования, которым должна удовлетворять любая концепция, достойная обсуждения.

1. Теория должна предсказывать существование более эффективного процесса по сравнению с предшествующей. Для этой цели в рамках предшествующей концепции должны быть максимально детально выявлены основной положительный эффект и главные факторы расплаты того процесса, который предполагался существующим.

2. Теория должна содержать разделение слитного понятия-представления на два отдельных. Далее должен быть введен критерий разделения и должен быть найден экспериментально наблюдаемый показатель разделения. (Утверждения о критерии и показателе не были проиллюстрированы ранее - это будет сделано позже, а пока можно ориентироваться на их интуитивный смысл).

Наиболее трудный шаг - переход от сформулированных старых факторов расплаты и положительного эффекта к декларированию нового разделения. Такие шаги как выявление положительного эффекта и факторов расплаты старого процесса, нахождение критерия разделения и подбор экспериментально наблюдаемого показателя разделения также требуют интеллектуальных усилий, но это уже усилия более низкого ранга.

Приемы введения разделения

Существуют два приема для перехода от сформулированных старых факторов расплаты и положительного эффекта к новому разделению:

1. Если факторы расплаты удалось выделить в конкретной форме (типа "гибель особей в момент X", "нарушение раннего онтогенетического развития", "разрушение старой функциональной системы в момент Y" и пр.), то можно обычно мысленно выделить (как-бы физически) "кусок материала", который связан с основными факторами расплаты. Этот кусок материала обычно является связанным и с основным положительным эффектом (либо в этот же момент времени, либо в более ранний или более поздний период). Если же этот кусок материала оказался несвязанным с основным положительным эффектом, то либо проблема является надуманной (т.е. можно увеличить положительный эффект и факторы расплаты при этом никак не возрастут), либо выбранные факторы расплаты и положительный эффект не являются основными и надо попытаться определить их правильно, поскольку основным признаком правильно выбранной пары "положительный эффект - факторы расплаты" является ситуация, когда любая попытка существенно увеличить положительный эффект приводит к недопустимому возрастанию факторов расплаты. Допустим, мысленно выделенный нами кусок материала отвечает этим требованиям. Далее возможны варианты: внутри этого куска нужно выделить одну часть, в большей мере связанную с факторами расплаты, и вторую часть, в большей мере связанную с положительным эффектом, эти части нужно максимально "поляризовать" (увеличить разницу в их свойствах) и потом декларировать разделение, заявив, что эти части имеют разную судьбу, играют разную роль в жизни организма и пр. - окажется, что можно уменьшить часть, связанную с отрицательным эффектом, и увеличить часть, связанную с эффектом положительным; если такое разделение, выполненное сразу, без привязки ко времени, не дает повышения эффективности, то нужно осуществить подобное разделение в другие моменты времени (до или после какого-либо события - это может быть особенно полезно, когда отрицательный и положительный эффекты проявляются в разные моменты времени).

2. Если факторы расплаты удалось выделить только в диффузной и неконкретной форме (типа "большая сложность процесса или механизма", "большая длительность формирования X" и пр.) и попытки конкретизации приводят к построению нескольких моделей процесса, которые все в равной мере кажутся малоубедительными (маловероятными) и все в равной ме-

ре неэффективны и, таким образом, не удается локализовать (выделить) элемент, связанный с положительным эффектом и факторами расплаты (а в случае с большой длительностью не удается выделить тот интервал и процесс, который приводит к наибольшим потерям времени), то далее нужно поступать следующим образом. Каждый процесс имеет начало, течение и конец (последние три слова очень любил И.М.Сеченов, говоря например, что "мысль есть процесс, имеющий начало, течение и конец" /Элементы мысли/). Представьте себе, что большая часть элементов, участвующих в процессе (клеток, особей, нейронов, дендритов или нейритов, Т-лимфоцитов, генов, транскрипционных факторов и пр., - выбрать что-то одно, что участвует в конкретном процессе), уже достигли конечного результата, заняли свои места и пр. - как будто по мановению волшебной палочки; и осталось всего несколько элементов, которые находятся либо в самом начале процесса, либо потерялись и зависли где-то в пути, в середине процесса, дезориентированы и не знают что им делать, куда двигаться и пр. Далее нужно попытаться как бы встать на позицию этих элементов и посмотреть, что одни должны делать и/или что с ними должно происходить, чтобы эффективность процесса в целом была повышена (может быть, самое лучшее, что они смогут сделать - это исчезнуть; может быть, им лучше просто остаться на месте; может быть, им лучше как-то встроиться в существующую систему без больших перемещений - кто где стоит; может быть, им нужно разделиться на две подгруппы и заняться какой-нибудь деятельностью, быть может даже продолжать дальше достижение конечного результата в том виде, как он был понят в начале, - но в любом случае их деятельность или бездеятельность должна привести к увеличению эффективности процесса в целом). Если эффективность у воображаемого процесса будет очевидно выше, чем у предшествовавших представлений, то может оказаться, что эти "несколько элементов" должны быть мысленно размножены и составлять 95% или даже 100% от общего числа - тогда эффективность процесса в целом будет ещё выше. Таким образом, разделение должно быть декларировано в первом случае между упомянутыми 5% и 95% (к примеру такое соотношение), а во втором случае - внутри упомянутых 100%.

Лирическое отступление.

Следует отметить, что применение принципа эффективности делает излишним ссылки на какие-либо другие сходные принципы, например на принцип, называемый "бритвой Оккама", на который весьма часто любят

ссылаться и который, вообще говоря, совершенно бесполезен в случае применения к биологическим теориям. Принцип "бритва Оккама" "...обычно формулируют так: *"Entia non sunt multiplicanda praeter necessitatem"* ("не нужно умножать сущности без необходимости"). Сам Оккам писал: *"...pluralitas nonest ponendum sine necessitatem"*, смысл этих слов тот же.)" (цит. по: Ичас, 1994, с.119).

С позиций принципа эффективности можно прокомментировать, что принцип Оккама применительно к биологическим процессам неявно предполагает следующее: 1) исследователю известен положительный эффект процесса и он является мысленно зафиксированным (неизменным); 2) простейшая теория является наилучшей, поскольку, чем проще теория, тем проще механизм предполагаемого естественного процесса и тем, следовательно, меньше факторы расплаты за его протекание.

Очевидно, что оба названных предположения являются в общем случае неверными. Отсюда вытекает бессмысленность применения принципа Оккама к построению биологических концепций. В действительности "сущности без необходимости" умножать **нужно**, если это приводит к повышению эффективности воображаемого биологического процесса.

Может показаться, что научные представления можно разрабатывать, в соответствии с пропагандируемыми здесь взглядами, без опоры на предшествующие экспериментальные данные и, кроме того, без экспериментальной проверки утверждений, получаемых теоретическим путем.

Относительно использования предшествующих экспериментальных данных и, вообще говоря, опыта в широком смысле слова, мне кажется довольно очевидным, что выявлять и правильно формулировать положительные эффекты и факторы расплаты конкретного процесса без учета ранее накопленных знаний о нем представляется совершенно невозможным. Ситуация с экспериментальной проверкой получаемых представлений не является столь однозначной. Во-первых, разрабатывать научные представления без экспериментальной проверки утверждений, получаемых теоретическим путем, можно. Для подкрепления этой мысли принято ссылаться на создание теории относительности Эйнштейном. Однако такого развития событий в биологических науках по возможности желательно избегать, поскольку даже если предложенная концепция оказалась заведомо лучше предшествующей в плане предсказания более эффективного процесса, то этот более эффективный процесс все равно может оказаться менее эффективным по сравнению с процессом, реализованным в природе. Причем здесь никогда не бывает опасности предложить более эффективный процесс по сравнению с

природным, по крайней мере на сегодняшнем этапе развития науки, на исходе 20-го века. Все известные биологические процессы, у которых оказалось возможным экспериментальное измерение положительного результата и/или факторов расплаты, хотя и не являются идеальными с точки зрения принципа эффективности, но все равно оказываются на практике значительно более эффективными по сравнению с оценкой их эффективности, полученной на основе имеющихся теоретических моделей.

В качестве примера такой ситуации, где имеется количественно измеримый результат, укажем на процесс восприятия различными организмами и препаратами низкочастотных электромагнитных воздействий. Экспериментально наблюдаемая чувствительность в отдельных случаях оказалась столь высокой, что известные модели взаимодействия организма с низкочастотным электромагнитным полем смогли дать значения чувствительности, уступающие реальным на несколько порядков!

А.Н.Кузнецов в монографии "Биофизика низкочастотных электромагнитных воздействий", в её "Заключении", констатировал следующее (Кузнецов, 1994, с.132):

"Суммируя весь материал, представленный выше, следует отметить, что несмотря на подробный и, как мне кажется, достаточно полный анализ возможных путей воздействия электрических и магнитных полей на биологические системы, лишь некоторые виды электромагнитобиологических эффектов удается объяснить на этом пути, причем лишь те, которые имеют место при наиболее высоких напряженностях полей. В то же время в литературе уже имеется огромное число сообщений о наблюдении в экспериментах различных эффектов в полях существенно более низких напряженностей (в переменных электрических полях крайне низких частот при напряженностях порядка 1-10 В/м, а в переменных магнитных полях тех же частот при напряженностях порядка 10^{-3} - 10^{-2} мТ; см., например, работы /199-202/) и попыток объяснения разных природных закономерностей (гелиобиологических, астрологических и других) и феноменов (биолокации, телепатии и прочего) с позиций электромагнитобиологии. Безусловно, понять эти эффекты и феномены хочется, однако установление их природы прежде всего требует дальнейшего анализа существующего экспериментального материала и наблюдений, так как возможность их существования не следует из простого анализа общих закономерностей взаимодействия электромагнитных полей и излучений с биологическими молекулами и средами типа того анализа, который был преимущественно проведен мной выше..."

В развитии биологических представлений, при введении разделения в частности, иногда может показаться, что какое-то новое разделение как будто бы может опровергнуть разделение старое, может сделать старое разделение несправедливым. Иногда можно услышать, например, что какие-то реальные или предполагаемые эксперименты могут опровергнуть существование "вейсмановского барьера" - разделение Вейсмана на "сому и зародышевую плазму", или же опровергнуть разделение Иоганнсена на "фенотип и генотип".

История биологической науки показывает, что её развитие никогда не протекает через опровержение разделений такого типа. Введенные ранее разделения могут стать неактуальными и быть забыты, но их реальное опровержение практически никогда не встречается. В этом смысле введенные ранее разделения, в том числе и на "сому и зародышевую плазму", вечны.

Действительно, до введения разделения на сому и зародышевую плазму господствовали представления, что между ними возможен совершенно свободный обмен веществами, и информационными элементами в частности. Опровержение представлений Вейсмана означало бы, что наука возвращается к представлениям о совершенно свободном обмене веществом и информацией между сомой и зародышевой плазмой. Однако можно считать доказанным, что такого свободного обмена не существует, что барьер, установленный Вейсманом между половыми клетками и телом организма, совершенно реален в функциональном смысле. В процессе дальнейшего развития науки речь может идти, таким образом, только об определении точных условий прохождения чего-либо через этот барьер, только о разделении ситуаций взаимодействия чего-либо с этим барьером на случаи прохождения и случаи отражения. Очевидно, что такое разделение нисколько не уменьшает великой роли научного постулата А.Вейсмана о раздельном существовании сомы и зародышевой плазмы.

Прием №2 с первого взгляда может показаться неким жульничеством, когда в действительности сложный процесс заменяется совершенно другим. При возникновении подобных мыслей следует вспомнить, что в действительности сложных процессов в живой природе существовать не может - они были бы ненадежны, капризны, обладали бы очень высокими факторами расплаты и, как следствие, - очень низкой эффективностью в смысле Уголева. Определенные биологические процессы кажутся нам сейчас очень сложными, но это проистекает из их полного непонимания, из незнания основных механизмов, которые в действительности их организуют. В при-

роде встречаются процессы с многими иерархическими уровнями, но взаимное проникновение уровней обычно весьма невелико - не больше чем "на половину этажа", а закономерности в рамках каждого этажа являются идейно простыми. И это создано не ради удобства наших спекуляций, а просто иначе система оказалась бы неработоспособной.

Я отдаю себе отчет в том, что использование двух упомянутых приемов возможно при наличии определенных навыков. Во-первых, необходимо визуально представлять обсуждаемый процесс в динамике, потому что этот процесс придется мысленно модифицировать. Во-вторых, необходимо ощущать те напряжения и усилия, которые существуют внутри этого процесса, потому что нужно будет время от времени мысленно оценивать положительный эффект и факторы расплаты. И.М.Сеченов называл подобные напряжения и усилия емким словом "мышечное чувство". Сам Сеченов владел упомянутыми способностями с исключительным искусством, о чем свидетельствуют его знаменитые работы "Элементы мысли" и "Кому и как разрабатывать психологию" (Сеченов, 1952). Для тех, кто хочет действительно пользоваться двумя упомянутыми приемами как инструментами для построения биологических концепций, я очень сильно рекомендую познакомиться с книгой Г.С.Альтшуллера "Алгоритм изобретения" издания 1973 года: с.86-98 - о выявлении противоречий, с.141-144 - приемы разрешения (устранения) противоречий: "Принцип дробления", "Принцип вынесения", "Принцип местного качества", "Принцип асимметрии"; с.149-151 - "Принцип предварительного исполнения", "Принцип "заранее подложенной подушки""; с.160-161 - "Принцип обратной связи", "Принцип "посредника"" и т.д. (всего 40 принципов). Технические примеры не должны смущать - развитие техники по факту на сегодня более понятно, чем процессы в любом даже самом простом биологическом объекте, а аналогия с понятным объектом всегда лучше проясняет ситуацию, чем туманные, но формально безупречные рассуждения.

Вообще говоря, если обсуждать известную на сегодня литературу с точки зрения имеющихся методик, полезных для построения биологических концепций, то необходимо отметить следующее. В рамках направления, называемого "Нейро-лингвистическое программирование" (NLP), существует 3-х томная работа Р.Дилтса "Стратегии гениев" (Дилтс, 1998) - это приятная для чтения литература, но с практической точки зрения абсолютно бесполезная. Автор принципиально придерживается мнения, что создание любых концепций зависит только от закономерностей работы человеческого мозга, они предполагаются универсальными и независящими от конкретной

области деятельности. Такого понятия, как внутренние закономерности развития конкретной науки (физики, лингвистики, биологии, и тем более эмбриологии, нейробиологии и пр.), для автора не существует. Принципиально другую ценность имеют работы Г.С.Альтшуллера - автора теории решения изобретательских задач (ТРИЗ) ("Алгоритм изобретения", 1973; "Найти идею", 1986). Методика Альтшуллера ориентирована на внутренние закономерности развития техники, и даже если большинство её приемов напрямую неприменимо для построения биологических концепций, то сама эта методика является пожалуй единственным на сегодня примером чего-то действительно работоспособного. Мне приятно отметить, что первый из описанных мною приемов идейно похож на процесс выявления и разрешения "технического противоречия" в смысле Альтшуллера (Альтшуллер и Шапиро, 1956), а второй прием чем-то напоминает "Шаг назад от идеального конечного результата" - более позднее приобретение теории решения изобретательских задач (Альтшуллер, 1986).

Работа Б.Л.Злотина и А.В.Зусман "Решение исследовательских задач" (Злотин и Зусман, 1991), созданная в традициях школы Альтшуллера, идентифицирует построение биологических концепций с нахождением "объяснительных механизмов", снимающих имеющиеся противоречия между теоретическими представлениями и экспериментальными данными, что на наш взгляд главным в общем процессе развития биологической науки не является (механизмы не обязательно должны быть "объяснительными", но они должны быть более эффективными, чем предполагавшиеся ранее). Однако введенный Б.Л.Злотиным прием, - "обращение исследовательской задачи", безусловно имеет свою область эффективности: "...в самой постановке исследовательской задачи в большинстве случаев имеется явное или скрытое указание на противоречие: "...явление происходит (или не происходит), в то время как по имеющимся представлениям должно быть наоборот..." Решить исследовательскую задачу - значит снять это противоречие, выяснить, в чем наши представления ошибочны. Анализ решений исследовательских задач, проведенный специалистами по ТРИЗ, показал, что наиболее эффективным в таких случаях является применение приема, который получил название обращение исследовательской задачи, заключающегося в том, что вместо основного вопроса "как это явление объяснить?" переходят к вопросу "как это явление получить?" Таким образом, происходит превращение исследовательской задачи в изобретательскую, в результате решения которой получают одну или несколько гипотез, подлежащих дальнейшей проверке с целью подтверждения или отклонения" (Аль-

тшуллер и соавт., 1989, с.125). С точки зрения применимости этих рекомендаций к построению именно биологических концепций следует обратить внимание на одно заблуждение, являющееся типичным для попыток применения ТРИЗ в этой сфере. Обсуждаемая ошибка наиболее четко выражена в работе П.Р.Амнуэля (Амнуэль, 1988, с.91), не касающейся биологических вопросов, но претендующей тем не менее на общенаучное значение. Ошибка заключается в следующем: при обсуждении противоречий дискуссии подвергаются не противоречия, возникающие в течение филогенетического или онтогенетического развития того или иного естественного процесса, а противоречия между экспериментальными данными и нашими представлениями о них, или же между отдельными нашими представлениями, которые кажутся несовместимыми друг с другом. Первые противоречия удобно называть "внутренними", а вторые - "внешними". Внутренние противоречия определяют биологическую эволюцию и эволюцию наших взглядов о природе, в то время как внешние противоречия бесполезны для построения биологических концепций.

Из основного труда А.А.Богданова "Тектология" (Богданов, 1989) можно извлечь понимание причин неравномерности развития компонентов любой развивающейся системы (закон относительных сопротивлений - "закон наименьших"; Богданов, 1989, кн.1, с.216-217) и множество других очень ценных авторских концепций (основанных на введении новых различений).

Известные мне работы зарубежных и отечественных философов по "логике и методологии науки" (Поппер, Кун, Агасси, Тулмин и др.) могут быть полезны только как источники конкретных примеров. Однако за примерами лучше обращаться к мемуарам ученых (Дарвин, 1957 ; Селье, 1987), монографиям (Анохин, 1968, 1975; Уголев, 1967, 1972, 1985, 1987; Селье, 1960; Дарвин, 1991, 1928; Шмальгаузен, 1982; Sleele, 1980; Jablonka & Lamb, 1995), статьям (Сеченов, 1952; Эделмен, 1981; Waddington, 1942; Pollard, 1984) и книгам по истории биологической науки (Рейвин, 1967; Бляхер, 1971; Фролов, 1968, 1988; Сойфер, 1993; Воронцов, 1999), или же к работам философов довоенного периода (Спенсер 1997, 1998а, 1998б; Бергсон, 1992, 1994, 1998, 1999). Литературы много, но концентрация хороших примеров биологических концепций в ней весьма низка (1-2 примера на книгу). Работа философа П.Фейерабенда "Против методологического принуждения" полезна только в смысле общей психологической ориентации и как адекватная оценка работ других философов (Фейерабенд, 1986). Правильное отношение между "методикой", как

конкретным протоколом, обеспечивающим высоковероятное достижение результата в решении определенного научного вопроса, и "методологией", как философским понятием, означающим de facto некоторые мысли по поводу развития науки вообще, можно уяснить из книг (Джонс, 1986; Альтшуллер и соавт., 1989), посвященным развитию технических систем и соответствующим методикам за рубежом и в СССР.

Обсуждаемые выше Приемы №1 и №2 являются компонентами "методики" в вышеупомянутом смысле (методики построения биологических концепций).

Многие примеры биологических концепций свидетельствуют о том, что теория должна содержать по крайней мере 3 блока:

1) декларирование разделения;
2) критерий разделения;
3) экспериментально наблюдаемый показатель разделения.

Данное положение имеет на самом деле достаточно большую область применимости и мы проиллюстрируем его 4-мя очень известными, но совершенно различными примерами:

Дарвин (1957, с.127-130, 135):

Блок № 1 - декларирование разделения всех особей вида на выживающих и погибающих.

Блок № 2 - введение критерия разделения: если особи хорошо приспособлены к окружению, то они выживают.

Блок № 3 - введение показателя приспособленности - если одно животное лучше (эффективнее), чем другое, выполняет какую-то локальную функцию при всех прочих равных условиях, то оно является более приспособленным.

Селье (1987, с.68-71, 124-125):

Блок № 1 - декларирование разделения реакций организма на специфические реакции и неспецифические реакции (обусловленные "стрессом").

Блок № 2 - нахождение критерия неспецифической реакции: если реакция появляется в ответ на два (или более) воздействия разной природы, то эта реакция неспецифическая (критерий не очень хороший, что явилось причиной многих разночтений идеи о стрессе).

Блок № 3 - выявление показателей стресса: если наблюдаются увеличенная кора надпочечников, тимико-лимфатическая инволюция и желудочно-кишечные язвы, то имел место стресс.

Поппер (1983, с.240-245):

Блок № 1 - декларирование существования принципиальных различий между опирающимися на опыт метафизическими и научными теориями.

Блок № 2 - выявление критерия разделения научных и метафизических теорий: если теория может быть опровергнута, то она научна (критерий был получен путем разделения понятия "проверяемость" на "подтверждаемость" и "опровергаемость").

Блок № 3 - нахождение показателя опровергаемости: если теория запрещает существование определенных событий, то она опровергаема.

Альтшуллер (1959, с.20-30):

Блок № 1 - декларирование существования различий между конструкторской и изобретательской задачами; заявление о наличии специфики изобретательского творчества.

Блок № 2 - выявление критерия разделения изобретательской и конструкторской задач: если необходимо устранение технического противоречия - задача изобретательская.

Блок № 3 - нахождение показателя наличия технического противоречия: если попытка улучшить одно свойство машины приводит у ухудшению другого - имеет место техническое противоречие.

Расчленение слитной формы как основной блок в построении концепции присущ не только классическим концепциям 100-летней давности, но и современным. Приведенные ниже примеры - тому подтверждение. Попутно рассматривается еще одна закономерность в построении концепции - переход от классификационного разделения к структурному.

Три типа разделения: классификационное, структурное и временное. Переход от классификационного разделения к структурному

Разделение бывает трех типов - классификационное, структурное и временное. При классификационном разделении вместо одного объекта постулируется существование (встречаемость в природе) двух независимых

равномощных объектов. При структурном разделении утверждается, что один и тот же старый объект состоит из двух частей, обладающих разными свойствами. При временном разделении, которое можно назвать "причинно-временным", один слитный процесс разделяется на два непересекающихся этапа, следующих друг за другом роковым образом.

Обсуждение трех видов разделения можно встретить ещё в работе И.М.Сеченова "Элементы мысли" (Сеченов, 1952, с.295): "...в настоящее время признают собственно три главных категории отношений - *сходство, сосуществование и последование,* соответственно тому, что в мысли объекты являются только в трех главных формах сопоставления: как члены родственных групп, или классификационных систем, как члены пространственных сочетаний и как члены преемственных рядов во времени".

Каково основное различие между структурным и классификационным разделением? Если разделение введено между взаимозаменяемыми в функциональном смысле объектами, то это разделение классификационное. Типичными примерами являются теория естественного отбора Дарвина о теория зачаткового отбора Вейсмана. Если же разделение введено между элементами, ни один из которых не может быть даже мысленно заменен элементом из альтернативной части разделения, то разделение структурное. Примером может быть обсуждаемое ниже разделение гена на регуляторные и кодирующие (транскрибируемые) участки.

Однако во многих других примерах различия не столь однозначны и чаще приходится говорить о "более классификационном и менее структурном" разделении и о "менее классификационном и более структурном" разделении.

При всей кажущейся простоте различий между классификационным и структурным разделением на практике возможны трудности, связанные с диффузностью понятия о взаимозаменяемости, поскольку последняя предполагает сравнение объектов только с определенной точки зрения, в определенном смысле, а не "вообще" (взаимозаменяемость "вообще" тождественна буквальной идентичности). В данном вопросе лучшую помощь могут оказать не общие рассуждения, а следующие признаки и примеры.

Практически все концепции, основанные на классификационном разделении, используют в той или иной мере механизм отбора, если отбор понимать не только в смысле "борьбы за существование", а в более широком смысле - в смысле наличия различий в дальнейшей судьбе элементов (причины этих различий могут быть самыми разными и гибель или увеличение численности части элементов вовсе не являются основными признаками от-

бора). Примером теории с различной судьбой элементов, но без "борьбы за существование", может служить разделение Ламарка на "благоприобретенные " и "не-благоприобретенные" признаки.

Однако многие другие не менее интересные концепции основаны на структурном разделении и в их основе невозможно обнаружить и следов принципа отбора. Среди наиболее известных примеров следует указать разделение на "сому" и "зародышевую плазму" Вейсмана, разделение на "фенотип" и "генотип" Иоганнсена и разделение на "доминантный аллель" и "рецессивный аллель" Менделя (Рейвин, 1967, с.12-15).

Существуют две закономерности:

1. При построении концепций сначала вводится классификационное разделение (или используется готовое ранее существовавшее классификационное разделение), а затем структурное.

2. Критерий классификационного разделения переносится в структурное без изменений или с небольшими модификациями, т.е. критерии классификационного и структурного разделений совпадают.

Данные закономерности не являются всеобщими и относятся только к определенной группе концепций; но тем не менее эта группа концепций по содержанию представителей (примеров) весьма интересна.

К этой же группе концепций принадлежит и наша концепция о наследуемых и не-наследуемых компонентах благоприобретенного признака.

Этой концепции предшествовало в действительности не только разделение Ламарка на "благоприобретенные" и "не-благоприобретенные" признаки.

Предварительно необходимо было прийти к заключению о том, что один и тот же благоприобретенный признак в одних условиях приобретения может стать наследуемым, а в других - не может. Таким образом была понята зависимость процесса наследования благоприобретенного признака от условий его приобретения. Предполагалось, что приобретение признака только в том случае может привести к его наследованию, если сам процесс приобретения протекал в течение длительного периода (приобретение признака потребовало много времени и было сравнимо по порядку величины с временем жизни животного). В противном случае наследование благоприобретенного признака бессмысленно (если признак приобретается легко и быстро, то нет никакой необходимости в его наследовании). Выводом из предшествующего абзаца стало утверждение о том, что "**Наследование приобретенного возможно только в том случае, когда приобретение завершено не до конца**" (критерий разделения при классификационном разделении).

Далее был осуществлен переход от разделения на "наследуемые" и "не-наследуемые" приобретенные признаки к разделению на "наследуемые" и "не-наследуемые" компоненты приобретенного признака. Критерий разделения был перенесен практически без изменения: **Наследуемым может быть только тот компонент приобретенного признака, приобретение которого завершено не до конца** (критерий разделения при структурном разделении).

Дарвин. Яркий пример непосредственного перехода от классификационного разделения к структурному дает история создания концепции естественного отбора (Дарвин, 1957).

Прежде всего Дарвин обратил внимание на то, что существует множество видов, каждый из которых хорошо приспособлен к своим условиям обитания. Иначе говоря, если условно выделить определенные условия обитания, то будут существовать виды, хорошо приспособленные к этим условиям, и будут существовать виды, плохо приспособленные к этим же условиям. Это классификационное разделение видов на хорошо приспособленные и плохо приспособленные являлось очевидным и во времена Дарвина, но именно на него было обращено внимание.

Дарвин перешел от классификационного разделения к предметному: животные одного вида разделились на две группы - группу хорошо приспособленных и группу плохо приспособленных. Показательно, что при переходе от классификационного разделения к предметному был сохранен принцип - разделение на хорошо приспособленных и плохо приспособленных.

Уголев. Принцип эффективности. Пример, совершенно аналогичный по структуре принципу естественного отбора, - принцип эффективности Уголева. До Уголева было распространено представление о полезных и вредных признаках - классификационное разделение. Уголев перешел к предметному разделению и заявил, что существует полезный эффект признака и вредный эффект этого же признака.

Принцип эффективности утверждает, что "Состояние системы приближается к равновесию между полезностью признака (его полезным эффектом) и его "стоимостью", т.е. отрицательным по своему биологическому значению эффектом" (Уголев, 1987, с.253).

Анохин. Теория функциональной системы. Исходно Анохиным было введено классификационное разделение - организм был разделен на отдельные

функциональные системы. Было введено также и структурное разделение - каждая функциональная система организма была разделена на центр и периферию. Эти два разделения базировались на одном принципе - разделение в обоих случаях производилось по принципу близости к приспособительному результату.

"Системой (функциональной) можно назвать только комплекс таких избирательно извлеченных компонентов, у которых взаимодействие и взаимоотношения принимают характер взаимосодействия компонентов для получения фокусированного полезного результата" (Анохин П.К. Избранные труды. Философские аспекты теории функциональной системы. - М.: Наука, 1978, с.72).

"Периферия как организующий фактор, как фактор, направляющий и корригирующий всякую эффекторную функцию, нейрофизиологами никогда не принималась во внимание и не получила правильной оценки. Только в последние годы благодаря целому ряду достижений как в области самой нейрофизиологии, так и в смежных дисциплинах (биология и невропатология) стали выдвигаться новые точки зрения, ставящие акцент на периферическом аппарате при конструировании того или иного нервного комплекса (Bethe, Uexkul, Weizsacker). (Анохин П.К. Единство центра и периферии в нервной деятельности. - 1935. Цит. по Анохин П.К. Узловые вопросы теории функциональной системы. - М.: Наука, 1980, с.16).

Разделение на центр и периферию является безусловно структурным. Однако и разделение организма на отдельные функциональные системы тоже может быть рассмотрено как структурное разделение, поскольку эти системы существуют в рамках одного организма и, следовательно, могут взаимодействовать друг с другом.

Рэфф и Кофмен (1983) в книге "Эмбрионы, гены и эволюция" сначала воспользовались известным классификационным разделением: в организме существуют регуляторные гены и структурные гены, причем изменения регуляторных генов играют более значительную роль в эволюции. Далее был совершен переход к структурному разделению: каждый ген имеет регуляторный участок и кодирующий участок, причем изменения регуляторного участка играют в эволюции существенно большую роль, чем изменения кодирующего.

Небезынтересно отметить, что многие, в том числе и редактор русского перевода, не заметили разницы между использованными классификационным и структурным разделениями: "...авторы иногда чересчур катего-

ричны или, вернее, не очень строги в формулировках. В нескольких местах они пишут, что морфологическая эволюция происходит в результате изменений в регуляторных генах, а не путем аминокислотных замен" (Рэфф Р., Кофмен Т. Эмбрионы, гены и эволюция. - М.: Мир, 1986, с.8).

На самом деле Рэфф и Кофмен пишут следующее.

Существуют "...нетранскрибируемые регуляторные участки, такие как промоторы, к которым при инициации транскрипции прилежащего структурного гена должен присоединиться фермент РНК-полимераза, осуществляющая транскрипцию. Мутации, возникающие в этих участках, не вызывают изменений последовательности аминокислот в синтезируемых белках, но могут оказывать глубокое воздействие на степень экспрессии гена и ее сроки."

"...Перемещение регуляторных последовательностей, при котором рядом со структурным геном вставляется вместо прежнего новый регулятор, обладающий иной специфичностью, может привести, как показал Берг (Berg, 1980), к фенотипически резко выраженным изменениям и послужить потенциально быстрым способом для морфологической эволюции..." (Рэфф и Кофмен, 1986, с.80).

Jablonka & Lamb (1995) в книге "Epigenetic inheritance & evolution. Lamarckian dimension" (Jablonka E., Lamb M. Epigenetic inheritance & evolution. Lamarckian dimension. - N.Y.: Oxford University Press, 1995) ввели классификационное разделение - разделение на эпигенетические и генетические системы наследования. Эпигенетические системы включат в себя ассоциированные с ДНК белки и метилирование, а генетические - собственно нуклеотидные последовательности ДНК. Далее необходимо было перейти к структурному разделению: либо рассмотреть взаимодействия упомянутых эпигенетических и генетических систем, либо разделить эпигенетические системы на две группы - системы, непосредственно взаимодействующие с процессом изменения нуклеотидных последовательностей ДНК, и системы, не влияющие на этот процесс. В книге, правда, имеется раздел, озаглавленный "Взаимодействия между генетическим и эпигенетическим наследованием" (p.160), но суть этого раздела сводится к тому, что эпигенетическая система является фоном, на котором действует система генетическая, причем какие-либо целенаправленные взаимодействия этих систем не обсуждаются.

Однако на самом деле взаимодействия эпигенетической и генетической систем позволяют разрешить большую проблему, касающуюся эволюции главным образом многоклеточных организмов. Проблема заключается в сле-

дующем. Пусть в любом условно выделенном органе или отдельной группе клеток произошла адаптивная модификация наследственного материала, касающаяся регуляторного участка какого-то гена. Однако эта модификация, в случае ее перенесения в другие органы или группы клеток, может оказаться вредной. Вредной она может оказаться и на других стадиях развития рассматриваемого органа.

Следовательно, организму необходимо иметь возможность согласования вновь вносимой модификации наследственного материала со всеми стадиями развития всех клеток индивидуума. Если материальной основой рассматриваемой модификации регуляторного участка является изменение нуклеотидной последовательности ДНК, то возврат к дикому типу в случае обнаружения вредности модификации крайне затруднен. При этом наличие двух аллелей хотя и может частично смягчить проблему, но не решает ее в принципе. Если же модификация целиком обеспечена эпигенетическими системами, то возврат к дикому типу не составляет проблемы, т.к. любые, даже стабильно связанные с ДНК, белки могут быть в принципе разрушены или инактивированы другим способом.

Таким образом, генетическая и эпигенетическая системы обладают различными полезными свойствами: генетическая - стабильность, возможность репарации; эпигенетическая - возможность реверсии к дикому типу. Отсюда с очевидностью следует предположение: процесс генетической ассимиляции любой адаптации состоит из двух стадий: эпигенетической и генетической. Сначала модификация регуляторного участка гена передается потомку в эпигенетической форме. Затем, если в течение онтогенеза потомка не выявилась необходимость в реверсии к дикому типу ни у какой группы клеток, модификация передается следующему поколению уже в генетической форме. Это предположение требует существования управляемого механизма, обеспечивающего перевод адаптивной модификации из эпигенетической формы в генетическую.

Причинно-временное разделение

Примером временного разделения может служить "Теория стадийного развития растений" Т.Д.Лысенко. Согласно теории стадийного развития, растения в онтогенезе проходят строго последовательно две обязательные стадии развития: стадию яровизации и световую стадию. Для них требуются разные условия: для яровизации - определенная температура, а для

световой - определенная длина дня. Без прохождения первой стадии растение не может вступить во вторую, не может сформироваться соцветие (цветок), дать плодоношение.

Менее известен другой пример временного разделения, также предложенный Т.Д.Лысенко:

"...Для того чтобы как-то разграничить обычные ненаследственные приспособительные изменения организма к быстро, а тем более периодически много раз меняющимся условиям, Т.Д.Лысенко чисто абстрактно предположил, что в жизни растений существуют какие-то особые периоды, в течение которых среда, ассимилируясь, изменяет наследственность. В остальное же время наследственность якобы консервативна. Все эти положения были изложены в 1936 году..." (Медведев, 1993, с.56).

В качестве третьего примера временного разделения можно привести представления о "системогенезе" П.К.Анохина. Согласно этим представлениям, формирование функциональной системы в онтогенезе животного проходит через две обязательные стадии: до-консолидационную и пост-консолидационную. Эти стадии разделены этапом консолидации функциональной системы. Как писал П.К.Анохин, "Этап консолидации раздельно созревающих компонентов функциональной системы представляет собой исключительно важный критический момент, в котором порозень созревшие компоненты объединяются в функциональную систему, дающую минимальный приспособительный результат. При этом немедленно ведущее значение приобретает центральный компонент системы" (Анохин, 1968).

Четвертым примером временного разделения может быть представление Т.Куна о существовании "нормальных" и "революционных" этапов развития науки (Кун, 1977).

Главная и сателлитные фенокопии функциональной системы: переход от классификационного разделения к структурному

Подведем некоторые итоги.

Построение любой концепции содержит 3 обязательных этапа:

1) декларирование разделения;
2) введение критерия разделения;
3) нахождение экспериментально наблюдаемого показателя разделения.

Рассмотрим возможность применения вышеупомянутых закономерностей к одному из наших собственных примеров - к разделению функциональной системы на главную и сателлитные фенокопии.

Шаг 1. Функциональная система разделена на уровне центра на несколько отдельных фенокопий. Фенокопии разделены на две группы - окончательно модифицированные и просто модифицированные.

Шаг 2. Критерий разделения.

Если связи и отношения внутри фенокопии не могут быть изменены никаким внешним естественным влиянием, то фенокопия является окончательно модифицированной (под "естественными" понимаются любые влияния, за исключением механического разрушения мозга и действия искусственных фармакологических агентов, вводимых в период активации фенокопии).

Если связи и отношения внутри фенокопии могут быть модифицированы под влиянием естественной среды так, что фенокопия может либо образовать новую функциональную систему, либо войти в состав сателлитных фенокопий новой функциональной системы, то фенокопия является просто модифицированной.

Шаг 3. Показатель разделения.

У взрослого человека или животного при переходе какой-либо сателлитной фенокопии в главную (окончательно модифицированную) одновременно образуется множество новых сателлитных фенокопий, причем эти процессы функционально сцеплены.

Однако у ребенка предположительно в ранние периоды жизни окончательно модифицированные фенокопии не формируются, а все фенокопии являются просто модифицированными. В пользу данного положения свидетельствуют следующие 3 факта: 1) эйдетическая память; 2) детская амнезия; 3) огромное влияние, которое оказывает ранний опыт на всю последующую жизнь, хотя в случае человека это влияние практически никогда не осознается. В частности, эйдетическая память - способность видеть мысленным взором ранее предъявленную и далее спрятанную картину, свидетельствует о том, что практически вся воспринятая информация без отбора в течение определенного периода является доступной для обработки. Детская амнезия - практически полное забывание событий раннего детства и полная неспособность сознательно вызывать соответствующие образы, свидетельствует о том, что весь опыт раннего детства находится в неокончательно модифицированной форме. И тем не менее этот опыт оказывает

решающее, ключевое влияние на всю последующую жизнь, что имеет место не только у человека, но и у домашних и лабораторных животных.

Можно предположить, что вся мощь психоанализа Фрейда обусловлена тем, что ранее просто модифицированные фенокопии, будучи переведены в окончательно модифицированные (более осознаваемые), развивают тормозные отношения с другими функциональными системами и, несмотря на то, что они становятся более зрелыми, их влияние на остальные процессы (функциональные системы) поддается большему упорядочиванию и большему сознательному контролю. Их влияние перестает быть роковым из-за развития способности экономичного вытормаживания, которая развивается при переходе из просто модифицированной формы в форму окончательно модифицированную. Иными словами, эти фенокопии перестают быть постоянно используемыми для организации новых функциональных систем.

Тем не менее необходимо признать, что сформулировать четкий экспериментально наблюдаемый показатель разделения на окончательно модифицированные и просто модифицированные фенокопии функциональной системы не удалось.

Существует множество экспериментальных указаний на наличие такого разделения. Среди них следует отметить постепенное повременное восстановление памяти после амнезии, вызванной механическим поражением или сотрясением мозга: сначала восстанавливаются в памяти более ранние воспоминания, воспоминания о более ранних событиях, предшествовавших травме, и уже потом события, предшествовавшие моменту нанесения повреждения непосредственно. Опыты с переучиванием и угашением ранее сформированного условного рефлекса, выполненные на животных, также позволяют предполагать наличие нескольких фенокопий у каждой функциональной системы (при любом количестве переучиваний и угашений старая функциональная система сохраняется неповрежденной и может быть активирована). Классические опыты Лешли с разрушением мозга и обнаружением зависимости сохранности памятного следа от объема удаленной ткани также позволяют предполагать наличие множества фенокопий, на что было указано ещё Эделменом. С нашей точки зрения в этих опытах важен ещё один фактор: интервал времени между разрушением мозга и тестированием животного. По нашему предположению, после изъятия части мозга должна наблюдаться некоторая динамика восстановления памяти, сходная с восстановлением памяти после амнезии, вызванной действием фармакологического агента на фоне процедуры напоминания (Литвин, 1998; Литвин и Анохин, 1999), что связано с переходом нескольких просто модифицированных

фенокопий в окончательно модифицированную форму.

Однако необходимо признать, что подавляющее большинство аналогичных опытов допускает множество различных интерпретаций и потому ни один из них не дает надежного показателя различения окончательно и просто модифицированных фенокопий.

Итак, в соответствии с методикой построения концепций введено разделение, являющееся классификационным: заявлено, что центр функциональной системы состоит из нескольких изофункциональных фенокопий, причем эти фенокопии образуют два класса: 1) окончательно модифицированные или главные фенокопии; 2) просто модифицированные или сателлитные фенокопии.

Введен критерий разделения, являющийся запаздывающим: если фенокопия не может быть модифицирована в будущем, то она сейчас является окончательно модифицированной; если же фенокопия в будущем может быть модифицирована, то она сейчас является просто модифицированной. То есть отнести ту или иную фенокопию к той или иной категории можно только по её поведению в будущем - типичный запаздывающий критерий разделения.

Далее в соответствии с рекомендациями методики необходимо осуществить следующие шаги:

1) перейти от классификационного разделения к структурному, сохранив критерий разделения (точнее говоря, дополнить классификационное разделение структурным, поскольку введение структурного разделения не отменяет и не преуменьшает значения классификационного);

2) перейти от запаздывающего критерия разделения к констатирующему критерию, а затем - к предсказывающему критерию разделения (строго говоря, дополнить запаздывающий критерий разделения констатирующим и предсказывающим критериями разделения).

Начнем со 2-й рекомендации - с перехода от запаздывающего критерия разделения к предсказывающему либо констатирующему. Рассмотрим следующий вариант:

1) если некоторая фенокопия в конкретной поведенческой ситуации наиболее быстро активируется (имеет наибольшую скорость активации), а при изменении этой ситуации наиболее быстро дезактивируется (имеет наибольшую скорость вытормаживания), то эта фенокопия станет окончательно модифицированной первой из рассматриваемых;

2) если некоторая фенокопия в конкретной поведенческой ситуации имеет низкую скорость активации и низкую скорость вытормаживания при

изменении ситуации, то эта фенокопия останется просто модифицированной.

Мы видим, что фактор времени признан важнейшим. При однократном обучении скорость активации определяется в реальном времени, а скорость вытормаживания - в течение действия внутренней обратной связи (повторного входа в смысле Эделмена) после обучения. Важно отметить, что типичные времена активации и вытормаживания, о которых идет речь, лежат в диапазоне от нескольких секунд до нескольких минут, что многим больше типичных времен проведения импульса по нервному волокну, времен синаптической задержки и пр. Времена активации и вытормаживания определяются необходимостью подстройки деятельности отдельных нервных клеток друг к другу, что требует многократной циркуляции нервных импульсов и будет объяснено ниже, - то есть данное утверждение сделано несколько забегая вперед.

Переход от классификационного разделения к структурному.

Переход от классификационного критерия к структурному необходимо осуществлять, используя один и тот же критерий разделения для двух этих случаев. Если при классификационном разделении мы говорили об окончательно модифицированных и просто модифицированных фенокопиях, то в случае структурного критерия необходимо декларировать, что внутри каждой окончательно модифицированной фенокопии существуют окончательно модифицированные и просто модифицированные звенья (внутриклеточные пути, клетки и группы клеток).

Совокупность фенокопий, принадлежащих к одной функциональной системе, можно представить себе (по аналогии) в виде соответствующего числа параллельно висящих цепей. Небольшую долю цепей составляют окончательно модифицированные фенокопии, каждая из которых содержит по крайней мере одно окончательно модифицированное звено и множество просто модифицированных звеньев. Большую часть цепей составляют просто модифицированные фенокопии, не содержащие ни одного окончательно модифицированного звена.

Сделаем применительно к случаю структурного разделения те же 3 шага, которые были применены нами в случае разделения классификационного. А именно:

1) декларирование разделения;

2) введение критерия разделения;

3) нахождение экспериментально наблюдаемого показателя разделения.

Шаг 1. Окончательно модифицированная фенокопия функциональной системы (главная фенокопия) состоит из нескольких звеньев. Звенья образуют две группы: окончательно модифицированные и просто модифицированные.

Шаг 2. Критерий разделения.

Если звено окончательно модифицированной фенокопии функциональной системы не претерпевает никаких изменений под воздействием внешних влияний, то оно является окончательно модифицированным.

Если звено окончательно модифицированной фенокопии функциональной системы может быть обратимо или необратимо изменено под воздействием активации этой же или другой функциональной системы, то это звено является просто модифицированным.

Шаг 3. Показатель разделения.

Для нахождения показателя разделения скорее всего следует обратиться к данным электрофизиологии (Швырков, 1995, с.85-96). Если нейрон при активации нескольких различных, но сходных функциональных систем, проявляет одинаковую электрическую активность, то он с большой вероятностью относится к окончательно модифицированному звену. Если же нейрон при активации двух сходных функциональных систем проявляет разную электрическую активность, то он с большой вероятностью относится к просто модифицированному звену.

В настоящее время понятно, что данный показатель является скорее всего ошибочным или по крайней мере применимым к очень узкому числу случаев (т.к. для его справедливости многие заведомо переменные параметры, например влияние просто модифицированных клеток на активность клеток окончательно модифицированных, должны быть мысленно фиксированы). Однако нам кажется, что в качестве стартовой предварительной гипотезы этот показатель все-таки может быть использован.

Таким образом мы имеем разделение, критерий разделения и показатель разделения. Разделение является структурным, критерий разделения - запаздывающим, а показатель разделения - неудовлетворительным.

Далее в соответствии с рекомендациями методики необходимо перейти от запаздывающего критерия (post hoc) к предсказывающему либо констатирующему. Однако сначала необходимо сделать некоторые предварительные замечания.

В настоящее время принято рассматривать процесс извлечения из памяти как одномоментное событие, не требующее затрат времени и тем более каких-либо перестроек. И действительно, многие опыты, выполненные

на животных (Швырков, 1978), свидетельствуют о том, что память извлекается очень быстро, характерное время приближается к типичным временам (длительностям) вызванного потенциала (ВП). Однако при более внимательном рассмотрении этих опытов всегда оказывается, что у животного задолго до формального начала эксперимента создавалась предпусковая интеграция, этому эксперименту как раз и соответствующая. То есть в действительности, к примеру, время начала обращения к памяти следовало бы отсчитывать не от момента подачи условного сигнала, а по крайней мере от момента взятия из домашней клетки.

Извлечение из памяти имеет реальную длительность в смысле Анри Бергсона или, пользуясь словами И.М.Сеченова, имеет начало, течение и конец. Какие же перестройки происходят при извлечении из памяти? В какой мере эти перестройки являются обратимыми?

Важнейшее утверждение по нашим понятиям заключается в том, что любая фенокопия, названная нами "окончательно модифицированной", состоит в действительности из нескольких действительно окончательно модифицированных звеньев и большого числа просто модифицированных звеньев. Просто модифицированные звенья подвергаются с течением времени спонтанным или индуцированным изменениям (модификациям). Однако для успешного извлечения памятного следа необходимо, чтобы все звенья фенокопии функционировали согласованно, как одно целое. Для этого просто модифицированные звенья должны хотя бы временно, на период извлечения, быть модифицированными в направлении согласования с деятельностью окончательно модифицированных звеньев. Данная модификация может быть теоретически либо очень кратковременной и обратимой (только на период извлечения), либо длительной (до прихода какого-либо нового воздействия), либо окончательной (независимой от каких-либо воздействий в будущем).

Однако в любом случае эта модификация требует времени, причем времени тем большего, чем меньше процент окончательно модифицированных звеньев и чем больше интервал времени между обучением и тестированием. Впрочем, если число окончательно модифицированных звеньев преобладает, то интервал времени между обучением и тестированием не имеет существенного значения - воспроизведение будет хорошим через любой период времени.

Очевидно, что скорость извлечения из памяти будет определяться скоростью модификации наиболее долго модифицирующегося просто модифицированного звена. Именно это звено будет являться первым кандидатом на переход в категорию окончательно модифицированных звеньев по завер-

шении своей модификации.

Отсюда можно сформулировать следующий предсказывающий критерий разделения:

1) если просто модифицированное звено ограничивает скорость перехода фенокопии в рабочее состояние (ограничивает скорость извлечения из памяти, ограничивает скорость активации функциональной системы), то это звено является первым кандидатом на переход в окончательно модифицированное состояние;

2) если просто модифицированное звено не ограничивает скорость перехода фенокопии в рабочее состояние, то оно остается просто модифицированным звеном вне зависимости от сущности своей последней модификации.

Введенный выше критерий разделения позволяет понять два важнейших процесса: процесс развития навыков и процесс категоризации.

В процессе развития навыка имеют место две как будто бы противоречивых тенденции: с одной стороны, автоматизируются стандартные операции при обычной работе, работа требует все меньше сознательного внимания и скорость её выполнения возрастает, а, с другой стороны, увеличивается эффективность работы в случае различных отклонений в работе от стандартных условий, наличия разных помех различной природы. Первое свидетельствует как будто в пользу стабилизации функциональной системы, её цементирования, в то время как второе свидетельствует в пользу увеличения пластичности функциональной системы. В действительности в течение выработки и развития навыка протекают одновременно два процесса: 1) в имеющихся фенокопиях происходит увеличение доли окончательно модифицированных звеньев, что дает увеличение автоматизма и увеличение скорости выполнения операций в стандартных условиях; 2) увеличивается число сателлитных фенокопий и фенокопий, имеющих небольшое число окончательно модифицированных звеньев, что дает увеличение эффективности работы в случае различных флуктуаций и помех.

В случае категоризации необходимо рассмотреть три теоретически допустимых возможности:

1) животное производит категоризацию путем выделения ключевых признаков, например цвета, количества конечностей и пр.;

2) животное производит категоризацию путем составления наборов из объектов, например, после последовательного предъявления крысы, мыши и опоссума создается категория "грызуны", состоящая из 3-х ранее представленных членов - крысы, мыши и опоссума;

3) животное производит категоризацию путем создания одного эластичного, как бы "резинового" образа, например, при последовательном предъявлении листьев, принадлежащих к различным породам деревьев, у животного создается один образ как бы резинового эластичного листа, последовательно натягиваемый на каждый предъявляемый реальный лист. Происходит каждый раз как бы своеобразный "морфинг" первоначального образа.

Можно утверждать, что первый способ образования категорий отсутствует в живой природе и его обсуждению мы обязаны только не очень дальновидным философам. Никакой реальный физиологический процесс не стоит за первым из описанных способов, а кажущаяся очевидность его существования является следствием совместных действий 2-го и 3-го механизмов.

Второй и третий способы образования категорий имеют ясное физиологическое объяснение: при 2-м способе каждому члену категории соответствует своя фенокопия, а при 3-м способе используется фенокопия, состоящая из окончательно модифицированных и просто модифицированных звеньев, и обладающая, соответственно, конкретной эластичностью.

Интересно, что вышеприведенные идеи хорошо согласуются со следующим различением Анри Бергсона. **Анри Бергсон** в работе "Материя и память. Очерк взаимосвязи тела и духа. (1896)" (см. Бергсон А. Собрание сочинений в 4-х томах, т.1, - М.: "Московский Клуб", 1992, с.160-317) ввел разделение памяти на две формы:

"...1. *Прошлое сохраняется в двух различных формах: 1) в форме двигательных механизмов; 2) в виде независимых воспоминаний.*

...в таком случае практическая, а значит, и обычная операция памяти - использование прошлого опыта для действия в настоящем, наконец, узнавание, должно совершаться двумя способами. Она будет осуществляться или в самом действии, автоматическим включением соответствующего обстоятельствам механизма, или будет содержать в себе работу духа, который начнет отыскивать в прошлом, чтобы направить их на настоящее, наиболее подходящие для актуальной ситуации представления" (Бергсон... , с.205).

Это же различение может служить ярким примером повышения эффективности воображаемого физиологического процесса. Причем эти две формы Бергсона не эквивалентны современному общепринятому разделению памяти на "эксплицитную" и "имплицитную" формы.

Память нужна животному для одной единственной цели: для организации будущего опыта. Вне этой цели существование памяти бессмысленно и приносит только вред организму. Данный факт был ясен ещё Герберту Спенсеру: "...память сопутствует тому классу психических состояний, которые находятся в процессе организации. Она продолжается, пока совершается их организация, и исчезает, когда организация их заканчивается." или "... связи между психическими состояниями, которые находятся в нашей Памяти, становясь вследствие постоянного повторения автоматическими, перестают быть частью Памяти." (Спенсер, 1997, с.177). Здесь Спенсер фактически вводит разделение на "память" и "автоматизмы", что довольно близко к различению Бергсона, но мы будем пользоваться исключительно терминами Бергсона, поскольку они ближе к нашим собственным представлениям.

Процесс, в котором принимает участие память, начинается с этапа обучения, следует через этап хранения, и заканчивается этапом использования памяти для организации поведения животного. Даже в настоящее время, не говоря уже о временах Бергсона, распространено представление о том, что память имеет некую самостоятельную ценность: принято говорить о "хорошей" и "плохой" памяти, безотносительно того, для организации какого поведения и в каком контексте она может быть использована. Между тем нетрудно видеть, что если мы рассмотрим какое-то поведение, организованное более-менее оптимальным образом, то окажется, что память, использованная для его организации, будет отнесена к факторам расплаты: т.е. чем меньше памяти необходимо для организации данного вида поведения в данном контексте, тем лучше. Отсюда видно, что к памяти предъявляются два требования: память должна храниться в форме, удобной для процесса её приобретения и память должна храниться в форме, удобной для процесса её использования.

Память будет удобна для процесса приобретения, если элементы памятного следа будут сгруппированы в группы по сходству, т.е. так, чтоб отдельные элементы нового памятного следа оказались именно в тех группах, образованных элементами предыдущих памятных следов, с которыми они имеют наибольшую общую часть. Именно в этом случае факторы расплаты за процесс запоминания будут минимальны, поскольку для такого запоминания потребуется наименьшее количество новых элементов. Память удобна для процесса использования, если элементы различных памятных следов, приобретенных в различные периоды, сгруппированы в группы, удобные для реализации определенного поведения или определенной части

цельного поведенческого акта. Именно в этом случае потери времени на организацию поведенческого акта будут минимальны. Противоречие можно чуть-чуть заострить, добавив требование "быстро": память должна быть удобной для быстрого запоминания и память должна быть удобной для быстрого использования.

Анри Бергсон разрешил это противоречие, постулировав существование двух форм памяти. В процессе обучения происходит образование двух форм памяти, но большую долю занимает память, удобная для запоминания. В период хранения двух форм памяти память из формы, удобной для запоминания, под воздействием внешних факторов или спонтанно копируется, преобразуясь при этом, в форму, удобную для использования. При этом удобный для запоминания вид памяти остается целым, поскольку он может пригодиться для организации какого-либо другого целенаправленного поведения. Образование формы, удобной для использования, может происходить либо в период обучения, либо в период между обучением и использованием памяти, либо непосредственно в период использования памяти. Последний случай может быть наименее желательным для организма из-за возможно слишком медленного протекания процесса организации поведенческого акта. Именно в этом случае требуется в процессе тестирования обращаться к памяти, удобной для запоминания.

Не вызывает сомнения, что память, разделенная Анри Бергсоном на две упомянутые формы, обеспечивает существование более эффективного процесса организации будущего опыта животного или человека, относительно предшествовавших представлений, основанных на слитной форме памяти.

Понятие "память" в структурном отношении идентично понятию "приобретенный признак". Причем точно так же, как при наследовании приобретенного наследуется только часть приобретенного признака, точно также при извлечении воспринятого извлекается только часть памяти, причем часть неслучайная. Использование одного и того же понятия "память" применительно к процессу обучения и применительно к процессу тестирования совершенно нелепо. Такое использование термина "память" не выдерживает никакой критики, поскольку в двух упомянутых процессах задействованы несовпадающие друг с другом сущности. Отсюда вытекает и набор вопросов, начинающийся с вопроса о том, "Какая часть памяти задействована при так называемом "извлечении памяти" или "извлечении из памяти" ? ".

Между тем многие теории памяти 3-й четверти 20-го века (см. Эдел-

мен Дж., Маунткасл В. Разумный мозг. Кортикальная организация и селекция групп в теории высших функций головного мозга. - М.: Мир, 1981; Сентаготаи Я., Арбиб М. Концептуальные модели нервной системы. - М.: Мир, 1976) основываются на постулате о том, что извлекается буквально именно та память, которая образуется при обучении (при этом говорят, например, об одних и тех же группах нейронов, задействованных при обучении и тестировании животного). Сейчас мы не можем сказать, что эти утверждения неверны, однако мы можем констатировать, что они предполагают существование весьма неэффективного процесса.

Вернемся к рассмотрению множественности фенокопий функциональной системы и обсудим полученные теоретические результаты с точки зрения методики. Сравним процесс наследования приобретенного с процессом образования поведения. Важнейшей особенностью этих двух процессов является особая роль времени, несмотря на совершенно различные временные масштабы. В случае наследования приобретенного наследуемым может стать только тот компонент функциональной системы, приобретение которого заняло наибольшее количество времени. В случае образования поведения имеют место два процесса: 1) окончательно модифицированной становится только та фенокопия, время активации которой минимально; 2) окончательно модифицированным становится только то звено упомянутой фенокопии, модификация которого занимает наибольшее количество времени.

Таким образом, адаптация в обоих случаях существенно ускоряется (относительно общепринятых представлений), причем это ускорение не требует существенных затрат. Излишне говорить о том, что в двух упомянутых случаях идет тотальная борьба за скорость и экономичность.

Однако на этом аналогии кончаются. Поэтому следует предупредить некоторые возможные ошибочные переносы и обобщения.

Во-первых, все процессы, происходящие с фенокопиями и их звеньями, происходят только путем динамических перестроек, - то есть при этом никаких принципиально новых "нервных путей" не образуется. Отсюда следует, что рассматриваемые процессы не имеют прямого отношения к наследованию приобретенного.

Во-вторых, типичные времена наследования приобретенного и образования поведения не пересекаются: если в первом случае это недели и месяцы, то во втором - минуты и часы.

Отсюда можно выделить главные условия взаимодействия двух рассматриваемых процессов - образования поведения и наследования приобре-

тенного. К тому же очевидно, что именно их взаимодействие определяет феномен нейроэволюции (по крайней мере частично).

Эти условия следующие:

1) адаптацию должны ограничивать во времени центральные, а не периферические компоненты;

2) время приобретения нового поведения должно превосходить типичное время при наследовании приобретенного;

3) адаптация должна происходить путем структурных перестроек центральных компонентов - т.е. должны быть образованы принципиально новые "нервные пути" либо путем деления клеток мозга, либо путем разрушения старых функциональных систем и рекрутирования их бывших компонентов (центральных компонентов, разумеется).

В случае взаимодействия образования поведения с наследованием приобретенного происходит следующая последовательность событий:

1) предпринимается попытка образования функциональной системы, при которой выделяются несколько неполноценных (не достигающих результата) фенокопий;

2) фенокопия, наиболее близко продвигающая организм к достижению результата, становится объектом дальнейших преобразований (таких фенокопий может быть несколько и они могут образовывать некоторую популяцию);

3) в составе каждой из фенокопий, образующих вышеупомянутую популяцию, имеется одно или несколько звеньев, ограничивающих темп приближения к достижению результата (обычно эти звенья являются отсутствующими или мешающими связями между довольно большими популяциями клеток, образующих, быть может, морфологически выделяемые структуры);

4) после довольно длительных и безуспешных попыток организации функциональной системы, длящихся быть может в течение недель и месяцев, происходит реактивация механизмов развития, активных в норме в течение эмбрионального и раннего постнатального периода; при этом происходят структурные перестройки, обеспеченные либо пролиферацией стволовых клеток мозга, либо изменением специализации предсуществовавших нейронов;

5) одновременно с реактивацией механизмов раннего развития происходит активация механизмов наследования приобретенного; при этом гены, обеспечивавшие структурные перестройки и ограничивавшие их темп, приобретают модифицированные регуляторные участки (говоря точнее, старые

регуляторные участки этих генов несколько модифицируются и, как следствие, изменяется экспрессия упомянутых генов в определенные периоды развития и при определенных внешних условиях); в данном случае речь идет только о генах, локализованных в мозге и в половых клетках (последнее преимущественно у самцов); важно, что в данном случае имеются ввиду только гены, ограничивавшие скорость структурной перестройки, а не все гены изменявшие свою экспрессию в течение названной перестройки.

Опуская детали, данный процесс, описанный выше в виде 5 пунктов, может быть представлен в терминах скорости следующим образом:

1) выбирается самая быстрая фенокопия;

2) выбирается самое медленное звено фенокопии;

3) выбирается самый медленный ген звена фенокопии;

4) регуляторный участок именно этого гена претерпевает модификацию.

Эластические и пластические перестройки в деятельности мозга

Термины "эластичность" и "пластичность" исходно заимствованы из механики. Эластичность означает способность материала восстанавливать форму после деформации, а пластичность - наоборот, способность сохранять форму, достигнутую в результате деформации.

В настоящее время применительно к нервной системе широко используется термин "пластичность", хотя в действительности большинство изменений при организации любого поведения имеют эластический характер. Например, при возникновении новой поведенческой функциональной системы не более 5% всех перестроек осуществляется путем пластических изменений, в то время как остальные 95% осуществляются путем эластических изменений, т.е. тех изменений, которые существуют только в период активации (актуализации) данной функциональной системы, а затем бесследно исчезают. Следует отметить, что пластические и эластические перестройки относятся к динамическим, а не к структурным - они не требуют разрушения или образования принципиально новых связей между компартментами мозга. При этом очевидно, что пластические изменения могут обнаруживаться только в наиболее трудно организуемых частях функциональной системы. Более того, очевидно, что в течение эволюции происходило

постоянное увеличение доли эластических перестроек относительно пластических, применительно к одноименным функциональным системам /по крайней мере в их наиболее древних отделах/ (Бернштейн Н.А. Очерки по физиологии движений и физиологии активности, - М.: Медицина, 1966, с.136-138). То есть, если на ранних стадиях эволюции для организации определенной поведенческой функциональной системы требовалось много пластических перестроек и мало перестроек эластических, то на более поздних стадиях эволюции та же функциональная система может быть организована посредством небольшого числа пластических перестроек и множества перестроек эластических.

Таким образом, эволюция мозга протекает под воздействием двух противоречивых тенденций: 1) происходит увеличение скорости организации и последующей активации новой функциональной системы; 2) происходит уменьшение доли пластических перестроек, потребных для организации этой функциональной системы, за счет увеличения доли эластических перестроек.

Выше нами различаются "скорость организации новой функциональной системы" и "скорость активации функциональной системы". Хотя каждая новая функциональная система образуется не из вакуума, а на основе нескольких фенокопий предсуществовавших функциональных систем, между организацией и активацией существует разница: при активации старой функциональной системы преобладают только эластические перестройки при минимальном проценте пластических, а при организации новой функциональной системы имеют место как эластические, так и пластические перестройки.

В терминах пластичности и эластичности при организации поведения имеет место следующая последовательность событий:

1) функциональная система сначала пытается организоваться только при посредстве динамических изменений, заключающихся в отборе и дальнейшем усилении или ослаблении предсуществовавших связей; если данный процесс очень быстро приводит к достижению функциональной системой искомого результата, то данные динамические изменения остаются эластическими, то есть создающимися экстренно, только на период существования (активности) функциональной системы, после прекращения её деятельности практически все изменения возвращаются в предсуществовавшее состояние; в данном случае процессы памяти практически не имеют места (когда человек в 100-й раз выполняет привычное простое действие в

стандартной обстановке, то количество запомненного применительно к данному эпизоду минимально, хотя и не равно абсолютному нулю);

2) если динамические изменения, направленные на достижение функциональной системой удовлетворительного результата, потребовали более длительного времени, недостижение результата создает реальную опасность или такая ситуация повторилась несколько раз, то несколько большая часть упомянутых эластических изменений переходит в форму кратковременных пластических изменений, то есть сохраняющихся в течение некоторого времени после окончания деятельности функциональной системы;

3) если упомянутые динамические изменения потребовали очень длительного времени и частота повторения или опасность ситуации велика, то значительная часть упомянутых кратковременных пластических изменений переходит в форму изменений долговременных, которые сохраняются очень долго, но могут быть разрушены вследствие какой-то новой деятельности организма;

4) если же выполнены условия п.3, но, кроме того, если период активации функциональной системы при 2-м и последующих предъявлениях ситуации чрезмерно велик или имеется угроза жизни, то отнюдь не символическая часть упомянутых долговременных пластических изменений переходит в окончательно модифицированные изменения, то есть те изменения, которые не могут быть разрушены никакой нормальной деятельностью организма;

5) если же динамические перестройки в течение длительного времени не приводят к достижению функциональной системой положительного результата и такая ситуация повторяется в течение жизни животного неоддократно, то начинается период структурных перестроек, путем активации ранних онтогенетических программ, и начиная с этого момента включаются механизмы наследования приобретенного.

Пятый (последний) пункт можно сформулировать и несколько по-другому:

5) если же окончательно модифицированных изменений недостаточно, то начинается период структурных перестроек путем активации ранних онтогенетических программ и начиная с этого момента включаются механизмы наследования приобретенного.

Понятие "достаточно" и "недостаточно" означает оценку времени активации функциональной системы: если функциональная система активируется и достигает результата быстро, то мы говорим "достаточно", если недостаточно быстро, то мы говорим "не достаточно". Применительно к

5-му пункту мы говорим "достаточно", когда функциональная система создается в течение рассматриваемого периода жизни животного, и мы говорим "недостаточно", если функциональная система, пригодная для достижения результата, не создается вообще - тогда начинаются структурные перестройки, которые требуют гораздо большего времени, чем первые 4 упомянутых пункта вместе взятые.

Построение концепций в науках о живом

Причины бесплодности общей методологии науки

(Различия между биологическими, гуманитарными и физико-математическими науками)

Михаил Михаилович Бахтин в серии работ, объединенных позже издателем под общим заглавием "Эстетика словесного творчества" (Бахтин М.М. Эстетика словесного творчества. - М.: Искусство, 1979), описал специфические особенности гуманитарных наук и их главный отличительный признак, обозначенный им как "диалогичность". Предметом гуманитарных наук являются диалогические взаимодействия между автором и читателем при посредстве текста. Текст может быть познан и в отрыве от читателя, познан, говоря словами Бахтина, "как вещь". Однако закономерности развития жанра почти целиком определяются диалогическими взаимодействиями между читателем и автором. Особенно ярко специфика гуманитарных наук продемонстрирована М.М.Бахтиным в работе 1974г. "К методологии гуманитарных наук" (Бахтин М.М. Эстетика словесного творчества. ... с.363):

"Точные науки - это монологическая форма знания: интеллект созерцает *вещь* и высказывается о ней. Здесь только один субъект - познающий (созерцающий) и говорящий (высказывающийся). Ему противостоит только *безгласная вещь*. Любой объект знания (в том числе человек) может быть воспринят и познан как вещь. Но субъект как таковой не может восприниматься и изучаться как вещь, ибо как субъект он не может, оставаясь субъектом, стать безгласным, следовательно, познание его может быть только *диалогическим*".

Бахтин М.М. "Проблема текста в лингвистике, филологии и других гуманитарных науках. Опыт философского анализа" (Бахтин М.М. Эстетика словесного творчества. ... с.285):

"Событие жизни текста, то есть его подлинная сущность, всегда

развивается *на рубеже двух сознаний, двух субъектов*.

Стенограмма гуманитарного мышления - это всегда стенограмма диалога особого вида: сложное взаимоотношение *текста* (предмет изучения и обдумывания) и создаваемого обрамляющего *контекста* (вопрошающего, возражающего и т.п.), в котором реализуется познающая и оценивающая мысль ученого. Это встреча двух текстов - готового и создаваемого реагирующего текста, следовательно, встреча двух субъектов, двух авторов.

Текст не вещь, а поэтому второе сознание, сознание воспринимающего, никак нельзя элиминировать или нейтрализовать".

Александр Михаилович Уголев в монографии "Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций" (Уголев А.М. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций: Элементы современного функционализма. - Л.: Наука, 1985) установил ряд закономерностей филогенетического развития функций, некоторые из которых, как оказалось впоследствии, могут служить эффективными приемами создания новых и совершенно независимых биологических концепций. В первой главе своей монографии А.М.Уголев описал особенности биологических наук следующим образом (с.21):

"Принято считать, что в любой области биологии первоначально приблизительное и противоречивое описание какой-либо закономерности в конце концов должно достигнуть состояния предельной ясности, которое выражается в совершенной физической или математической модели. Обычно как пример такой модели приводится модель двойной спирали ДНК в той интерпретации, которая была предложена Дж.Уотсоном и Ф.Криком. Следует, однако, подчеркнуть, что для понимания процесса передачи информации, а не принципа пространственной структуры ДНК, потребовалась гораздо более сложная технологическая схема функционирования ДНК, которая включает в себя десятки взаимосвязанных операций.

Возможно, в науках о неживой природе познание идет от первоначально смутных представлений к физическим и математическим моделям. В то же время в области биологических наук такие модели - лишь блестящие вехи на пути к пониманию технологических схем, лежащих в основе истинной жизни".

В настоящее время можно говорить об универсальной методике развития науки лишь с одной целью - с целью продемонстрировать собственную безграмотность, заключающуюся в полном незнании как гуманитарных наук, так и наук биологических (не говоря уже о науках физико-математического направления).

Тем не менее широко известны два противоположных представления о

методологии науки: 1) существование действительно полезной методологии науки невозможно; 2) имеется необходимость и реальная возможность её создания.

Примером мнения первого типа может служить точка зрения философа П. Фейерабенда: "...Наука является гораздо более "расплывчатой" и "иррациональной", чем ее методологические изображения... Различие между наукой и методологией, являющейся очевидным фактом истории, указывает на слабость последней..." (Фейерабенд П. Избранные труды по методологии науки. - М.: Прогресс, 1986, с.321).

Мнение второго типа четко выражено в статье В.В. Митрофанова и А.З. Копылова: "...Целью настоящей работы является попытка развить новые, оригинальные подходы к созданию методологии открытий новых явлений и закономерностей в любой области человеческой деятельности" (Митрофанов В.В., Копылов А.З. Диссимметрия - это открытие! Журн. ТРИЗ, 1995, N 1, с.79).

Оба приведенных утверждения в действительности неверны. Мысль о том, что создание эффективной методологии науки невозможно, так же неправильна, как и противоположная. Справедливо третье утверждение: существование **общей** методологии науки действительно невозможно, в то время как эффективные методики в **отдельных науках**, например науках о живом, могут иметь место.

Непродуктивный диалог о возможности или невозможности создания методологии науки является следствием неявного применения к обсуждаемому вопросу одного из законов формальной логики, а именно "закона исключенного третьего": "Из двух отрицающих друг друга суждений одно непременно истинно" (Логика. Ред. Д.П.Горский, П.В.Таванц. - М.: Государственное издательство политической литературы, 1956, с.273).

В науках о живом часто бывает так, что оба утверждения оказываются ложными. Верным же является третье. Как это может быть? Допустим, что некое обсуждаемое утверждение есть высказывание об одном классе реальных предметов. Если же этот класс в действительности разделяется на два подкласса, то оба высказывания могут быть одновременно "частично верными" и "частично неверными".

Аналогично неприменим к наукам о живом и другой известный закон формальной логики - "закон противоречия": "Два суждения, из которых в одном утверждается нечто о предмете мысли ("А есть В"), а в другом то же самое отрицается об этом же предмете мысли ("А не есть В"), не могут быть сразу истинными (если при этом признак В утверждается или от-

рицается о предмете мысли А, рассматриваемом в одно и то же время и в одном и том же отношении)" (Логика... , с.270-271).

Если суждение "о предмете мысли А" - утверждение о реальном объекте, то часто этот "предмет мысли А" распадается на A_1 и A_2, после чего A_1 становится соответствующим одному утверждению, а A_2 - противоположному, т.е. можно сказать, что оба первоначальные утверждения, с одной стороны, как бы верны, а с другой стороны - ложны. В жизни нередко оба "взаимоисключающих" утверждения справедливы, только относятся то они на самом деле к разным частям живого.

Попытки имплицитного использования законов формальной логики в науках о живом подчеркивают кажущуюся "неделимость" живых систем и игнорируют их многокомпонентность.

До сих пор среди исследователей и философов, занимающихся так называемой "методологией науки", принято говорить о науке "вообще", об "общих закономерностях развития науки". При этом наука предполагается чем-то однородным, монолитным и неделимым, а ее приемы и методы - универсальными. При таком подходе допускаются спекуляции "о структуре и развитии науки", подкрепляемые примерами то из биологии, то из физики, то из "чистой" математики. Позволяются иллюстрации неких якобы "общих" закономерностей примерами из развития, например, физики как нынешнего, так и позапрошлого веков. (см. Структура и развитие науки (Из Бостонских исследований по философии науки). Сборник переводов. Сост. Б.С.Грязнов, В.Н.Садовский. - М.: Прогресс, 1978). Все авторы этого сборника, - Кун, Лакатос, Фейерабенд, Агасси, Тулмин, Вартофский, Селларс, Патнэм и другие, - не предполагают каких-либо значимых различий между естественными (биология, психология и т.п.) и точными (физика, математика и пр.) науками, как в области закономерностей их развития, так и в области их инструментария. Между тем различия между естественными и точными науками настолько велики, что создание всеобщей инструментальной методики заведомо невозможно. Поэтому неудивительно, что до сих пор не известно ни одного полезного применения "общей методологии науки" к какому-либо конкретному исследованию. Известные спекуляции философов о науке откровенно бесполезны для ее собственного развития. Существует даже мнение, что само существование эффективных методик в науке невозможно. Между тем не стоит забывать, что, с одной стороны, не работающая методика примером методики не является, поэтому отсутствующие примеры не могут быть подтверждением невозможности их сущест-

вования в принципе (точно так же, как в начале века отсутствие водородной бомбы не являлось доказательством невозможности ее создания). С другой стороны, существование эффективной методики для "науки вообще" скорее всего действительно невозможно, точно так же, как и невозможно существование методики для "творчества вообще".

Все дискуссии об "общей методологии науки" являются примерами ошибки, которую можно назвать "ошибкой неразличения". К.В.Анохин называет ошибку такого типа "категориальной ошибкой": "...И здесь, я думаю, произошла вот эта важная ошибка, которую я называю "категориальная ошибка", когда два разных процесса, приводящим к двум разным результатам, стали обозначаться одним и тем же словом" (Анохин К.В. Докл. в НИИ нормальной физиологии им. П.К.Анохина РАМН, к.175, 14.02.95, 16^{00}).

Мы предпочитаем слово "ошибка неразличения", поскольку термин "категориальная ошибка" неявно предполагает предсуществование двух категорий и ошибочное отнесение некоторого события к одной из них, в то время как словосочетание "ошибка неразличения" допускает отсутствие каких-либо представлений о заранее существовавших категориях или классах.

Устранение ошибок неразличения при построении концепций

Создание новой концепции в науках о живом всегда связано с устранением по крайней мере одной ошибки неразличения. Известны примеры, когда при создании концепции устранялось множество ошибок неразличения. Один из таких примеров дает история создания Теории решения изобретательских задач Генрихом Сауловичем Альтшуллером.

Пример.

"Почему же эвристика за семнадцать веков ее существования не создала эффективных методов решения изобретательских задач?

Прежде всего потому, что эвристика с самого начала ставила слишком общую цель: найти универсальные правила, позволяющие решать любые творческие задачи во всех отраслях человеческой деятельности. Античная

философия всегда стремилась к отысканию немногих "изначальных" элементов, пригодных для объяснения широкого круга явлений. Вспомним хотя бы учение Аристотеля, согласно которому вещество построено из пяти элементов: огня, воздуха, воды, земли и эфира. В таком же примерно духе мыслилось и выявление "всеобщих элементов" творчества." (Альтшуллер Г.С. Алгоритм изобретения. - М.: Московский рабочий, 1973, с.24-25).

"Разделяя творческий процесс на отдельные стадии, Росман и другие исследователи не учитывали, что каждая стадия может проходить на качественно отличающихся уровнях.

Это типично для исследований, посвященных изобретательскому творчеству. Изобретения рассматриваются "вообще", хотя на самом деле они представляют собой множество весьма отличающихся друг от друга объектов." (Альтшуллер Г.С. Алгоритм изобретения. - М.: Московский рабочий, 1973, с.29-30).

"Со времен Паппа эвристические приемы считаются универсальными. Исследуя творчество, психологи экспериментируют на головоломках и других простых задачах, считая механизм творчества одинаковым на всех уровнях. С таким же успехом можно пытаться постичь законы кораблестроения, экспериментируя с бумажными корабликами." (Альтшуллер Г.С. Алгоритм изобретения. - М.: Московский рабочий, 1973, с.42).

"Задавая вопрос: "Как делаются изобретения?" - часто забывают, что изобретательское творчество не есть что-то неизменное. В разные эпохи изобретали по-разному. Поэтому утверждения, относящиеся к творчеству современного изобретателя, нельзя (без поправок на время) основывать на фактах, связанных с изобретениями, сделанными 50 или 100 лет назад. Однако чаще всего именно так и поступают. Описывается история какого-либо изобретения и само собой подразумевается, что выводы имеют силу и при решении современных технических задач.

"Известно, - пишет, например, Н.Середа в книге "Рабочий - изобретатель", - что английский изобретатель Генри Бессемер (1813-1898), не будучи металлургом и не располагая необходимыми теоретическими сведениями, эмпирически открыл и запатентовал в 1860 году способ переделки жидкого чугуна в литую сталь путем продува сквозь него сжатого воздуха во вращающемся конверторе. Следовательно, в числе изобретателей есть и такие, которые не имеют достаточных теоретических познаний, их изобре-

тения являются результатом пытливой мысли и упорного, кропотливого труда..."

Бессемер действительно пришел к своему изобретению на ощупь, но сейчас, спустя столетие, в той же металлургии искать новое эмпирическим путем крайне нерационально". (Альтшуллер Г.С. Алгоритм изобретения. - М.: Московский рабочий, 1973, с.66-67).

Из приведенных примеров можно сделать два вывода:

1) устранение ошибок неразличения - необходимый блок в построении концепции;

2) при создании методики необходимо сначала сузить разнообразие решаемых задач до получения содержательных рекомендаций, а уже потом обсуждать действительный уровень их универсальности.

Отличия ключевых моментов при создании физических теорий от аналогичных моментов при построении концепций в науках о живом хорошо видны из сопоставления примеров, описанных в этой работе, с примерами из истории развития физики в изложении Ричарда Фейнмана (Фейнман Р. Характер физических законов. - М.: Наука, 1988, с.148-149):

"Теперь я хочу рассказать вам об искусстве угадывания законов природы. Это действительно искусство. Как же это делается? Для того чтобы попытаться получить ответ на этот вопрос, можно, например, обратиться к истории науки и посмотреть, как это делали другие. Вот поэтому мы и займемся историей.

Нам нужно начать с Ньютона. Он находился в таком положении, что его знания были неполными, и он мог угадывать законы, сопоставляя понятия и представления, которые лежали близко к эксперименту. Между наблюдениями и экспериментальной проверкой не было дистанции огромного размера. Таков первый способ, но сегодня при его помощи вам вряд ли удастся добиться успеха.

Следующим великим физиком был Максвелл, открывший законы электричества и магнетизма. Вот что он сделал. Он объединил все законы электричества, открытые Фарадеем и другими учеными, работавшими до него, разобрался в том, что у него получилось, и понял, что с математической точки зрения один из этих законов противоречит другим. Для того чтобы все это выправить, ему нужно было добавить в уравнение еще одно слагаемое. Так он и сделал, придумав для себя модель из расположенных в

пространстве шестеренок и зубчатых колес. Он нашел, каким должен быть новый закон, но никто не обращал на этот закон никакого внимания, так как никто не верил в его механизмы. Сегодня мы тоже не верим в эти механизмы, но полученные Максвеллом уравнения оказались правильными. Так что рассуждения могут быть неправильными, а ответ - верным.

В случае с теорией относительности характер открытия был совершенно другим. К этому времени накопилось много парадоксов: известные законы давали взаимно исключающие результаты. Формировался новый тип анализа - с точки зрения возможной симметрии физических законов. Ситуация была особенно сложной, ибо впервые стало ясно, что законы (и пример тому законы Ньютона) очень долго могут считаться правильными и все же в конце концов оказаться неверными. Кроме того, было трудно поверить, что могут быть неверными такие обычные, казалось бы, от рождения нам присущие представления о пространстве и времени.

К открытию квантовой механики мы пришли двумя совершенно разными путями - и пусть это послужит нам уроком. Здесь вновь, и даже в большей степени, накопилось огромное число парадоксов, открытых экспериментальным путем, и их никак не удавалось разрешить на основании уже известных законов. Дело было не в том, что нам не хватало знаний, а в том, что их было слишком много. Вы предсказываете, что должно происходить одно, а на самом деле происходит совсем другое. Два разных пути были выбраны Шредингером, который угадал основное направление, и Гейзенбергом, утверждавшим, что нужно исследовать только то, что может быть измерено. Эти два совершенно различных философских подхода привели в конце концов к одному открытию.

В самое последнее время в связи с открытием уже упомянутых мною законов слабых взаимодействий (распад нейтрино на протон, электрон и антинейтрино, о которых далеко еще не все известно) возникла совсем другая ситуация. На этот раз нам просто не хватало знаний и догадки строились лишь о виде уравнений. Но теперь особенную трудность представляло то, что все эксперименты оказались неправильными. А как можно угадать правильный ответ, если каждый теоретический результат расходится с экспериментом? Для того, чтобы утверждать, что эксперимент не́верен, требуется немалое мужество.

Сейчас у нас нет парадоксов, по крайней мере на первый взгляд. Правда, у нас есть эти бесконечности, которые вылезают наружу при попытке объединить все законы в единое целое, но люди так набили руку на том, как прятать весь мусор под ковер, что порой начинает казаться,

будто это не так уж серьезно. Как и прежде, то, что мы открыли все эти частицы, ни о чем не говорит кроме того, что наши знания неполны. Я уверен, что в физике история не повторится, как это видно из уже приведенных примеров...".

Согласно Фейнману "...поиск нового закона ведется следующим образом. Прежде всего о нем догадываются. Затем вычисляют следствия этой догадки и выясняют, что повлечет за собой этот закон, если окажется, что он справедлив. Затем результаты расчетов сравнивают с тем, что наблюдается в природе, с результатами специальных экспериментов или с нашим опытом, и по результатам таких наблюдений выясняют, так это или не так..." (Фейнман, с.142).

Разница в приемах работы между физикой и науками о живом проявляется и в отношении к аналогии как к инструменту. В то время как Ганс Селье считал аналогию безусловно полезным инструментом, Ричард Фейнман полагал, что полезность аналогий ограничена, говоря, что "Если я попытаюсь ограничиться одними аналогиями, то у нас ничего не выйдет" и "Я не стану проводить никаких аналогий с чем-нибудь всем нам знакомым, а просто расскажу, как обстоит дело" (Фейнман, с.117).

С другой стороны известно, что в физике огромную роль играет математика, в то время как в науках о живом математике часто отводится весьма вспомогательная роль.

Ричард Фейнман, в ответ на распространенную реплику, что "математика - это просто язык", говорил, что "Я в этом сомневаюсь, потому что математика - не просто другой язык. Математика - это язык плюс рассуждения, это как бы язык и логика вместе. Математика - оружие для размышления" (Фейнман, с.35) и "математика дает глубокое описание природы, а всякая попытка выразить природу, опираясь на философские принципы или интуитивные механические аналогии, не приводит к серьезным результатам" (Фейнман, с.49).

Таким образом, науки о живом должны обладать специфическими закономерностями структуры и развития, отличающими их от других естественных и физико-математических наук. Последняя мысль не означает, что гуманитарные, физико-математические и биологические науки не имеют общих элементов. Общие элементы имеются: развитие любой условно выделенной концепции в каждой из упомянутых наук можно описать S-образной кривой, отражающий существование трех этапов, и к развитию каждой науки в какой-то мере применимы законы диалектики. Однако элементы, определяющие

направление развития каждой науки, строго специфичны.

История развития наук о живом показывает, что концепции, оказавшие существенное влияние на темпы и направление развития представлений, все как одна содержали разделение старого понятия-представления на два новых.

Например, открытие условного рефлекса И.П.Павловым сопровождалось разделением представлений о поведении (о рефлексе в частности), на условный рефлекс и безусловный рефлекс. Это разделение определило необходимость выработки критерия, отделяющего условный рефлекс от безусловного. Анализ многих других концепций показал, что введение разделения и выработка критерия - общие элементы всех сильных концепций.

Роль концепций в развитии биологической науки

Петр Кузьмич Анохин в заключении монографии 1968 года "Биология и нейрофизиология условного рефлекса" (Анохин П.К. Биология и нейрофизиология условного рефлекса. - М.: Медицина, 1968, с.536) сформулировал требования, предъявляемые к рабочей гипотезе:

"...для того, чтобы гипотеза стала двигателем научного прогресса, она обязательно должна удовлетворять следующим трем требованиям:

1. Убедительно разрешать накопившиеся в данной области противоречия, мешающие дальнейшему продвижению вперед.

2. На основе новейших достижений науки наиболее приемлемо объяснять прежние не вызывающие сомнения фактические данные, не нашедшие ранее объяснения.

3. Расширять перспективы дальнейших исследований, открывать новые возможности экспериментирования, обогащать исследовательскую работу постановкой таких новых вопросов, которые только и могли возникнуть благодаря данной рабочей гипотезе.

В этом мы видим благотворное действие рабочей гипотезы на ход разработки любой проблемы. Если же гипотеза не удовлетворяет этим трем требованиям, она становится бесполезной для исследовательской работы".

Развитие любой области биологической науки определяется развитием соответствующих концепций. Именно на основе той или иной концепции осуществляется конструирование осмысленных экспериментов. Альтернатив-

ные представления, например о том, что развитие области определяется развитием экспериментальных методов, оказались не соответствующими действительности.

Однако неправильно было бы делать вывод, что развитие экспериментальных методов совсем не оказывает влияния на ход развития биологической науки. Такое влияние имеет место на последнем этапе развития любой концепции. Обсуждению различных этапов развития концепции посвящен следующий раздел.

Три этапа в построении концепции: выявление условий, локализации и механизма процесса

"...Начало всегда остается самым замечательным моментом всякого явления". КАРЛЕЙЛЬ "SARTOR RESARTUS" (эпиграф книги: Адольф Э. Развитие физиологических регуляций. - М.: Мир, 1971).

Развитие концепции, как и развитие почти всех живых объектов, имеет три четко выраженных этапа и описывается S-образной кривой. При этом по горизонтальной оси отложено время в соответствующем масштабе, по вертикальной - некоторый важный показатель объекта. В качестве примера "живого объекта" можно рассмотреть кривую уровня удельной активности амилазы в зачатке поджелудочной железы на разных стадиях эмбрионального развития мыши /Адольф Э. Развитие физиологических регуляций. - М.: Мир, 1971, с.90/). В этой же монографии содержится много других примеров, поясняющих известную мысль, что "Если построить график зависимости *p* (уровня развития регуляции) от возраста /животного/, то можно определить тот возраст, в котором начинается регуляция, тот возраст, когда регуляция достигает половины максимального уровня, и возраст максимальной регуляции" (Адольф... , с.56-57).

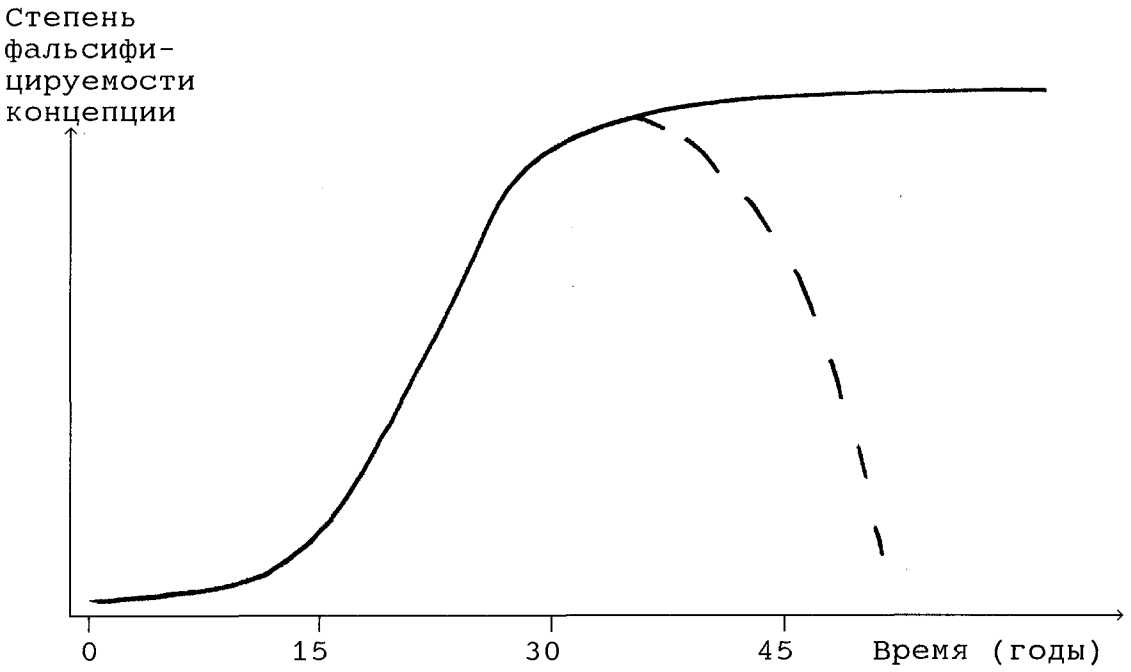
В случае научной концепции характерный масштаб времени выражается в десятках лет, а показателем развития концепции является введенный Карлом Поппером параметр "степень фальсифицируемости" (Поппер К. Предположения и опровержения. Рост научного знания, 1972. // В кн. Поппер К. Логика и рост научного знания. Избранные работы. - М.: Прогресс, 1983, с.240-245).

Карл Поппер, обсуждая критерий, отделяющий научные теории от не-научных, подверг анализу такой обычно рассматриваемый критерий как "проверяемость". Ранее, до Карла Поппера, было принято считать, что условием, позволяющим считать концепцию "научной" является её "проверяемость". Карл Поппер разделил понятие "проверяемость" на "подтверждаемость" и "опровергаемость". Оказалось, что возможность подтверждения теории (подтверждаемость) ничего не говорит о её содержательности, поскольку найти подтверждения чему-либо можно сравнительно легко. Иная ситуация оказалась с возможностью опровержения теории: выяснилось, что все теории, оказавшие влияние на развитие науки (Поппер приводит здесь пример с теорией относительности Эйнштейна), могли бы быть опровергнуты, если бы обнаружились соответствующие экспериментальные результаты. Таким образом, Карл Поппер установил несимметричность понятий "опровергаемость" и "подтверждаемость" и определил "опровергаемость" как критерий качества научной теории. Из понятия о возможности опровержения последовало представление о существовании различных степеней возможности опровержения - о существовании "степени фальсифицируемости". В результате оказалось, что чем больше различных событий теория запрещает, тем больше степень фальсифицируемости теории, т. е. тем она лучше.

Концепция всегда рождается в незрелом виде, основные постулаты сформулированы нечетко, количество запрещаемых концепцией событий невелико, увеличение степени фальсифицируемости идет медленно, разработкой концепции занимается один или несколько человек, какая-либо конкуренция отсутствует. Интересен пример с концепцией стресса Ганса Селье. Сам Селье говорил о критике концепции стресса следующее (Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. - М.: Медгиз, 1960, с.180):

"Говорилось, не без ехидства, что мои теории слишком пластичны, что они почти "полиморфны" по своей природе. Безусловно, концепция адаптационного синдрома и болезней адаптации является гибкой концепцией; если бы она не была таковой, то каждое новое открытие делало бы её непригодной. Только гибкая теория, поддерживаемая учеными, которые стремятся изменить её и дополнить новыми фактами, способна к длительному существованию".

Итак, ниже представлен график, где по вертикальной оси отложена степень фальсифицируемости - количество важных событий и/или процессов, существование которых концепция запрещает, а по горизонтальной - время развития концепции в годах.



В целом, развитие концепции идет в направлении увеличения степени фальсифицируемости (согласно Попперу).

Итак, в начале пути Гансу Селье говорили о том, что его концепция стресса настолько пластична, что может объяснить любой экспериментальный факт. Но на самом деле относительно высокая степень пластичности концепции и, как следствие, низкая степень фальсифицируемости, - характерная особенность 1-го этапа развития любой концепции.

Второй этап характеризуется увеличенной скоростью роста степени фальсифицируемости, одновременно растут популярность концепции и число людей, участвующих в ее развитии, работа над концепцией становится престижной, связанные с концепцией вопросы в научно-популярной литературе начинают называть "передним краем науки", появляется конкуренция.

Третий этап - остановка роста степени фальсифицируемости, исчерпание резервов развития концепции. Третий этап может иметь два направления течения: 1) стабилизация степени фальсифицируемости, полная консервация концепции, полное отсутствие всяких изменений (пример Поппера - классическая механика Ньютона); 2) уменьшение степени фальсифицируемости, деградация концепции, введение гипотез ad hoc, увеличение количества конвенционалистских уловок (пример Поппера - теория истории Маркса). Однако именно в начале третьего этапа популярность концепции достигает максимума, концепция потребляет наибольшее количество

средств и ее развитие требует наиболее тонкого и сложного оборудования, а также незаурядной квалификации исследователей. Конкуренция на третьем этапе становится максимальной и часто приобретает отвратительные формы. Именно на третьем этапе решающее влияние на развитие концепции начинает оказывать эволюция экспериментальных методов. Каждый из экспериментальных методов имеет свою S-образную кривую развития, где по вертикальной оси отложено качество главного показателя данного метода (например, пространственное разрешение для оптических методов; пространственное и временное разрешения для позитронно-эмиссионной томографии и функционального ядерно-магнитного резонанса, временное разрешение для блокаторов синтеза белка и РНК). Развитие экспериментальных методов начинает определять развитие концепции начиная со второй половины 2-го этапа её развития.

Важно подчеркнуть, что из приведенного описания трех этапов развития концепции не следует утверждение о том, что один из них чем-то лучше, чем другой. Все три этапа в равной мере необходимо должны присутствовать в развитии концепции. Любой процесс имеет начало, течение и конец. Другое дело, что одним исследователям больше нравится работать на 1-м и 2-м этапах, а другим - на 2-м и 3-м. В истории биологии нам удалось пока выявить лишь одного человека, одинаково продуктивно работавшего на 1-м и 3-м этапах. Этот человек - Роналд Фишер. По-видимому, работе на 1-м и 3-м этапах соответствуют слишком разные способы мысленного представления ситуации. Фишер же (но не его так называемые "последователи") с одной стороны, известен использованием математических методов, а, с другой стороны, ввел разделение на "мутации" и "модификации доминантности" (можно сказать: "гены" и "гены-модификаторы доминантности"), что послужило основой понимания роли доминантности и рецессивности в эволюционном процессе (см.: Митрофанов В.Г. Доминантность и рецессивность. - М.: Наука, 1994, с.34-37). Однако Фишер был вообще странным человеком, судя по имеющимся литературным описаниям (Вейр, 1995; Митрофанов, 1994).

В науках о живом все три этапа имеют еще и свои специфические особенности.

Особенности первого этапа наиболее четко сформулированы И.П.Павловым и П.К.Анохиным:

"Подытоживая свои лекции о работе больших полушарий головного мозга, И.П.Павлов четко разграничивал "плоскости" исследования в об-

ласти высшей нервной деятельности в связи с требованиями о п р е д е л е н н о й п о с л е д о в а т е л ь н о с т и в постановке вопросов пред лицом вновь открывшихся необъятных горизонтов все новых исследований.

Ввиду принципиальной важности общих исходных установок И.П.Павлова в разработке вопросов высшей нервной деятельности, а также ввиду руководящего значения их для формулировки задач дальнейших исследований я позволю себе привести полностью его высказывание по этому вопросу.

Начиная свою 22-ю лекцию по физиологии высшей нервной деятельности, И.П.Павлов говорил: "При научном изучении животных явлений есть несколько плоскостей, на которых можно вести это изучение. Можно иметь в виду непременную физико-химическую основу жизненных явлений и методами физики и химии анализировать элементарно жизненное явление. Дальше, считаясь как с фактом с эволюцией живого вещества, можно стараться свести деятельность сложных конструкций живого вещества на свойства элементарных форм его. Наконец, охватывая деятельность сложных конструкций во всем их действительном объеме, можно отыскивать строгие правила этой деятельности, или, что то же, констатировать все те условия, которые точно определяют течение деятельности во всех ее моментах и вариациях. Плоскость, на которой мы стояли в описанном исследовании, есть, конечно, последняя плоскость. На этой плоскости наше внимание не занимал вопрос о том, что такое раздражение и торможение в их последнем глубоком основании. Мы брали их как два фактических данных, два основных свойства нашей сложной конструкции, два главнейших проявления деятельности этой конструкции. *Мы не ставили себе задачей деятельность полушарий свести на элементарные свойства нервной ткани, как они установлены для нервного волокна. Мы даже не останавливались подробно на вопросе о возможном размещении двух основных явлений этой деятельности - раздражения и торможения - по двум элементам нашей конструкции: нервным клеткам и соединительным пунктам или путям между нервными клетками, удовлетворяясь временным предположением, что то и другое суть функции нервных клеток* (курсив Анохина). Что изучение условных рефлексов есть изучение деятельности клеток коры больших полушарий, конечно, не может подлежать сомнению".

Из приведенной цитаты видно, что открыв совершенно новую область исследования, И.П.Павлов поставил перед собой прежде всего задачу общего характера - изучение "п р а в и л д е я т е л ь н о с т и" коры

больших полушарий: закона сигнала, закона временной связи и т.д., как они выражены в динамике основных нервных процессов коры больших полушарий - возбуждения и торможения.

Правда, И.П.Павлов очень часто выходил за пределы намеченной им для себя плоскости исследования, ибо часто он обсуждал как природу основных корковых нервных процессов, так и их отношение к процессам нервной системы вообще. Это и понятно. Исследования последних лет его жизни все чаще вызывали необходимость ответить на вопрос: что такое торможение, каково его происхождение и физико-химическая природа?

Все же главное направление исследований И.П.Павлова состояло в подробнейшей систематизации и физиологическом объяснении основных "правил деятельности" коры больших полушарий." (Анохин П.К. Биология и нейрофизиология условного рефлекса. - М.: Медицина, 1968, с.267-268).

Каждому из трех этапов в развитии концепции соответствуют свои специфичные наборы вопросов, на которые необходимо получить ответы.

В течение трех этапов необходимо выяснить следующее:

1-й этап - условия возникновения эффекта;
2-й этап - локализация структур, ответственных за эффект;
3-й этап - распространение и/или молекулярные механизмы эффекта.

Пример.

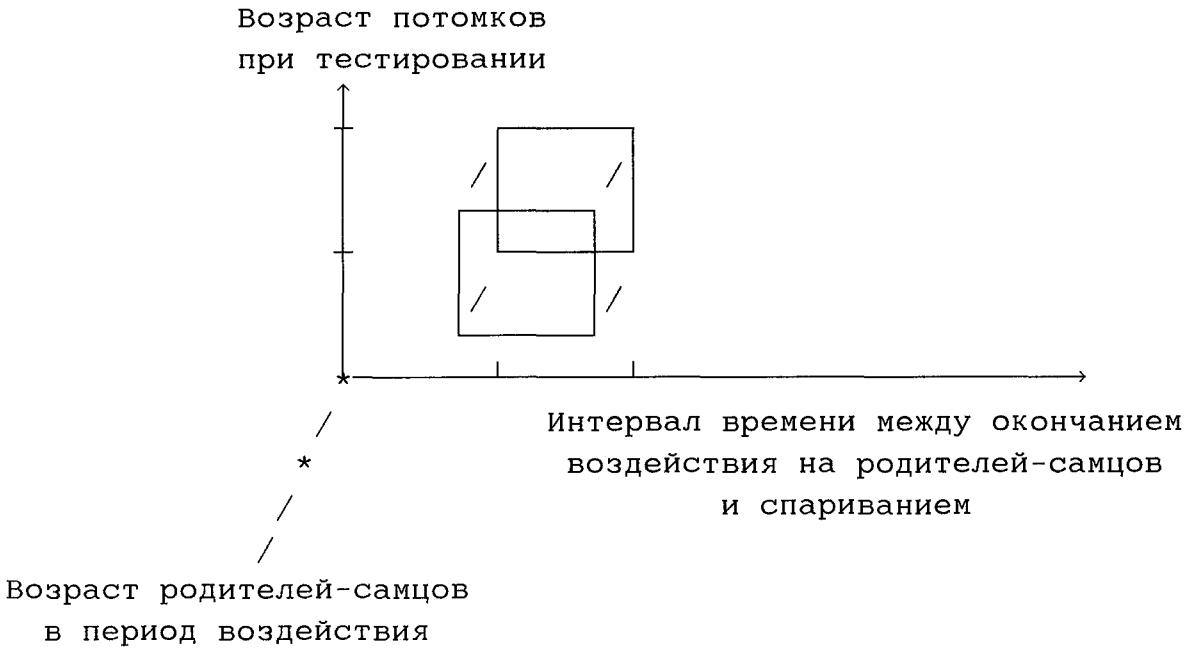
"Многолетняя разработка и продумывание тех вопросов, решение которых могло бы составить общую основу для анализа процесса торможения, привели нас к выводу, что такими вопросами являются следующие: 1) физиологические механизмы возникновения внутреннего торможения; 2) локализация внутреннего торможения; 3) физиологические механизмы распространения внутреннего торможения. (Анохин П.К. Биология и нейрофизиология условного рефлекса. - М.: Медицина, 1968, с.274).

Работа на разных этапах требует оборудования разного уровня сложности и разной квалификации исследователей. Если на первом этапе стоимость приборов и реактивов пренебрежимо мала, их использование не требует специальных навыков, работа часто выполняется просто широко обра-

зованными людьми (неспециалистами, поскольку специалисты в обычном понимании этого слова на первом этапе в природе отсутствуют), то на втором этапе приборы и методики являются уже почти "современными" и требуют существенных затрат, работа может быть выполнена только достаточно квалифицированными специалистами, в то время как на третьем этапе наличие действительно современных методик и высочайшая квалификация являются необходимыми требованиями, поскольку в противном случае какая-либо работа на третьем этапе не может быть выполнена вообще. Небезынтересно отметить, что и во времена И.П.Павлова научные журналы были заполнены рекламой "современного" исследовательского оборудования (напр., микроскопов), но достоверно известно, что основные результаты были получены И.П.Павловым без использования модных приборов.

Экспериментальной задачей первого этапа является установления условий протекания изучаемого процесса. Что под этим понимается? Очень часто, обнаружив некоторое явление, исследователь, привыкший работать по стандартам второго этапа, считает достаточным тщательно запротоколировать условия появления интересующего феномена, повторить эксперимент хотя бы один раз при этих же условиях, а затем сразу же перейти к изучению молекулярных или каких-то других механизмов рассматриваемого процесса, использую самые современные методы исследования. С точки зрения логики первого этапа такая тактика является глубоко ошибочной. На первом этапе необходимо прежде всего установить границы, отделяющие области существования процесса от тех областей, где протекание или наблюдение процесса невозможно. Содержание эксперимента очень часто заключается в некотором воздействии на животное или растение и последующем тестировании результата этого воздействия. Поэтому эксперимент может быть охарактеризован множеством параметров, например такими как "интервал времени между воздействием и тестированием", "длительность воздействия", "сила воздействия", "время суток воздействия", "время суток тестирования", "возраст животного или растения во время воздействия", "пол животного или растения". На первом этапе необходимо выяснить, какие из параметров являются наиболее важными для протекания изучаемого процесса, и каковы должны быть значения этих параметров, чтобы процесс имел место. Иными словами, в пространстве параметров должна быть выявлена область или несколько областей, в которых изучаемый процесс имеет место; свободное от этих областей пространство должно соответствовать экспериментальным ситуациям, при которых процесс невозможен. Слова о том, что процесс "возможен или невозможен" являют-

ся, конечно, упрощением ситуации, поскольку очень часто при изменении условий качественно изменяется характер процесса или же градуально изменяется его выраженность. Все эти модификации процесса в зависимости от изменения условий должны быть выявлены в течение первого этапа. Игнорирование этого требования приводит к тому, что эффект является не только невоспроизводимым в других лабораториях, но его воспроизведение сильно затруднено и в собственной лаборатории.



Например, в случае изучения процесса наследования приобретенных признаков, протокол эксперимента заключается в специальном воздействии на родителей-самцов, спаривании их с интактными самками и изучении полученного потомства. При этом важнейшими являются по крайней мере три параметра: 1) возраст родителей-самцов в период воздействия, 2) интервал времени между окончанием воздействия и спариванием, 3) возраст потомков, при котором осуществляется их тестирование. Эти параметры можно изобразить в 3-мерной системе координат следующим образом.

Если выбранные параметры являются действительно важными, то на каждой оси должны быть найдены по крайней мере две точки, одна из которых соответствует наличию эффекта, а другая - отсутствию. Для случая 3-х осей (3-мерного пространства) необходимо исследовать в соответствии с данной логикой по крайней мере 8 точек (т.е. необходимо поставить 8 различных экспериментов, отличающихся друг от друга отложенными

по осям параметрами, причем последние должны образовывать в трехмерном пространстве в простейшем случае вершины параллелепипеда /см.рис./).

Образцом экспериментальной работы на 1-м этапе может служить деятельность И.П.Павлова. Павлов "выбрал" первый этап. Первый этап можно выбрать и сейчас (естественно, уже в другой области науки). Проблема наследования приобретенного, описанная в Части II настоящей работы, может служить примером.

Другой особенностью первого этапа является значительная диссоциация между теоретической и экспериментальной работой. Если образцом экспериментальной работы была названа деятельность И.П.Павлова, то образцом теоретических изысканий могут служить труды И.М.Сеченова (Рефлексы головного мозга; Кому и как разрабатывать психологию; Элементы мысли). Однако Сеченов был весьма посредственным экспериментатором по сравнению с И.П.Павловым, а И.П.Павлов был весьма посредственным теоретиком по сравнению с И.М.Сеченовым /не будем обсуждать этот вопрос более подробно - желающие могут считать сие утверждение личной субъективной оценкой/. Данный факт не может не навести на мысль, что эффективные методы работы на первом этапе в области теории и эксперимента могут существенно различаться, и, более того, весьма вероятно, что выдающаяся теоретическая проработка предмета исследования на первом этапе необязательна для успешной экспериментальной работы, причем справедливо и обратное.

Часто исследователи в различных областях биологии при построении теории негласно руководствуются правилом, что каждый сделанный шаг в построении теории должен быть экспериментально подтвержден прежде, чем позволительно сделать шаг следующий. Отклонения от этого правила называют беспочвенным фантазированием, спекуляцией и т.п. Использование названного правила может быть полезно на 2-м и 3-м этапах исследования, однако на 1-м этапе применение данной рекомендации заводит в тупик. На первом этапе количество неизвестной информации настолько превосходит количество известной, что правильно проинтуировать изучаемый процесс возможно только в случае практически полного отрыва от известных экспериментальных данных (которые на данном этапе не только фрагментарны, но и большей частью неправильно интерпретированы).

Целью процесса, который я называю "интуированием", является получение мысленной картины изучаемого процесса, причем картины максимально детальной. Развертывающаяся во времени мысленная картина должна быть весьма подробной. При опоре же только на экспериментальные данные

на первом этапе возможно получение только крайне размытого, диффузного и неконкретного образа, справедливость которого нельзя ни подтвердить, ни опровергнуть. Мысленная картина, сравниваемая с экспериментом, должна быть конкретной. Весьма забавно, что зачастую детальное видение ситуации, слабо опирающееся на 1-м этапе на известные экспериментальные данные, может более правильно предсказывать будущие экспериментальные результаты, чем прогноз, основанный на "законной" экстраполяции полученных ранее данных.

Для построения конкретной мысленной картины обычно необходимо пройти большой путь, построенный из предположений и цепочек вытекающих из них следствий. Причем, если согласно стандартам 2-го этапа после каждого нетривиального предположения должна следовать его экспериментальная проверка, то согласно стандартам 1-го этапа, после выдвижения предположения должны быть установлены его первичные следствия в максимальном объеме, потом, не прибегая к проверке этих следствий, должны быть выявлены вторичные следствия, и так далее до тех пор, пока картина не станет настолько отчетливой, что известные экспериментальные данные будут согласовываться с ней сами собой.

Обычно, пройдя значительную часть этого пути в направлении построения концепции на 1-м этапе, нельзя уже без улыбки смотреть на те наивные представления, которые можно было бы по ошибке начать проверять экспериментально в самом начале. Ранние представления не должны соответствовать действительности, потому что они просто неверны, т.к. плохо проинтуированы ("не до конца").

Иллюстрацией данного положения могут служить слова великого изобретателя Никола Тесла, чьим именем названа единица измерения электромагнитной индукции в системе единиц СИ (Никола Тесла. Мои изобретения. Цит. по: Дилтс Р. Стратегии гениев. Т.3. Зигмунд Фрейд, Леонардо да Винчи, Никола Тесла. - М.: Независимая фирма "Класс", 1998, с.336-337):

"Мне было около 17 лет, когда я стал серьезно думать об изобретениях. Тогда, к моему огромному удовольствию, я заметил, что могу очень легко визуализировать. Мне были не нужны модели, рисунки или эксперименты. Я мог рисовать их в моем сознании. Так, бессознательно я пришел к тому, чтобы разработать новый метод материализации изобретательских идей и конструкций, полностью противоположный чисто экспериментальному и, по моему убеждению, столь же быстрый и эффективный. В тот момент,

когда некто конструирует устройство для проверки на практике сырой идеи, он неизбежно оказывается погрязшим в деталях и дефектах такого аппарата. По мере того, как он занимается его усовершенствованием и реконструкцией, способность к концентрации уменьшается и он теряет представление о принципе, лежащем в его основе. Результатов можно достичь, но всегда за счет потери качества.

Мой метод иной. Я не спешу приступать к практической работе. Когда у меня рождается идея, я сразу в воображении начинаю строить прибор. Я изменяю конструкцию, произвожу усовершенствования и у себя в мозгу привожу в действие этот прибор. И мне абсолютно безразлично, запускаю ли я свою турбину у себя в мыслях или испытываю в моей мастерской. Я даже могу заметить, что нарушилась её балансировка. При этом не существует никакой разницы в результатах. Таким образом я быстро развиваю новую концепцию и могу усовершенствовать её, ни до чего при этом не дотрагиваясь. И как только я дойду до такой стадии, когда произведу в изобретении все возможные улучшения, которые я мог придумать, и когда больше не увижу нигде никаких недостатков, только тогда я воплощаю в конкретной форме продукт моего воображения. Моё устройство неизменно будет работать так, как я и рассчитывал, и результат эксперимента всегда получается таким, каким я его запланировал... ...Я утверждаю, что воплощение на практике сырой идеи, как это обычно делается, является ничем иным, как потерей энергии, денег и времени". (Никола Тесла. Мои изобретения)".

Вторая часть данного текста посвящена проблеме наследования приобретенного - это типично первоэтапная проблема. В процессе её обсуждения довольно часто можно было услышать, что прежде чем говорить о том, что одни компоненты приобретенного признака могут наследоваться, а другие - не-наследоваться, и обсуждать какие-то следствия этого, следовало бы показать, что процесс наследования приобретенных признаков вообще может иметь место, что "хоть что-то наследуется".

Однако показать именно **это** как раз и невозможно, потому что процесс наследования приобретенных признаков, как он мыслим обычно, не имеет места в природе. Ожидания наследования приобретенных признаков не могут сбыться хотя бы потому, что в случае мысленного представления этого процесса становится ясно, что он неэффективен и, с другой стороны, нетрудно мысленно значительно повысить его эффективность путем крайне небольших изменений.

При построении концепции на первом этапе необходимо перепрыгнуть через доказательства множества следствий, чтобы получить картину процесса, хоть сколько-нибудь приближенную к реальности.

Однако в экспериментальном плане на первом этапе ни в коем случае не нужно пытаться экспериментально проверять какие-либо звенья полученной картины, пусть даже самые важные. И это не только потому, что такая проверка технически невозможна (по крайней мере по объему необходимой работы). Теоретические представления могут правильно описывать качественное протекание процесса и не давать при этом никаких указаний в отношении типичных количественных значений его параметров. В такой ситуации практически любая проверка теории даст отрицательный результат.

На первом этапе экспериментальная работа существенно диссоциирована от теоретической. Единственное, что дает теория планированию эксперимента, так это указание на те параметры, которые могут быть наиболее важными для наличия или отсутствия эффекта. По сути, выбор таких параметров является единственным звеном, соединяющим теорию и эксперимент на 1-м этапе. Пока не ясно, "много" это или "мало", но это так.

Отсюда вытекает интересное следствие: протоколы экспериментальной работы на 1-м этапе при правильной организации исследований слабо зависят от содержания теоретических представлений. Как говорил Э. Адольф, "...Такого рода эксперименты дают материал для обобщений независимо от того, из какой гипотезы исходил автор, начиная исследование." (Адольф Э. Развитие физиологических регуляций. - М.: Мир, 1971, с.173). К примеру, два исследователя, придерживающиеся абсолютно разных теоретических воззрений, на первом этапе будут использовать буквально один и тот же экспериментальный протокол. На 2-м этапе эти же два исследователя будут уже использовать существенно различающиеся протоколы, а на 3-м этапе протоколы вообще практически не будут иметь общих элементов и будут целиком определяться теоретическими представлениями (представлениями о предполагаемых "механизмах"). (Описанная картина будет наблюдаться, если только на первом этапе один из исследователей не перепутает 1-й этап со 2-м, что иногда случается, а на третьем этапе оба исследователя будут фанатично придерживаться различающихся теоретических представлений).

Последовательность проблем: организация поведения, онтогенез мозга, нейроэволюция

Существует множество научных вопросов, которые являются интересными и доступными для экспериментального изучения. Однако среди них лишь малую часть составляют вопросы, являющиеся тормозом общего развития наших представлений в какой-либо довольно обширной области науки.

Выше уже рассматривался вопрос о последовательности действий в рамках изучения одной проблемы. Под изучением некоторой проблемы я понимаю здесь и выше исключительно изучение некоторого процесса - термины процесс и проблема являются практически синонимами. В этом смысле проблема всегда заключается в получении ясных представлений о процессе. Известны рассуждения И.П.Павлова (Анохин, 1968, с.267-268) о том, что при изучении любого нового вопроса сначала надо установить условия начала, течения и окончания процесса ("правила деятельности"), затем динамику его распространения либо протекания, и только после этого возможно исследование его механизмов ("элементарных жизненных явлений"). Любая другая стратегия будет неэффективной. Это закономерность внутри одной проблемы (процесса).

Похожие закономерности существуют и при переходе от одной проблемы к другой (при переходе от изучения одного процесса к изучению другого процесса). Например, рассмотрим три нижеследующих процесса:

1) процесс организации поведения (когда животное в течение небольшого интервала времени относительно периода его индивидуальной жизни учится какому-то полезному для него навыку);

2) процесс онтогенетического развития мозга (морфологическое развитие мозга в период от зачатия животного до его взрослого состояние или смерти);

3) процесс нейроэволюции (процесс эволюции мозга в ряду поколений в течение длительных геологических эпох).

Каждый из этих процессов имеет свои временные рамки, свои положительные эффекты и свои факторы расплаты. А потому каждый из них может быть изучен независимо. Однако сама последовательность их изучения является крайне важной.

Совершенно ясно, что четкие представления о процессах, происходя-

щих в течение организации поведенческого акта, являются необходимыми для начала исследования процесса онтогенетического развития мозга. В частности, процесс онтогенетического созревания мозга есть процесс морфологический и для его понимания необходимо иметь представления, зачем эта морфология нужна и как она будет использоваться в течение жизни взрослого животного. Таким образом, отсутствие представлений об организации поведения является тормозом для развития представлений об онтогенетическом развитии мозга.

Аналогичные отношения существуют между онтогенетическим развитием мозга и нейроэволюцией: ясные представления об онтогенетическом развитии мозга являются строго необходимыми для начала исследования процесса нейроэволюции. Нетрудно заметить, что процесс нейроэволюции является в первую очередь процессом эволюции механизмов онтогенетического развития мозга. А потому отсутствие представлений об онтогенетическом развитии мозга является тормозом развития представлений о процессе нейроэволюции.

Вышеописанная последовательность изучения проблем позволяет выдвинуть предположение общего характера: первыми исследуются процессы, имеющие наименьший временной масштаб, а последними - наиболее длительные процессы. В этой ситуации нет никакой мистики, поскольку наиболее быстропротекающие процессы происходят при наибольшем числе фиксированных внешних факторов (например, при организации поведения морфологическая структура мозга остается практически неизменной, а в процессе онтогенетического развития мозга остается неизменным генотип организма). В этом смысле процесс организации поведения вне всякого сомнения проще процесса нейроэволюции.

В настоящее время существует представление о том, что поведение, онтогенез мозга и нейроэволюция составляют так называемую "циркулярную ловушку" (Анохин К.В., 1996), заключающуюся в том, что все эти проблемы могут быть решены только одновременно, в едином комплексе. Я полностью согласен с тем, что упомянутые три процесса являются отчасти внутренне связанными. Однако изучаться они должны, по крайней мере на теоретическом уровне, строго в вышеописанной последовательности, а отнюдь не одновременно.

Данная последовательность есть последовательность целей: целью нейроэволюции является создание генотипа, обеспечивающего процесс онтогенетического развития мозга, а целью онтогенетического развития мозга является создание морфологии, пригодной для организации поведе-

ния. Под целью мы понимаем совокупность положительных эффектов, сопряженных с факторами расплаты. В этом смысле цель практически тождественна главному положительному эффекту, на достижение которого направлен обсуждаемый процесс. Поэтому при обсуждении процесса онтогенетического развития мозга необходимо иметь ясную картину того состояния, которое должно быть достигнуто в результате этого развития. Данное состояние полностью определено потребностями процесса организации поведения. Поэтому если мы не знаем, каково должно быть устройство мозга для эффективной организации поведения, если мы не знаем конкретной цели развития мозга, то бессмысленно обсуждать сам процесс онтогенетического развития, поскольку обсуждение процесса необходимо начинать с выделения главного положительного эффекта и факторов расплаты. Поэтому отсутствие ясных представлений о процессе организации поведения является тормозом развития представлений о процессе онтогенетического развития мозга.

В настоящее время общепринято, что мозг взрослого млекопитающего устроен "сложно". Данное представление по-видимому соответствует реальности, но попробуйте представить себе процесс онтогенетического развития, результатом которого является создание чего-то "сложного". Абсурдно, не правда ли? Между тем реальная ситуация очень близко приближается к указанной.

Для начала продуктивного обсуждения онтогенетического развития мозга необходимо иметь более конкретные представления об основных требованиях, предъявляемых поведением к морфологии мозга. Мы должны знать, какая структура мозга должна быть идеальной с точки зрения организации поведения. Конструкция мозга определена в конечном счете именно процессом организации поведения и служит для достижения его максимальной эффективности (максимальной эффективности процесса организации поведения).

В случае с нейроэволюцией ситуация несколько сложнее. Часто имплицитно подразумевают, что целью эволюции является создание более сложного мозга (морфологически более сложного). Это глубокое заблуждение. В действительности целью нейроэволюции является создание высокоэффективного процесса онтогенетического развития мозга. В частности, косвенным образом известно, что высокая сложность мозга хороша для организации поведения, однако эта сложность лимитируется низкой эффективностью процесса онтогенетического развития и поэтому целью нейроэволюции является снижение факторов расплаты за онтогенетическое разви-

тие мозга. Кроме того, известно, что в случае с онтогенетическим развитием мозга факторы расплаты и положительный эффект в значительной мере разделены во времени: основные факторы расплаты приходятся на более ранние периоды онтогенетического развития, чем периоды получения наибольшего положительного эффекта (последнее сопряжено либо со взрослым состоянием, либо, точнее говоря, с определенной целенаправленной поведенческой активностью организма).

Как уже было фактически сказано выше, целью процесса нейроэволюции является не увеличение сложности мозга, а повышение эффективности его онтогенетического развития. Отсюда вытекает несколько следствий. Конечно, повышенная эффективность онтогенетического развития может быть использована для увеличения сложности мозга (что обычно и происходит). Однако результатом нейроэволюции, результатом повышения эффективности процесса онтогенетического развития, может быть и упрощение мозга и, что более вероятно, уменьшение его объема. Однако главное следствие для нас сейчас заключается в том, что без ясных представлений о процессе онтогенетического развития мозга обсуждение процесса нейроэволюции превращается в профанацию, поскольку отсутствие представлений о цели нейроэволюции, компонентами которой являются основные положительные и отрицательные эффекты процесса онтогенеза мозга, не оставляет никаких шансов на понимание самого процесса нейроэволюции. Таким образом, отсутствие ясных представлений о процессе онтогенетического развития мозга является тормозом развития представлений о процессе нейроэволюции в целом.

Представление об отдельных элементах, тормозящих всеобщее развитие, имеет очень глубокие корни и восходит к представлениям Г.С.Альтшуллера о неравномерном развитии частей технической системы и о техническом противоречии. Согласно Альтшуллеру, технические системы (например велосипед, самолет и пр.) развиваются неравномерно - одни части обгоняют в своем развитии другие (например, изобретение механизма свободного хода в случае велосипеда позволило увеличить скорость, но сделала езду небезопасной из-за отсутствия в то время специальных тормозов), при этом возникают технические противоречия - возникают ситуации, когда попытка улучшить одну характеристику машины (например, скорость) неизбежно наталкивается на ухудшение другой характеристики (например, безопасности). Данная ситуация может быть преодолена только через разрешение технического противоречия, в результате чего будет возможно создание машины, сочетающей оба важных качества (например,

изобретение тормоза позволило создать быстрый и одновременно достаточно безопасный велосипед). Вышеприведенная оценка является личной, а не исторической.

В развитии любой машины в любой условно выделенный момент времени главное противоречие (тормоз всеобщего развития) является единственным и неслучайным. Аналогичная ситуация существует и до первого функционирования машины: например, при создании самолета основным тормозом процесса долгое время было отсутствие достаточно мощного и легкого двигателя, в то время как все остальные компоненты (крылья, фюзеляж, системы управления) могли быть созданы значительно ранее фактического создания самолета. Только с изобретением бензинового двигателя Отто самолет получил реальную возможность полететь. Отсутствие хорошего двигателя являлось всеобщим тормозом: совершенствование других компонентов при отсутствии двигателя было совершенно бессмысленно. Например, самолет Можайского в аэродинамическом отношении был даже более совершенным, чем самолет братьев Райт, то тяжелая паровая машина не дала ему возможности подняться в воздух.

Нечто подобное существует и при построении биологических концепций: цепочка задач "процесс организации поведения - процесс онтогенетического развития мозга - процесс нейроэволюции" не может быть решена в обратном порядке. Однако каждая из этих задач является актуальной и в отдельности.

Например, в соответствии с современными представлениями о работе мозга (если б они соответствовали реальности), птицы и млекопитающие не могли бы демонстрировать того эффективного поведения, которое, вообще говоря, часто экспериментально наблюдается, особенно если обратиться к человеку (многое можно найти в выводах психологических исследований, проведенных в XX в., особенно в области психологии памяти).

В соответствии с современными представлениями об онтогенетическом развитии мозга, птицы и млекопитающие просто не могут иметь столь сложно в морфологическом смысле организованного мозга, которым они в действительности (а не в наших представлениях) располагают. То есть известные нам механизмы онтогенетического развития мозга не позволяют создать даже жалкое подобие реального мозга птицы и млекопитающего. Таким образом, эффективность известных ныне механизмов индивидуального развития мозга так же недостаточна по сравнению с природными, как и эффективность известных механизмов организации поведения недостаточна при сравнении с природными аналогами.

Ещё более интересна ситуация с нейроэволюцией. Современные представления о механизмах нейроэволюции иначе как "отсутствующими" называть не приходится. Попадающиеся время от времени в литературе формальные апелляции к естественному отбору могут вызывать только недоумение. Отдельные поправки к этим представлениям, например о повышенных "буферных" способностях мозга в отношении фенотипических проявлений мутаций (Lipp, 1979, 1989, 1996) и об определяющей роли дальнодействующих влияний в процессе онтогенетического развития мозга (влияний одних структур на другие, в том числе и через импульсную активность, включая влияния со стороны периферии на центральные структуры) (Deacon, 1990, 1995), заслуживают внимания, но являются недостаточными для создания ясной картины нейроэволюции. Многочисленные экспериментальные данные типа того, что мозг мыши значительно сложнее мозга ящерицы ровным счетом ничего не проясняют. Всевозможные корреляции с поведением и способностями к научению также направлены на решение совершенно другой задачи.

Некоторую пользу можно извлечь из замечания А.Н.Северцова о том, что эволюционные изменения мозга, как и многие другие общие, повышающие жизнедеятельность организма морфо-физиологические изменения (ароморфозы), происходят путем изменения ранних стадий эмбрионального развития (путем архаллаксиса), а не путем надставок конечных стадий (т.е. не путем анаболии). Путем анаболии возникают изменения в уже ранее существовавших органах взрослых форм. (Северцов, т.3, с.450-451).

Согласно Северцову, путем анаболии возникают в основном приспособления к частичным изменениям уже существовавших условий окружающей среды, в то время как путем архаллаксиса во многих случаях развиваются новые, у предков не существовавшие признаки, а также резкие изменения таких древних признаков, которые не могут быть объяснены развитием путем анаболии. Отсюда следует, что эволюция мозга не может быть объяснена прямым привлечением механизма наследования приобретенных признаков и/или наследования их отдельных компонентов. Хотя аналогичный по эффективности механизм безусловно должен существовать в природе. Последний может оказаться даже более эффективным, чем механизм наследования приобретенного.

Современная теория эволюции не в состоянии объяснить не только морфологическую нейроэволюцию, но и обычную, соматическую морфологическую эволюцию. При этом современная синтетическая теория (СТЭ) игнорирует не только Ламарковские процессы, но и процессы отбора половых

клеток (germinal selection по терминологии А.Вейсмана), которые обсуждались выше в качестве одного из примеров. Между тем зачатковый отбор не требует существования никаких дополнительных специальных механизмов, на которые обычно ссылаются при обсуждении невозможности существования Ламарковских процессов. Процесс отбора половых клеток согласно представлениям Вейсмана возможен внутри любой гетерозиготной особи и, соответственно, может играть значимую роль в любой аутбредной популяции.

Тем не менее процесс "зачаткового отбора" (germinal selection) практически игнорируется на протяжении последних 100 лет и упоминание о нем можно встретить лишь в исторических обзорах, да в тех публикациях, где полученные экспериментальные данные склоняют исследователей в сторону Ламарковского объяснения, хотя в последнем случае имя Вейсмана как правило не приводится (Cicero et al., 1995).

С другой стороны, в настоящее время известны исследования (Lipp and Wolfer, 1999), где в условиях, приближенных к естественным, была зарегистрирована достаточно высокая скорость морфологической нейроэволюции (изучались интра-, инфра- и супрапирамидальные мшистые волокна в гиппокампе на популяции мышей, образованной несколькими лабораторными линиями и содержащейся под открытым небом на специально огороженной и изолированной от других грызунов территории). Контрольная популяция из свободно скрещивающихся животных этих же линий содержалась в лабораторных условиях. Авторы рассматривают полученную высокую скорость морфологической эволюции в качестве доказательства эффективности естественного отбора. Однако согласно более взвешенному взгляду, в данной экспериментальной ситуации возможно сосуществование и совместное действие 3-х механизмов:

1) естественный отбор (natural selection);
2) отбор сперматозоидов и яйцеклеток (germinal selection);
3) наследование компонентов благоприобретенных признаков.

Для исключения каждой из упомянутых возможностей необходимы дополнительные эксперименты. Практически идентичные слова можно сказать применительно к каждому эксперименту, проводимому в условиях, приближенных к естественным, с целью изучения эволюционного процесса (таких экспериментов, по-видимому, было выполнено немного - нам детально известен лишь один вышеобсуждавшийся; многие эксперименты, выполненные

на природных и квази-природных популяциях с привлечением искусственного отбора /известены, например, эксперименты Беляева с лисицами/, не имеют отношения к обсуждаемой проблеме, хотя и интересны по-своему).

Во всех этих случаях высокая эффективность эволюционного процесса не доказывает высокой эффективности естественного отбора.

СОВРЕМЕННЫЙ ЭТАП ЭВОЛЮЦИОННОЙ ТЕОРИИ

В области эволюционной биологии с середины прошлого века известны две ведущие концепции: представления Ламарка о наследовании благоприобретенных признаков (см. напр. Шмальгаузен, 1969) и теория Дарвина о естественном отборе (Дарвин, 1991). Первая из сопоставляемых концепций предполагает как значительно более крупный положительный эффект, так и значительно более существенные факторы расплаты за его получение. Действительно, наследование благоприобретенных признаков, по общепринятому мнению, предполагает высочайшую скорость морфологической эволюции. Однако, как будет ясно из дальнейшего, этот положительный эффект роковым образом сопряжен с грандиозными факторами расплаты.

В частности, согласно современным представлениям, приобретение любого адаптивного признака связано с изменением сроков или уровня экспрессии многих генов. Эти гены в большинстве случаев обладают плейотропным действием и ответственны за множество универсальных функциональных блоков (Уголев, 1987), использующихся в течение онтогенеза организма в громадном количестве разнообразных функциональных систем (Анохин, 1968). Поэтому даже небольшая модификация регуляторных участков каждого из этих генов, как генетическая, так и эпигенетическая (Jablonka & Lamb, 1995), предположительно необходимая для наследования благоприобретенного признака, приведет к неизбежным множественным рассогласованиям во всех соответствующих функциональных системах в течение онтогенеза потомка.

С другой стороны, в процессе приобретения адаптации животным, далеко не все гены, участвующие в дальнейшем в поддержании приобретенного признака, одинаково ответственны за темпы и глубину адаптации. Среди них всегда имеются один или два гена, лимитирующие скорость и конечный результат адаптации, в то время как остальные участвующие гены

имеют относительно большой запас в регулировании своей экспрессии. Структурная устойчивость целого, по А.А.Богданову (Богданов, 1989), определяется наименьшей его частичной устойчивостью. Поэтому, для наибольшей эффективности процесса наследования приобретенного, должно иметь место наследование изменений в регуляторных участках лишь одного или двух генов, но это должны быть именно те гены, которые ограничивают темпы и глубину адаптации при наличии соответствующего внешнего воздействия.

Таким образом, в дискуссии о наследовании приобретенного необходимо перейти от представлений, связанных с наследованием слитных приобретенных признаков (или, как иногда говорят, "приобретенных свойств" - полигенных признаков), к представлениям о наследовании лишь отдельных компонентов этих приобретенных признаков, к представлениям о разделении приобретенного признака в процессе наследования на небольшую наследуемую часть, определяемую одним-двумя генами, и значительно превосходящую её по генному представительству часть ненаследуемую.

Необходимо признать, что данные представления созвучны взглядам Т.Д.Лысенко (Лысенко, 1948, с.29-30), согласно которым "Многочисленные факты показывают, что изменение различных участков тела растительного или животного организма не одинаково часто и не в одинаковой степени фиксируется половыми клетками". Однако Т.Д.Лысенко не разработал данный вопрос с достаточной подробностью, поэтому его мнение не оказало существенного влияния на развитие биологической науки. Аналогичная ситуация имела место в истории биологии неоднократно - примерами могут быть случаи с биогенетическим законом и принципом эффективности: зачатки обеих закономерностей были намечены ещё Ч.Дарвином (Дарвин, 1991), но биогенетический закон по факту был разработан Ф.Мюллером и Э.Геккелем (Рэфф и Кофмен, 1986), а принцип эффективности - А.М.Уголевым (Уголев, 1985).

Под компонентом приобретенного признака мы понимаем изменение экспрессии какого-либо гена, участвующего в его образовании. Компонент в таком понимании является одновременно частью фенотипа и частью генотипа: как часть фенотипа он обладает таким свойством как пластичность и может являться компонентом какой-либо функциональной системы в смысле П.К.Анохина (Анохин, 1968); как часть генотипа он локализован в каком-то локусе и его проявление в фенотипе зависит от множества других генов, транскрипционных факторов и внешних условий (Майр, 1974).

Данное представление не является необычным, поскольку в действи-

тельности любой ген до момента начала своей экспрессии может строго считаться компонентом генотипа и мы можем говорить о нем только в терминах его потенциальных возможностей (свойств), но как только этот же ген начинает экспрессироваться, то его экспрессия сразу становится типичным компонентом фенотипа, зависящим от многих других генов и от внешних условий (в конечном счете и от условий внешней среды).

Организм, приобретенный признак и компонент приобретенного признака могут быть представлены графически в виде "матрёшки":



Образно говоря, генотип можно условно выделить из любой соматической клетки, если мысленно заморозить в ней любую транскрипционную активность и удалить почти все специфичные белковые продукты, включая транскрипционные факторы. Оставшееся будет генотипом. Данное представление является довольно грубым, но тем не менее оно в какой-то мере отражает имеющуюся точку зрения.

В настоящем контексте, строго говоря, следует использовать понятие "наследственность", поскольку более привычный термин "генотип" нуждается в добавлениях и пояснениях. В частности, несколько лет тому назад было принято говорить о генетических изменениях как об изменениях наследственных, а об эпигенетических - либо как о ненаследственных, либо как об изменениях, относящихся к взаимодействию генетических факторов в процессе развития организма (Майр, 1974, с.429). Однако впоследствии выяснилось, что среди негенетических факторов также могут существовать наследственные, и под термином "эпигенетические факторы" стали понимать любые факторы, которые изменяют способность гена к экспрессии, не затрагивая базовой нуклеотидной последовательности. (Одна

из установленных форм эпигенетического изменения связана со степенью метилирования остатков цитозина в последовательностях 5'-CG, фланкирующих 5'-область гена. Повышение степени метилирования в этом участке коррелирует с уменьшением или полным подавлением экспрессии соседнего гена, а понижение - с повышением уровня экспрессии). (Сингер и Берг, 1998, т.2, с.9). При этом значение термина "генетическое изменение", как изменение последовательности нуклеотидов в ДНК, не претерпело никакой модификации (Jablonka & Lamb, 1995).

Однако ниже мы всё-таки используем более привычный термин "генотип", не забывая при этом, что с формальных позиций термин "наследственность" более адекватен.

Такое понимание означает, что при рассмотрении компонента приобретенного признака как части фенотипа необходимо полагать, что его свойства зависят от локализации (принадлежности к той или иной ткани или органу) и от времени (от периода онтогенетического развития организма). При рассмотрении этого же компонента как части генотипа обычно (в подавляющем большинстве случаев) его свойства следует считать независящими от локализации и от времени (принято считать, что практически все клетки организма, включая стволовые половые и исключая известные специальные случаи /зрелые гаметы, клетки иммунной системы, эритроциты у млекопитающих и пр./, имеют одинаковый генотип и он не меняется с течением времени), что справедливо и для ненаследуемых компонентов приобретенного признака. Однако если обсуждаемый компонент, рассматриваемый как часть генотипа, является наследуемым компонентом приобретенного признака, то утверждение о его идентичности во всех органах и тканях во все моменты времени является уже несправедливым: изменение рассматриваемого гена в гаметах может не совпадать с имеющимся или отсутствующим изменением в соматических клетках, принадлежащих к рассматриваемой функциональной системе, а последнее может не совпадать с отсутствием всякого изменения в других соматических клетках этого организма.

Таким образом, представленный выше рисунок может иметь двойное прочтение: каждый маленький квадратик (компонент приобретенного признака) может считаться либо частью внутриклеточного хозяйства какой-либо соматической клетки в определенный период жизни организма, либо отдельным геном или даже одним его регуляторным сайтом, расположенным в случае ненаследуемого компонента в идентичном виде во всех клетках организма, включая половые, а в случае наследуемого компонента генотип

у разных клеток организма будет различен: для самого факта наследования компонента необходимо только изменение генотипа зрелых гамет, в то время как генотип соматических клеток, принадлежащих к рассматриваемой функциональной системе, а также генотип остальных соматических клеток, может быть не изменен.

Данный вариант наиболее вероятен: изменение генотипа гамет будет только функционально сходно с изменением экспрессии обсуждаемого гена в соматических клетках рассматриваемой функциональной системы. Оно будет, быть может, связано с изменением этого же гена или его конкретного регуляторного сайта, но сами молекулярные события вокруг этого гена или сайта в двух рассматриваемых случаях могут быть различны и иметь лишь частичное сходство.

Таким образом, наследование компонента приобретенного признака заключается в наличии у потомка тенденции к изменению экспрессии соответствующего гена, что может выражаться в виде тенденции к изменению интенсивности экспрессии, тенденции к смещению периода экспрессии, или просто в виде измененной чувствительности к какому-либо транскрипционному фактору.

Принятое нами представление о компоненте благоприобретенного признака формально не противоречит известному определению понятия "признак":

"*Признак* - особенность члена данной популяции или таксона, по которому он отличается от члена другой группы или таксона" (Майр, 1974, с.424).

Это определение допускает обсуждение "особенностей" как на уровне фенотипа, так и на уровне генотипа, и, вообще говоря, на уровне любых дробных единиц, доступных для экспериментальной регистрации или же только мыслимых (предполагаемых существующими). Данная особенность может относиться как к соматическим клеткам, так и к половым клеткам организма.

Вслед за Сингер и Бергом (Сингер и Берг, 1998, т.2, с.24) "Мы определяем ген как совокупность сегментов ДНК, которые вместе составляют экспрессируемую единицу, обусловливающую образование специфического функционального продукта - либо молекулы РНК, либо полипептида. К сегментам ДНК, составляющим ген, относятся:

1. Единица транскрипции, которая представляет собой протяженный участок ДНК, кодирующий последовательность первичного транскрипта; в

неё входят а) последовательность, кодирующая либо зрелую РНК, либо белковый продукт; б) интроны; в) 5'-лидерная и 3'-трейлерная последовательности, которые присутствуют в зрелых мРНК, а также промежуточные последовательности (спейсеры), которые удаляются в ходе процессинга первичных транскриптов генов, кодирующих РНК.

2. Минимальные последовательности, необходимые для начала правильной транскрипции (промотор) и для образования правильного 3'-конца зрелой РНК.

3. Последовательности, регулирующие частоту инициации транскрипции; к ним относятся последовательности, ответственные за индуцибельность и репрессию транскрипции, а также клеточную, тканевую и временную специфичность транскрипции. Эти области так разнообразны по строению, положению и функциям, что для них трудно найти одно простое и емкое название. К их числу относятся энхансеры и сайленсеры - последовательности, которые оказывают дистанционное влияние на инициацию транскрипции независимо от своей ориентации относительно точки начала транскрипции.

В наше определение гена не включены ни последовательности ДНК, которые влияют на пространственную конфигурацию гена в хроматине, ни последовательности, которые регулируют его топологию. Не вошли сюда и последовательности ДНК, которые кодируют белки и РНК, влияющие на экспрессию отдельных единиц транскрипции".

Таким образом, компонентом приобретенного признака можно считать генетическое или эпигенетическое изменение регуляторного участка любого гена, расположенного в любой соматической либо половой клетке организма в любой момент времени его жизни.

Отсюда следует, что наследование компонента благоприобретенного признака состоит в наличии генетического или эпигенетического изменения регуляторного участка любого гена, локализованного в половых клетках и сохраняющегося в течение развития последних до зрелых гамет включительно.

1. **Разделение слитного приобретенного признака на наследуемые и не-наследуемые компоненты в течение эволюционного эпизода**

(декларирование разделения, шаг № 1 в построении концепции)

Во времена Дарвина в качестве основных факторов расплаты процесса наследования благоприобретенных признаков можно было выделить только

"сложность предполагаемого процесса". Данный факт в принципе позволяет использовать "Прием №2", однако исторически этого сделано не было, а последующее развитие молекулярной биологии позволило конкретизировать факторы расплаты и использовать "Прием №1" (прием №1 как правило эффективней - с большей вероятностью дает решение проблемы).

Конкретизировать факторы расплаты у обсуждаемого процесса стало возможным только после того, как был осуществлен переход от представлений раннего менделизма "один ген - один признак" к представлениям о плейотропном действии гена (один ген может влиять на множество самых разнообразных признаков организма, причем на разных стадиях онтогенеза это влияние может быть различно) и о том, что большинство признаков являются полигенными (сложными) - один признак является результатом совместного действия многих генов, расположенных быть может в разных локусах (Майр, 1974; Грант, 1991; Воронцов, 1999). С точки зрения этих представлений процесс наследования любого благоприобретенного признака был бы сопряжен с изменением регуляторных участков многих генов, и изменение каждого регуляторного участка привело бы в течение онтогенеза потомка к множественным нарушениям развития, в том числе и приводящим к летальному исходу.

Таким образом, основным фактором расплаты процесса наследования благоприобретенного признака в настоящее время необходимо признать гибель потомства в течение раннего онтогенетического развития. Причем, чем больше генов вовлечено в формирование благоприобретенного признака, тем выше вероятность нарушения онтогенеза потомков при его наследовании.

Однако совершенно очевидно, что, с одной стороны, изменение экспрессии разных генов имеет разную ценность для формирования приобретенного признака, и, с другой стороны, изменение экспрессии разных генов в разной мере определяет нарушения онтогенеза. Ситуация, когда изменение регуляторного участка одного и того же гена является наиболее важным для формирования приобретенного признака и вызывает наибольшие нарушения онтогенеза является теоретически допустимой, но крайне маловероятной. Поэтому среди генетических детерминант приобретенного признака может быть выделена часть, наиболее важная для его быстрого приобретения, и вторая часть, вызывающая наибольшие нарушения онтогенеза.

Благоприобретенный признак, как слитное понятие, должен быть расчленен на совокупность компонентов, каждый из которых имеет свою

собственную индивидуальную судьбу в филогенезе и онтогенезе. Компоненты приобретенного признака в течение конкретного эволюционного эпизода должны быть разделены на две группы - группу наследуемых компонентов и группу компонентов не-наследуемых. Закономерности взаимодействия наследуемых и не-наследуемых компонентов приобретенного признака и судьба любого условно выделенного компонента должны стать предметом дальнейших исследований.

Основную мысль этого абзаца можно понять двояко:

а) предложено разделить признак на отдельные компоненты;

б) предложено разделить приобретенный признак на наследуемые и не-наследуемые компоненты.

Утверждение "а)" бессодержательно и сводится к навешиванию этикетки "компонент" на любую условно выделенную составляющую признака, в то время как утверждение "б)" есть действительное разделение понятия "приобретенный признак" на понятие "наследуемая часть приобретенного признака" и понятие "не-наследуемая часть приобретенного признака".

Таким образом, декларировано разделение понятия "приобретенный признак" на понятие "наследуемые компоненты приобретенного признака" и понятие "не-наследуемые компоненты приобретенного признака" - введено структурное разделение, которое составляет первый блок в линии развития концепции.

Вторым блоком должно следовать нахождение критерия разделения - необходимо в каждом конкретном случае дать содержательный ответ на вопрос: какой из компонентов приобретенного признака будет передан потомству, а какой - не будет.

2. **Наследование только того компонента приобретенного признака, приобретение которого было наиболее затруднено** (введение критерия разделения, шаг №2 в построении концепции)

После диссоциации понятия "приобретенный признак" на отдельные компоненты (т.е. после декларирования разделения) вопрос о наследовании приобретенных признаков радикально меняет свое звучание и приобретает следующий вид:

Какой из компонентов приобретенного признака передается потомству (наследуется)?

В качестве стартовой гипотезы примем ясный ответ: наследуется тот компонент приобретенного признака, приобретение которого было наиболее затруднено или завершено не до конца.

Вообще говоря, процесс адаптации родителя к новому воздействию, согласно представлениям П.К.Анохина (Анохин, 1968), всегда начинается с рассогласования на акцепторе действия одной из функциональных систем организма. Рассогласование может быть следствием как субъективно положительного, так и отрицательного воздействия. В первом случае животное стремится увеличить эффект воздействия, а во втором - избавиться от него. Но так или иначе, в процессе адаптации происходит модификация многих компонентов функциональной системы. Среди них всегда можно выделить один или два компонента, которые ограничивали темпы и качество адаптации - приобретение которых было наиболее затруднено. Именно относительно только этих одного-двух компонентов и можно предполагать, что они могут быть переданы потомству (но далеко не всегда).

Что понимать под словами "приобретение компонента признака затруднено"? Приобретение одних компонентов происходит легко, быстро и требует от организма небольших метаболических затрат, а других - тяжело, долго и сопровождается большими метаболическими затратами. Рассмотрим для примера любой условно выделенный компонент признака, имеющий хотя бы одну количественную характеристику. Проанализируем три состояния этого компонента: 1) состояние интактного дикого типа; 2) гипотетическое идеально адаптированное состояние к заданному хроническому воздействию; 3) реальное состояние, имеющее место в определенный момент хронического воздействия. Реальное состояние будет, очевидно, промежуточным между интактным и идеально адаптированным. Если принять дистанцию между интактным и идеально адаптированным состоянием за 100%, где интактному состоянию будет соответствовать 0%, а идеально адаптированному 100%, то реальное состояние будет составлять, например, 20% после 7 суток хронического воздействия. Ясно, что в фиксированный момент времени различным компонентам признака будут соответствовать различные проценты, характеризующие различные степени приближения к гипотетическому идеально адаптированному состоянию. Важно обратить внимание на то, что за 100% принимается не абсолютное значение,

характеризующее классически генетически закрепленный признак, а разница между классически генетически закрепленным признаком и признаком, соответствующим идеально адаптированному состоянию. Поэтому многие компоненты признака, требующие небольшого изменения относительно первоначального состояния, могут оказаться трудноприобретаемыми, в то время как другие, высокопластичные компоненты, несмотря на очень большое требуемое изменение, будут считаться легко приобретаемыми.

Каждому компоненту признака соответствует некоторая зависимость в координатах "время - степень приближения к идеально адаптированному состоянию". Компонент признака, последним достигающий уровня удовлетворительно адаптированного состояния и/или имеющий наименьший процент соответствия идеально адаптированному состоянию в фиксированный момент времени, считается наиболее трудно приобретаемым компонентом приобретенного признака.

Приведенное толкование понятия наиболее трудно приобретаемого компонента имплицитно предполагает отсутствие взаимных влияний различных компонентов в период их приобретения. Однако и в случае сложных взаимных влияний всегда будет выделяться компонент, лимитирующий скорость приобретения признака и/или потолок его приобретения (т.е. максимально достижимую степень выраженности признака). Все эволюционные события будут разыгрываться именно вокруг компонента, лимитирующего потолок или скорость приобретения полезного признака.

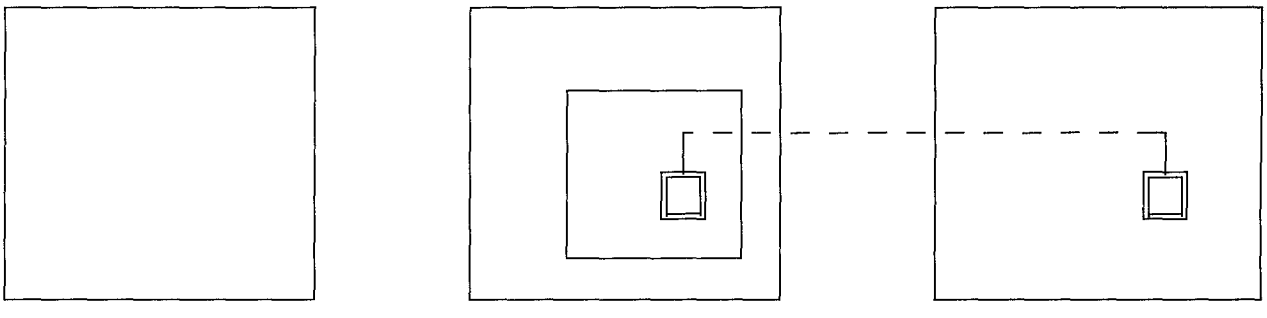
Об эволюционном эпизоде наследования можно судить по трем участникам процесса; эти участники следующие: 1) интактный родитель до воздействия; 2) родитель после хронического воздействия; 3) потомок до всякого специального воздействия (см.рис.). Одинарной чертой обведены неизменные компоненты организма, совпадающие с компонентами интактного животного; двойной чертой - адаптивно измененный компонент наследственности животного после хронического воздействия, ограничивающий способность дальнейшей адаптации. Квадрат среднего размера на среднем рисунке показывает область генотипа, участвующую в ненаследственных адаптивных изменениях организма.

Пунктирной линией показано наследование компонента приобретенного признака, приобретение которого было наиболее затруднено.

Из представленного процесса следует важный вывод: если бы три упомянутых особи были бы выловлены в природе и мы не знали бы их предшествующей истории, то мы бы скорее всего констатировали, что мы имеем

дело с тремя совершенно различными в отношении обсуждаемого признака генотипами, поскольку все три соответствующих фенотипа разительно отличались бы друг от друга. Фенотип адаптированного родителя в значительной мере определен внешним воздействием. Генотип всех соматических и половых клеток потомка в отношении приобретенного родителем признака похож на генотип половых клеток адаптированного родителя, но это скрыто от нашего анализа, потому что потомок унаследовал от адаптированного родителя только наиболее трудно приобретаемый компонент адаптации, в то время как места всех остальных компонентов адаптации на уровне генотипа (и, соответственно, в момент начала их формирования - на уровне фенотипа тоже) заняты компонентами, идентичными соответствующим компонентам родителя до хронического воздействия (т.е. дикому типу).

ГЕНОТИПЫ РОДИТЕЛЕЙ И ПОТОМКА
(половые клетки)



Интактный родитель | Родитель после воздействия | Потомок

Можно заключить, что на уровне генотипа потомка ситуация относительно ясна - потомок имеет один измененный ген, изменение этого гена сводится к модификации его регуляторного участка, причем в рамках регуляторного участка, как было объяснено в начале настоящей работы, изменению подверглись не сами цисрегуляторные сайты связывания транскрипционных белковых факторов (т.е. сродство данных сайтов к упомянутым транскрипционным факторам сохранилось неизменным), а изменению подверглись так называемые модуляторные сайты - последовательности, сами по себе не влияющие на транскрипцию (непосредственно), но модулирующие функциональную связь тех или иных классических регуляторных сайтов с промотором и друг с другом (типичным примером модуляторного сайта является инсуляторная последовательность /инсулятор/ - цисрегуляторный элемент, который уменьшает взаимодействие между энхансером и

промотором, если он расположен между ними; при этом ни энхансер, ни промотор сами по себе не теряют своей функциональной активности; кроме того, мы предполагаем, что должна существовать и последовательность с противоположной функцией - консолидаторная /консолидатор/). Изменение модуляторного сайта может быть как генетическим (изменением нуклеотидной последовательности), так и эпигенетическим (напр., изменением степени метилирования), - на данном этапе развития представлений следует предполагать, что могут иметь место оба вида изменений.

Рассматриваемый ген, равно как и многие остальные гены организма, имеет избыточное количество цисрегуляторных сайтов, многие из которых никогда не принимают участие в регуляции экспрессии у данного вида организмов (их присутствие маскировано инсуляторами, метилированием и прочими модуляторными элементами). Путем изменения степени влияния какого-либо классического цисрегуляторного сайта на транскрипцию, что возможно при посредстве изменения модуляторных последовательностей (модуляторов) или через изменение эпигенетических факторов, сцепленных с упомянутыми модуляторами, возможно значительное изменение сроков, уровней и тканеспецифичности экспрессии рассматриваемого гена.

Мысленно возвращаясь к рассматриваемому потомку, отметим, что все остальные гены потомка остались совершенно неизменными и соответствуют дикому типу.

Однако на уровне фенотипа потомка ситуация имеет абсолютно иной характер - фенотип является крайне сложным, а сама ситуация - предельно запутанной. Унаследованный компонент благоприобретенного признака вызовет множественные изменения в течение онтогенеза потомка, которые можно разделить на две группы: 1) параллельные развитийные эффекты унаследованного компонента; 2) эффекты вторичной адаптации.

Параллельные развитийные эффекты обеспечены тем, что один и тот же ген, изменение регуляторного участка которого означает наличие унаследованного компонента, принимает участие в течение различных стадий онтогенеза в развитии множества клеток, тканей, органов и систем организма. Их число многим превосходит список тех компонентов, которые образовали благоприобретенный признак под влиянием внешнего фактора. Поэтому наличие унаследованного компонента вызовет в течение онтогенеза потомка разнообразные сдвиги и в тех системах организма, которые не принимали участия в процессе приобретения благоприобретенного признака родителем. Эти изменения, обеспеченные плейотропным действием гена, чей регуляторный участок был модифицирован как наследуемый компонент

благоприобретенного признака, мы и называем "**параллельными развитийными эффектами**".

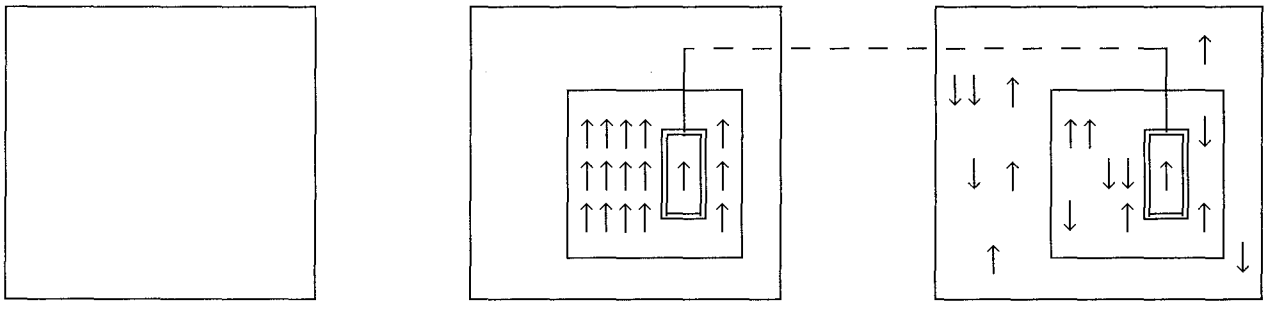
Унаследованный компонент благоприобретенного признака, равно как и ген, его определяющий, является универсальным функциональным блоком в смысле А.М.Уголева (Уголев, 1985, с.212-213) - принимает участие в развитии и функционировании многих, непосредственно не связанных друг с другом, систем организма, что принято обозначать как плейотропное действие - изменение одного гена порождает множество признаков, среди которых есть и физиологически не связанные друг с другом.

В настоящем контексте мы используем новый термин "параллельные развитийные эффекты" и стремимся по возможности избегать термина "плейотропные эффекты", поскольку под параллельными развитийными эффектами мы понимаем изменения в тех функциональных системах потомка, которые не претерпели каких-либо адаптивных перестроек у родителя в период воздействия, в то время как плейотропными эффектами принято называть любые проявления гена, независимо от их истории в рамках предшествовавшего родительского поколения ("*Плейотропия* - способность одного гена влиять на несколько признаков, т.е. на насколько аспектов фенотипа" - Майр, 1974, с.423).

Фенотипические результаты параллельных развитийных эффектов трудно предсказуемы. Это утверждение призван проиллюстрировать приведенный ниже схематичный рисунок.

ФЕНОТИПЫ РОДИТЕЛЕЙ И ПОТОМКА

(соматические клетки) *Параллельные развитийные эффекты*



Интактный родитель | Родитель после воздействия | Потомок

Стрелки изображают направления изменения компонентов в обсуждаемой функциональной системе (средний квадрат) и во многих других функциональных системах организма (большой квадрат); предполагается, что

каждая стрелка соответствует какому-то одному компоненту из числа составляющих либо рассматриваемую функциональную систему, либо какую-то другую функциональную систему организма. У родителя непосредственно после воздействия все компоненты на уровне фенотипа изменены в рамках рассматриваемой функциональной системы однонаправленно (для удобства анализа выберем направления шкал отдельных показателей именно исходя из данного требования - это всегда можно сделать в каждом конкретном случае, по крайней мере с математической точки зрения, хотя при этом отдельные показатели будут иметь направления шкал, противоположные традиционным). Какие-либо изменения в других функциональных системах отсутствуют. Потомку передан на уровне генотипа в модифицированном состоянии лишь наиболее долгоприобретаемый компонент. Данный унаследованный компонент благоприобретенного признака, представляющий собой модифицированный регуляторный участок соответствующего гена, присутствует на всех стадиях онтогенетического развития потомка, включая самые ранние, и может с большой вероятностью оказывать влияние на все те функциональные системы и элементы, где его экспрессия не равна практическому нулю либо у нормального животного, либо у рассматриваемого потомка. Количество таких функциональных систем и элементов всегда довольно велико и не исчерпывается только той функциональной системой, которая была модифицирована у родителя в период необычного воздействия - в период приобретения обсуждаемого признака. На рисунке данный факт иллюстрируют множественные стрелки, направленные вверх и вниз и "разбросанные" по всему "организму" потомка - означающие параллельные развитийные эффекты унаследованного компонента благоприобретенного признака. Предсказать их временную и пространственную локализацию в настоящий момент в общем случае не представляется возможным.

Сам факт существования параллельных развитийных эффектов не зависит от наличия или отсутствия обратных связей, регулирующих развитие и функционирование тех субсистем организма, где эти эффекты проявляются. Этим они принципиально отличаются от второй группы эффектов унаследованного компонента - от эффектов вторичной адаптации.

Эффекты вторичной адаптации порождены наличием обратных связей, стремящихся снизить негативные проявления унаследованного компонента в рамках всех тех субсистем организма, где активны обратные связи и имеются нежелательные отклонения, вызванные унаследованным компонентом благоприобретенного признака. Условимся считать наиболее долгоприобретаемый компонент приобретенного признака, становящийся впоследствии

наследуемым, наиболее низкопластичным, а остальные компоненты - высокопластичными. Согласно представлениям о вторичной адаптации, фенотип потомка будет образован одним унаследованным низкопластичным компонентом, измененным подобно родительскому, и множеством высокопластичных компонентов, которые все будут иметь изменения, зеркально противоположные соответствующим изменениям у адаптированного родителя.

Необходимо отметить, что несмотря на то, что эффекты вторичной адаптации гораздо более предсказуемы, чем параллельные развитийные эффекты, что побуждает больше обсуждать первые и игнорировать вторые, параллельные развитийные эффекты могут составлять преобладающую часть отклонений в фенотипе потомства. Игнорирование наличия труднопредсказуемых эффектов и акцентирование внимания на тех следствиях процесса, которые являются относительно легко представимыми, является чертой не только научных дискуссий.

Аналогичные закономерности проявляются во многих видах человеческой деятельности и особенно - при разработке разнообразных долгосрочных планов и научно-технических проектов: "Большинство из нас отдает предпочтение более важным делам и игнорирует менее важные. Но не в проектной работе. Здесь мы обычно отдаем приоритет легко рассчитываемым делам (количество кирпичей и др.) и оставляем "на потом" решение неопределенных вопросов, имеющих намного большее влияние и значение" (Высоцкий Л.Л. Управление проектами: традиции и новизна. - Новосибирск, СибАГС, 2000, с.72).

Поэтому мы специально подчеркиваем, что несмотря на то, что на современном этапе развития научных представлений параллельные развитийные эффекты унаследованного компонента являются труднопредсказуемыми, и, более того, вопрос о том, могут ли соответствующие закономерности быть сформулированы в более-менее универсальной форме в будущем, остается открытым, совершенно очевидно, что названные параллельные развитийные эффекты могут определять значительную часть всех изменений фенотипа потомка.

Кроме того, следует учесть, что многие эффекты вторичной адаптации, обсуждаемые ниже, могут возникать не в ответ на непосредственное присутствие компонента благоприобретенного признака (в рамках той функциональной системы, которая была подвергнута изменению в период воздействия на родителя), а в ответ на присутствие параллельных развитийных эффектов (т.е. на существование изменений в тех функциональных системах, которые не принимали участия в приобретении благоприобретен-

ного признака у родителя, но были нарушены у потомка на какой-либо стадии его онтогенетического развития из-за наличия унаследованного компонента /из-за измененной экспрессии соответствующего гена/).

Ниже обсуждаются эффекты вторичной адаптации в рамках функциональной системы, измененной в период воздействия у родителя. Однако не следует забывать, что вторичная адаптация, как процесс, может протекать не только в рамках этой функциональной системы, но и во всех тех функциональных системах, чьё развитие было нарушено на той или иной стадии онтогенеза присутствием унаследованного компонента благоприобретенного признака.

Детеныш адаптированного родителя, имеющий по крайней мере один наследственно модифицированный компонент функциональной системы, в процессе своего пренатального или постнатального развития обязательно столкнется с рассогласованием между упомянутым наследственно модифицированным компонентом и остальными компонентами этой же функциональной системы. Функциональная система является саморегулирующейся системой с одной или с несколькими обратными связями (Анохин, 1968, 1975). В процессе её образования в течение онтогенеза потомка в определенный момент, - в момент консолидации, обратные связи будут актуализированы (для разных функциональных систем момент консолидации приходится на различные периоды либо пренатального, либо постнатального онтогенеза). Поэтому в период консолидации функциональной системы у потомка безусловно наступит рассогласование, если только к нему в процессе её формирования (особенно в период консолидации) не будет применено то воздействие, которое было предъявлено родителю данного потомка. В результате упомянутого рассогласования все остальные компоненты функциональной, за исключением унаследованного компонента благоприобретенного признака, системы будут стремиться стать модифицированными и, что особенно важно, стать модифицированными в направлении, противоположном направлению модификации родителя, - последнее служит для ликвидации рассогласования. Данный процесс удобно называть "вторичной адаптацией" (этот термин, равно как и сопряженные с ним представления, в настоящем контексте предложил использовать К.В.Анохин 25/XII 1996г.; я же в тот период придерживался мнения, что фенотип потомка является полностью "непредсказуемым"). Процесс вторичной адаптации всегда имеет место в период консолидации функциональной системы, если последняя содержит хотя бы один наследственно модифицированный компонент. В результате

вторичной адаптации высокопластичные компоненты, в противоположность низкопластичному компоненту, оказываются измененными в направлении, противоположном направлению первичной адаптации (направлению адаптации родителей).

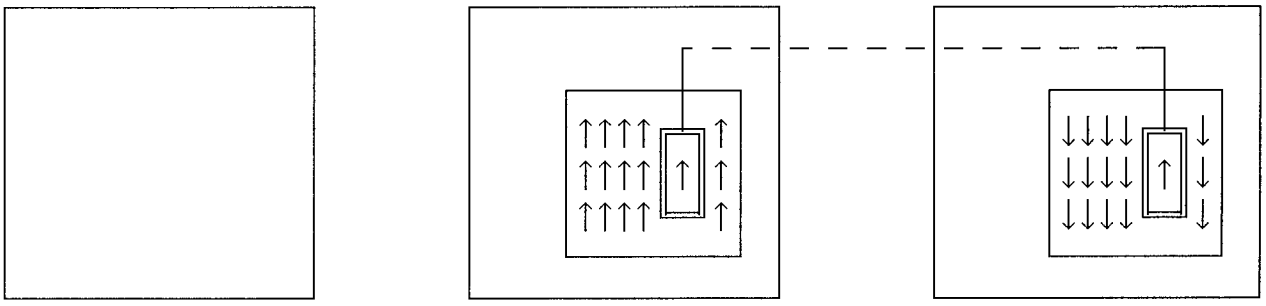
Эти изменения мы называем "**эффектами вторичной адаптации**", подчеркивая тем самым, что эти изменения направлены на компенсацию унаследованного адаптивного изменения, оказавшегося не соответствующим внешней среде, в которой вынужден развиваться потомок.

Множественные изменения, наблюдаемые у потомков 1-го и 2-го поколений, в большинстве своем являются эффектами вторичной адаптации.

Суть процесса поясняет приведенная ниже схема.

ФЕНОТИПЫ РОДИТЕЛЕЙ И ПОТОМКА

(соматические клетки) *Эффекты вторичной адаптации*



Интактный родитель | Родитель после воздействия | Потомок

Как и на предыдущем рисунке, стрелки изображают направления изменения компонентов в функциональной системе; предполагается, что каждая стрелка соответствует одному какому-то её компоненту. У родителя непосредственно после воздействия все компоненты на уровне фенотипа изменены однонаправленно (для удобства анализа мы выбрали направления шкал всех указанных показателей именно исходя из данного требования; такая операция всегда может быть осуществлена, по крайней мере с математической точки зрения, хотя при этом отдельные показатели будут иметь направления шкал, противоположные традиционным). Потомку передан на уровне генотипа в модифицированном состоянии лишь наиболее долгоприобретаемый компонент. Если потомок развивается в условиях, в которых исторически развивался дикий тип (что предполагается), то все остальные компоненты функциональной системы на уровне фенотипа будут модифицированы в сторону компенсации фенотипических проявлений переданного

на уровне генотипа модифицированного компонента. Это и приведет к множественным эффектам вторичной адаптации.

Реальный фенотип потомка будет определяться совместным действием (совокупностью) параллельных развитийных эффектов и эффектов вторичной адаптации. В первом приближении этот фенотип может быть рассмотрен как мозаика из элементов, измененных вследствие параллельных развитийных эффектов и эффектов вторичной адаптации. Однако в действительности правильнее говорить об их довольно сложном взаимодействии, в рамках которого, например, многие эффекты вторичной адаптации будут обусловлены (индуцированы) наличием параллельных развитийных эффектов. В общем случае, среди элементов фенотипа, измененных вследствие параллельных развитийных эффектов и эффектов вторичной адаптации, будут находиться как элементы, практически не зависящие друг от друга, о которых можно говорить как о "мозаике", так и элементы, изменения которых будут взаимообусловлены.

Интересно, что сходные представления о существовании у потомков некоторого 3-го фенотипа были высказаны Анри Бергсоном ещё в 1907 году:

"Мы предлагаем, таким образом, ввести различие между наследованием отклонения и наследованием признака. Индивид, приобретающий новый признак, тем самым отклоняется от той формы, которую он имел и которую воспроизвели содержащиеся в нем зародыши или чаще полу-зародыши. Если это изменение не влечет за собою ни появления веществ, способных влиять на зародыш, ни общей перемены в питании, лишающих его некоторых элементов, то оно не окажет никакого действия на потомство индивида. Так чаще всего и бывает. Если же, напротив, оно оказывает какое-нибудь действие, то, вероятно, в силу химического изменения в зародышевой плазме. Это изменение может, в виде исключения, вызвать изменение в организме, который должен развиться, перемену, однородную с той, что произошла в организме производителя; но есть столько же, или даже больше шансов, что оно вызовет нечто совсем иное. В этом случае родившийся организм отклонится от нормального типа, быть может, настолько же, как и исходный организм, но он отклонится иначе. Он унаследует отклонение, но не признак. В общем, следовательно, вероятнее всего, что привычки, приобретенные организмом, никак не отражаются на его потомстве; а если и отражаются, то изменение, обнаружившееся у потомс-

тва, может не иметь никакого видимого сходства с первоначальным изменением. Такова, по крайней мере, гипотеза, которая кажется нам наиболее вероятной" (Бергсон, 1998, с.108, все выделения А.Бергсона).

3. **Возможность экспериментальной проверки: наблюдение за динамикой двух показателей, имеющих различающиеся времена изменения, в периоды воздействия на родителей и потомков** (нахождение показателя разделения, шаг № 3 в построении концепции)

Сущности декларированного разделения и введенного критерия сводятся к следующему:

а) в течение эволюционного эпизода приобретенный признак расчленяется на наследуемые и не-наследуемые компоненты;

б) наследуемыми становятся только те компоненты приобретенного признака, приобретение которых было наиболее затруднено (т.е. потребовало наибольшего времени).

Отсюда напрямую вытекает направление поиска экспериментально наблюдаемого показателя, соответствующего введенному критерию. О чем в действительности говорит введенный критерий? - Если мы возьмем два показателя, характеризующих два различных компонента одного приобретенного признака, то у потомка изменение показателя в направлении, сонаправленном с направлением адаптации родителя, будет соответствовать тому компоненту, приобретение которого заняло больше времени у родителя. Одновременно с этим, показатель, более быстро вышедший на "насыщение" во время приобретения признака родителем, будет отличаться у потомка направлением, противоположным направлению изменения у родителя, и этот показатель будет соответствовать высоко пластичному компоненту.

Высокопластичный компонент функциональной системы на ранних стадиях онтогенеза потомка, протекающих при отсутствии внешнего воздействия, пытается скомпенсировать наличие измененного низкопластичного компонента.

Мы видим, что у потомка (до всякого воздействия) должен быть адаптивно (с точки зрения родительского организма) изменен тот компо-

нент приобретенного признака, приобретение которого заняло больше времени у родителя, а другой компонент, приобретение которого заняло у родителя существенно меньше времени, должен быть изменен в сторону, противоположную адаптивной (опять-таки с точки зрения родительского организма).

Можно ли это наблюдать экспериментально? И да, и нет. Да, потому что теоретически можно найти экспериментально наблюдаемый показатель, соответствующий исключительно наиболее трудно приобретаемому компоненту. Нет, потому что любой известный ныне показатель говорит что-либо не об одном компоненте, а о достаточно обширной совокупности различных компонентов.

Реально, в эксперименте, мы всегда имеем дело с показателями, характеризующими большие группы компонентов, внутри которых могут быть как наследуемые, так и не-наследуемые компоненты. Следовательно, реальная цель при поиске экспериментально наблюдаемого показателя должна быть следующей: найти два показателя, соответствующих двум группам компонентов, где среди членов одной группы должен быть наиболее трудно приобретаемый компонент, а среди членов другой группы этого компонента быть не должно.

При экспериментальном исследовании фенотипа потомства 1-го поколения (см.рис.), полученного от подвергнутого специальному воздействию самца и интактной самки, возможны 3 типа ситуаций:

1) если наблюдаемый показатель образован компонентами, среди которых имеется наиболее низкопластичный, то по данному показателю будет наблюдаться наследование приобретенного согласно представлениям Ламарка;

2) если наблюдаемый показатель образован только высокопластичными компонентами, то по данному показателю будет наблюдаться наследование приобретенного с обратным знаком;

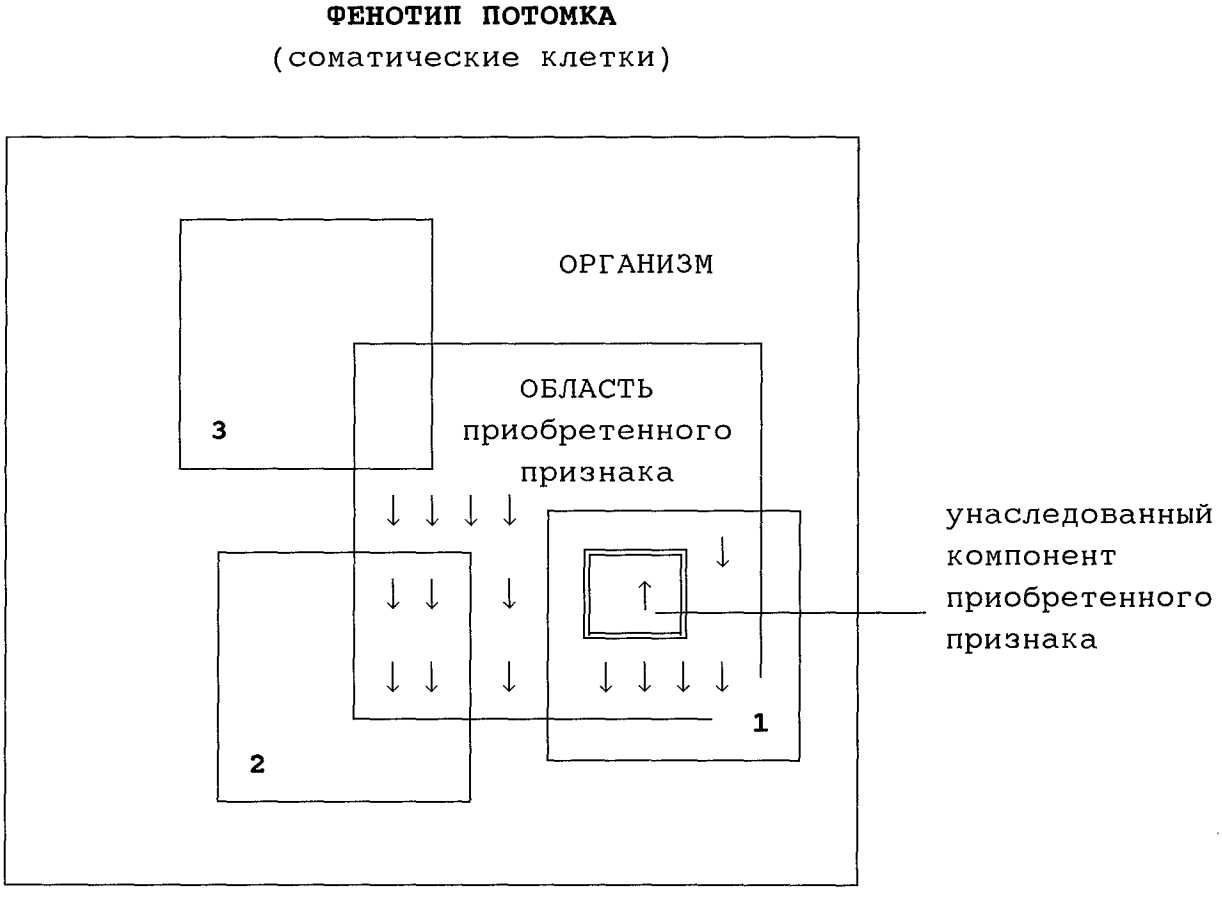
3) если в течение онтогенеза потомка в рамках детерминант рассматриваемого показателя (типа 1 или типа 2) произошла практически полная компенсация, то по данному показателю животное будет фенотипически нормальным.

Вышеописанная ситуация изображена на следующем рисунке.

Область приобретенного признака является в подавляющем большинстве случаев одной из функциональных систем организма в смысле П.К.Анохина (Анохин, 1968, 1975).

Ясно, искомые показатели (1) и (2) должны иметь различные времена

их изменения в течение приобретения признака родителем, поскольку если будут выбраны два показателя с одним характерным временем их изменения, то с большой вероятность можно будет сказать, что два эти показателя соответствуют двум группам компонентов, в каждую из которых входит наиболее трудно приобретаемый компонент.



Если же два различных показателя, имеющих сильно различающиеся времена изменения в течение периода приобретения признака, найдены, то можно предполагать, что показатель с наибольшим временем изменения сигнализирует о наиболее долго приобретаемом компоненте, в то время как второй не связан непосредственно с наиболее долго приобретаемым компонентом.

Если наша гипотеза о наследовании только наиболее долго приобретаемого компонента справедлива, то у потомства при исследовании высокопластичного показателя при отсутствии воздействия мы должны обнару-

жить изменение этого показателя в сторону, противоположную направлению изменения у родителя; при исследовании низкопластичного показателя мы должны обнаружить либо его изменение в направлении фенотипа родителя, либо соответствие дикому типу; однако на фоне воздействия мы должны увидеть ускоренные (по сравнению с диким типом) темпы изменения показателя, время изменения которого в период воздействия на родителя было наибольшим.

Таким образом, в качестве индикатора, отличающего наследуемые компоненты от ненаследуемых, можно на правах рабочей гипотезы выбрать относительную пластичность этих компонентов: наследуемым может оказаться только тот компонент функциональной системы, который обладает наименьшей относительной пластичностью.

Строго говоря, сам термин "пластичность" применительно к организму в целом, и к нервной системе в частности, нуждается в пояснении, поскольку многие обсуждаемые в биологии и нейробиологии изменения более правильно называть не "пластическими", а "эластическими".

Как уже отмечалось нами в одном из предыдущих разделов, термины "эластичность" и "пластичность" исходно заимствованы из механики, где эластичность означала способность материала восстанавливать форму после деформации, а пластичность - наоборот, способность сохранять достигнутую форму.

В действительности большинство изменений при возникновении любой адаптации и при организации любого поведения имеют эластический характер. Например, при возникновении новой поведенческой функциональной системы не более 5% всех перестроек осуществляется путем пластических изменений, в то время как остальные 95% осуществляются путем эластических изменений, т.е. тех изменений, которые возникают в течение нескольких минут в период активации (актуализации) данной функциональной системы, затем существуют в период её активности, а затем в течение нескольких минут бесследно исчезают. Ярким показателем такого процесса может служить кратковременная память.

Поэтому в нашем конкретном случае более правильно говорить о совокупности пластических и эластических изменений, но мы, отдавая дань традиции, будем использовать ниже более привычный термин "пластичность", понимая под этим вышеупомянутую совокупность.

Вывод о том, что наследуемым может оказаться только тот компонент функциональной системы, который обладает наименьшей относительной пластичностью, имеет важное следствие для интерпретации эксперимен-

тальных данных: 1) если экспериментально наблюдаемый показатель характеризует часть функциональной системы, состоящую из наименее пластичного компонента (или же наименее пластичного компонента *в совокупности со многими другими компонентами*), то мы увидим наследование приобретенного - значение этого показателя у потомка будет сонаправлено со значением соответствующего показателя у адаптированного родителя; 2) если же экспериментально наблюдаемый показатель характеризует часть функциональной системы, состоящую *только* из высоко пластичных компонентов, то мы увидим "наследование приобретенного с обратным знаком" - значение этого показателя у потомка будет противоположно значению соответствующего показателя у адаптированного родителя.

Утверждение под цифрой "1" является следствием того, что изменение наследуемого низкопластичного компонента функциональной системы всегда является причиной изменения ненаследуемых высокопластичных компонентов. Поэтому изменения высокопластичных компонентов, даже взятые все вместе, обычно не могут полностью или с избытком компенсировать случившегося ранее изменения низкопластичного компонента.

Критика введенного показателя разделения.

В 1965 году, характеризуя теорию эволюции Дарвина, Карл Поппер отмечал следующее (Поппер, 1983, с.538):

"Даже если не обращать внимания на философские учения об эволюции, беда эволюционной теории состоит в том, что она имеет тавтологический или почти тавтологический характер: эта беда проистекает из того, что дарвинизм и теория естественного отбора, как бы важны они ни были, объясняют эволюцию с помощью принципа "выживания наиболее приспособленных" (этот термин принадлежит Спенсеру). А тем не менее трудно обнаружить различие, если только оно существует, между утверждением: "Те кто выжил, наиболее приспособлены" - и тавтологией: "Выжили те, кто выжил". Ибо, боюсь, у нас нет другого критерия определения приспособленности, чем реальное выживание, и, значит, именно из того, что некоторые организмы выжили, мы заключаем, что они были наиболее приспособленными, наилучшим образом адаптировавшимися к условиям своего существования".

И хотя теория естественного отбора является формально нетавтологичной - поскольку показателем приспособленности может служить выполнение некоторой важной локальной функции в период жизни конкретной особи (выживают или оставляют более многочисленное потомство именно те

особи, которые лучше выполняют некоторые конкретные действия или имеют некоторые конкретные особенности при прочих равных условиях), в действительности этот показатель является на практике крайне трудно определяемым и практически неиспользуемым (неизмеряемым).

Аналогичная ситуация имеет место на самом деле и с обсуждавшимися выше наследуемыми и не-наследуемыми компонентами благоприобретенного признака. Хотя мы и имеем показатель, указывающий при жизни конкретного животного на то, какие компоненты могут стать наследуемыми, а какие - не могут ("если при воздействии на родителя изменение какого-то показателя было наиболее медленным, то этот показатель образован компонентами, в число которых может входить наследуемый компонент"), в действительности, как и в случае с теорией естественного отбора, использование этого показателя упирается в серьезные препятствия.

В частности, в любой момент периода адаптации, в период изменений организма, признак представляет собой организованный комплекс, в котором быстро приобретаемые компоненты стремятся отслеживать изменения медленно приобретаемых компонентов, поддерживая своим поведением некоторое минимально-адаптивное (сбалансированное) состояние, а не стремятся сразу уйти далеко вперед, а потом дожидаться, пока их догонят компоненты наиболее медленно модифицирующиеся. Т.е. разрыв между медленно изменяющимися и быстро изменяющимися компонентами никогда не будет велик - это было бы губительным для организма. Речь может идти следовательно только о некотором сдвиге, некотором "расстоянии" между медленно и быстро изменяющимися компонентами, причем величина этого расстояния заранее никогда не известна исследователю. Быстро изменяемые компоненты действительно будут несколько обгонять в своем изменений компоненты более медленные, но разрыв между ними, достигнув определенной относительно небольшой величины, не будет увеличиваться далее, а будет поддерживаться примерно постоянным на протяжении дальнейшей адаптации (в течение продолжающегося процесса адаптации). Можно сказать, что медленно изменяемые компоненты являются как бы "ведомыми", а быстро изменяемые - "ведущими", между ними существует "связка", допускающая определенный "сдвиг", но при этом общее движение этого организованного комплекса определяется самым медленно изменяемым (ведомым) компонентом, и каждый быстро изменяющийся компонент, которого мы назвали ведущим, лишь немного обгоняет ведомого в своем движении и держится на небольшом расстоянии от последнего, максимально допускаемом функциональной "связкой" между ними. В такой ситуации эксперимен-

тальное определение наиболее медленно модифицирующегося компонента превращается в нелегкую задачу, хотя теоретически и разрешимую. Остается, как и в случае теории естественного отбора, ориентироваться на полу-тавтологический показатель: "Наследуемым является тот компонент приобретенного признака, который оказался измененным у родителей и их потомков однонаправленно", который может быть расширен дополнением: "Ненаследуемые компоненты, принадлежащие к одному и тому же приобретенному признаку, оказываются измененными у родителей и их потомков противоположным образом".

Резюме по теории:

1) основной положительный эффект предшествовавшей теории (Ламарк)
   - создание новых хороших вариантов (эволюция);
2) основной отрицательный эффект предшествовавшей теории
   - нарушения онтогенетического развития потомков;
3) основное разделение новой теории
   - наследуемые и не-наследуемые компоненты приобретенного признака.

Блок № 1 - декларирование существования различий между наследуемыми и не-наследуемыми компонентами благоприобретенного признака.

Блок № 2 - выявление критерия разделения наследуемых и не-наследуемых компонентов: если приобретение компонента было наиболее затруднено - он может являться наследуемым.

Блок № 3 - нахождение показателя наличия наследуемого компонента: если в период воздействия на родителя изменение одного из показателей было наиболее медленным, то этот показатель с наибольшей вероятностью образован компонентами, в число которых может входить потенциально наследуемый компонент.

Гипотеза о наследовании только трудноприобретаемых компонентов приобретенных признаков обладает одним неоспоримым логическим преимуществом перед классическим взглядом о наследовании благоприобретенных признаков: гипотеза предполагает скорость эволюции, идентичную скорости эволюции в случае наследования приобретенных признаков, но критическим образом уменьшает предполагаемые факторы расплаты за этот процесс. В частности, наследование маленького отдельного компонентика вместо совокупности всех компонентов приобретенного признака всегда: а) упрощает задачу, стоящую перед механизмами наследования; б) умень-

шает метаболические затраты; в) уменьшает вероятность появления побочных негативных влияний на другие процессы и системы.

Таким образом, все вышестоящее обсуждение требует признать наследование приобретенных признаков маловероятным и, более того, вредным с точки зрения эволюции процессом.

Однако всегда следует помнить о следующих трех моментах, которые являются естественными следствиями из представлений о наследовании отдельных компонентов благоприобретенного признака и которые практически никогда не учитывались предшествующими авторами в процессе обсуждения проблемы наследования приобретенного.

1. Очень вероятна ситуация, когда среди компонентов приобретенного признака вообще не окажется ни одного наследуемого, так что все вышеприведенные рассуждения будут неактуальны (это весьма вероятно, если признак приобретается быстро или без значительных метаболических затрат со стороны организма - именно по этой причине подавляющее большинство благоприобретенных признаков вообще не содержит ни одного наследуемого компонента).

2. Факт приобретения и наследования компонента приобретенного признака в одной конкретной экспериментальной ситуации не является гарантией того, что этот приобретенный признак, будучи приобретенным в другой экспериментальной ситуации, будет содержать наследуемый компонент (тот же самый или другой), поскольку для наследования компонента важен даже не столько сам факт приобретения признака, сколько процессы, сопутствовавшие этому приобретению (динамика этого процесса). Именно от динамики процесса приобретения благоприобретенного признака в значительной мере зависит наличие или отсутствие среди его компонентов компонента наследуемого.

3. На протяжении практически всей жизни потомка будут происходить процессы адаптации к унаследованному компоненту (процессы вторичной адаптации), поэтому многие изменения высокопластичных компонентов, наблюдаемые в ранние периоды жизни (отмеченные на рисунке как "2") с течением времени будут исчезать (что отмечено на рисунке как "3" - отсутствие изменений).

Доминантность и рецессивность

Все вышеприведенные рассуждения о наследуемых и не-наследуемых компонентах благоприобретенного признака были проведены при мысленном игнорировании наличия двух аллелей и эффектов доминирования. Такой подход допустим при обсуждении эффектов в 1-м поколении потомков, полученных от какого-то одного варианта спаривания (например, от самца после воздействия и интактной самки). Однако при получении 1-го поколения в общем случае возможны 3 варианта спаривания для получения опытной группы: 1) самец после воздействия с интактной самкой; 2) интактный самец с самкой после воздействия; 3) самце после воздействия с самкой после воздействия.

В рамках представлений о наследовании только одного компонента благоприобретенного признака, связанного с изменением одного регуляторного участка какого-то гена, возникают следующие вопросы. Предполагается, что обсуждаемые ниже самец и самка (потенциальные родители) были подвергнуты одинаковому воздействию.

1. Будет ли наследуемое изменение, полученное в результате воздействия на самца и на самку, связано с одним и тем же геном (локусом) у этого самца и у этой самки?

2. Если ответ на первый вопрос положителен, то будет ли это изменение буквально одним и тем же?

Под геном здесь понимается участок ДНК, содержащий кодирующую (транслируемую) часть и все регуляторные сайты (энхансеры и близлежащие к ТАТА-боксу сайты), предназначенные для связывания различных транскрипционных факторов и относящиеся к данной транскрибируемой (а затем, естественно, транслируемой) части ДНК. Вслед за Рэффом и Кофменом (Рэфф и Кофмен, 1986) я использую разделение на "регуляторные участки" и "кодирующие участки". Именно Рэффом и Кофменом в книге "Эмбрионы, гены и эволюция" было наилучшим образом показано, что морфологическая эволюция происходит путем изменений регуляторных участков (сходная мысль высказывалась неоднократно и ранее, но гораздо менее убедительно). В настоящее время я считаю представления Рэффа и Кофмена общепринятыми, а потому специально не останавливаюсь на этом вопросе. Часто используемое отечественными авторами разделение на "регуляторные гены" и "структурные гены" я считаю двусмысленным и потому в большинстве случаев неудобным.

В рамках классических представлений о наследовании слитного бла-

гоприобретенного признака два вышеупомянутых вопроса (№1 и №2) были неактуальны, поскольку в ответ на одно и то же внешнее воздействие наблюдаемые изменения у самца и у самки как правило схожи и различия между ними касаются обычно только величин однонаправленных изменений. В случае наследования только одного компонента благоприобретенного признака эти вопросы приобретают исключительную важность и приходится признать следующее.

1. Наследуемые изменения у самца и самки при одном и том же воздействии с достаточно большой вероятностью будут связаны с изменениями регуляторных участков двух разных генов, расположенных в разных локусах. Возможна ситуация, когда наследуемое изменение у самки будет отсутствовать при наличии наследуемого изменения у самца (или наоборот). Т.е. ответ на 1-й вопрос отрицателен.

2. Наследуемые изменения у самца и у самки, даже если допустить положительный ответ на 1-й вопрос (допустим, что ген один и тот же), будут связаны с разными изменениями регуляторного участка этого гена. Последнее можно понимать как изменения двух разных сайтов, предназначенных для связывания двух разных транскрипционных факторов, либо как различные изменения одного и того же сайта связывания. Таким образом, ответ на 2-й вопрос отрицателен с ещё большей вероятностью.

Напоминаем, что изменение во всех рассматриваемых случаях может быть как генетическим, так и эпигенетическим в смысле Jablonka & Lamb.

Отрицательные ответы на два вышеприведенных вопроса определяют наличие множества следствий.

1. Потомство, полученное от самца после воздействия и интактной самки будет отличаться от потомства, полученного от интактного самца и самки после воздействия. В обоих случаях потомство будет гетерозиготно по измененному локусу.

2. Потомство, полученное от самца после воздействия и самки после воздействия будет отличаться от двух случаев, описанных в (1). Это потомство будет гетерозиготно по имеющимся изменениям, поскольку от родителей разного пола будут получены изменения, находящиеся в разных локусах. Данный факт является следствием того, что измененному аллелю, полученному от самца, будет соответствовать аллель дикого типа, полученный от самки, а измененному аллелю, полученному от самки, будет соответствовать аллель дикого типа, полученный от самца.

3. Возможна следующая ситуация. Допустим, что потомство, полученное от самца после воздействия и интактной самки обладает комплексом

признаков "А", а потомство, полученное от самки после воздействия и интактного самца, обладает комплексом признаков "Б". Тогда потомство, полученное от самца после воздействия и самки после воздействия будет обладать и комплексом признаков "А", и комплексом признаков "Б". Данный результат может быть получен и при положительном ответе на 1-й вопрос (когда у родителя-самца и родителя-самки изменен один и тот же ген, но этот ген изменен у них по-разному).

4. Не исключена ситуация, когда обсуждаемые изменения будут исходно рецессивными или же будут становиться рецессивными в процессе взросления потомков, потому что в 1-м поколении при любом спаривании родителей каждому измененному аллелю будет соответствовать аллель дикого типа и, таким образом, ни по одному приобретенному изменению животные не будут гомозиготными. При такой ситуации изменение можно будет обнаружить только во 2-м поколении у 1/4 части животных (если измененный аллель будет нормально менделировать, что тоже не факт).

5. Следует ожидать значительного полового диморфизма не только в отношении наследования компонентов при воздействии на родителей-самцов и родителей-самок, но и в потомстве 1-го поколения при любом варианте спаривания (то есть изменения фенотипа у самцов и самок 1-го поколения, даже взятых из одного помёта, будут различны).

6. Следует ожидать, что воздействие на родителей-самцов будет более эффективно, чем воздействие на родителей-самок, в смысле получения наследуемого компонента среди всей совокупности компонентов благоприобретенного признака или же в смысле получения данного компонента в состоянии большего доминирования, поскольку фенотипическая пластичность самок в среднем больше, чем фенотипическая пластичность самцов (самки обладают большей "нормой реакции" (Геодакян, 1989)).

7. Следует ожидать, что при получении потомства 1-го поколения от самцов после воздействия и интактных самок наследуемый компонент будет доминантным у потомков-самцов и рецессивным у потомков-самок (будет наблюдаться ярко выраженная "зависимость от пола"), что следует из согласования наших представлений с теорией В.А.Геодакяна о роли полового диморфизма в эволюции (Геодакян, 1989). В частности, если изменение оказалось вредным, то погибнет только некоторое количество обладающих им самцов, что практически не скажется на численности следующего поколения популяции, а если изменение оказалось полезным, то обладающие им самцы оплодотворят большую относительную долю самок, чем самцы, лишенные этого изменения.

Все вышеприведенные следствия имеют теоретический базис. Однако известны и отдельные экспериментальные данные, хорошо согласующиеся с некоторыми из них.

Например, Б.М.Коган (Коган, 1988) изучал состояние катехоламиновой системы у потомства крыс, подвергнутых 4-х месячной полупринудительной алкоголизации, когда крысы имели в качестве единственного источника жидкости раствор этилового спирта (в поилке у этих животных вместо воды находился раствор спирта, причем долю спирта в течение эксперимента постепенно увеличивали: первую неделю эксперимента животные потребляли 10% раствор алкоголя (v/v), затем он был заменен 15%, ещё через неделю - 20%, а последние 1.5 месяца животные пили 30% раствор этилового спирта). Алкоголизировались и самцы, и самки. Затем их спаривали друг с другом и с интактными животными для получения 3-х групп потомства: 1) потомство от алкоголизированных самцов и интактных самок; 2) потомство от алкоголизированных самок и интактных самцов; 3) потомство от алкоголизированных самцов и алкоголизированных самок. Самки-родители в период беременности и позже были лишены доступа к алкоголю. У потомства измерялись концентрации дофамина и его метаболитов в различных отделах мозга. В этих экспериментах потомки-самцы и потомки-самки рассматривались совместно, измерение содержания метаболитов производили у них в возрасте 7 недель.

Полученные данные в основном совпали с утверждениями пункта (3): если у потомства от алкоголизированных самцов и интактных самок и потомства от алкоголизированных самок и интактных самцов оказывались измененными концентрации различных метаболитов в одном отделе мозга или же изменения концентрации одного метаболита наблюдались в разных отделах, то у потомков алкоголизированных самцов и алкоголизированных самок наблюденные изменения оказывались простой совокупностью вышеупомянутых изменений. Например, при измерении уровня норадреналина в гиппокампе и коре обнаружилось, что в гиппокампе уровень норадреналина повышен у потомков алкоголизированных самцов ($p < 0.05$), но не самок, в то время как уровень норадреналина в коре существенно понижен у потомков алкоголизированных самок ($p < 0.001$), но не самцов. При исследовании потомства от алкоголизированных самцов и алкоголизированных самок было установлено, что это потомство характеризуется повышенным уровнем норадреналина в гиппокампе ($p < 0.01$) и пониженным уровнем норадрена-

лина в коре ($p < 0.001$), т.е. наблюденные изменения оказались простой совокупностью двух вышеупомянутых. Однако такая ситуация наблюдалась не во всех отделах мозга и была свойственна не всем исследованным метаболитам. Она может быть объяснена и обычным способом (эффекты, обусловленные алкоголизацией матери, имели место благодаря влиянию со стороны материнского организма в период развития эмбрионов), т.е. без апеляции к генотипам, но не исключено, что наблюденные эффекты обусловлены именно различными изменениями генотипов гамет у самца и самки в период их алкоголизации.

Пункты (4) и (6) подтверждены исследованиями такого легендарного ученого, как Пауль Каммерер (Kammerer, 1909). Мак Брайд ещё в 1923 году заявил в "Nature" о том, что эти работы Каммерера "имеют такое же значение для изучения наследственности с эволюционной точки зрения, как все менделевские эксперименты вместе взятые" (цит. по Бляхер, 1971, с.190).

"Каммерер изучал изменения инстинкта размножения и морфологические изменения у жабы-повитухи в измененных условиях существования (Kammerer, 1909). При содержании Alytes при повышенной температуре Каммерер наблюдал переход от икрометания на суше к откладке яиц в воде, где самцы не могли вследствие набухания яйцевых шнуров наматывать их на задние ноги, т.е. реализовать присущий им в норме инстинкт охраны потомства. Каммерер утверждал, что это изменение инстинкта передается по наследству, т.е. что потомки, несмотря на возвращение в нормальные температурные условия, продолжали откладывать икру в воде. При скрещивании самок, обнаруживающих измененный инстинкт размножения, с нормальными самцами эти признаки, по данным Каммерера, ведут себя в соответствии с законами Менделя: гибриды 1-го поколения все обнаруживают нормальный инстинкт, а во втором поколении происходит расщепление - особи с нормальным и измененным инстинктом появляются соответственно в отношении 3:1. При реципрокном скрещивании почему-то обнаружено доминирование измененного инстинкта" (Бляхер, 1971, с.189). Данное реципрокное скрещивание осуществляли, вероятно, между интактной самкой и самцом, подвергнутым ранее вышеупомянутому длительному воздействию.

Забегая несколько вперед, отметим, что наши собственные эксперименты, выполненные на совершенно другой модели - с морфинизацией крыс, подтвердили основной упомянутый результат Каммерера - рецессивность в 1-м поколении и менделевское расщепление 1/3 во 2-м поколении.

Другая важнейшая группа событий может происходить при самом переходе от первого поколения (F_1) ко второму (F_2) (в антропоморфных терминах, при переходе от детей к внукам). Если на ранних стадиях онтогенеза в первом поколении (F_1) модифицированный компонент вызвал сильнейшее рассогласование, результатом которого стало формирование реципрокного по действию наследуемого компонента, то этот реципрокный компонент на ранних стадиях онтогенеза во втором поколении (F_2) будет вызывать действие, в точности сонаправленное с действием внешних условий, воздействовавших на родительское поколение (P), когда последнее находилось во взрослом возрасте. Однако если родительское поколение (P) вынуждено было ограничиваться изменениями, возможными у взрослых животных, то второе поколение (F_2) может использовать для достижения адаптивного состояния изменения на любых сроках онтогенеза.

Существуют экспериментальные данные, полученные при использовании наркотического препарата LSD на бабочках-капустницах (*Pieris brassicae* - капустная белянка), хорошо согласующиеся с вышеприведенными рассуждениями. В процессе онтогенеза бабочки в результате последней личиночной линьки (5-й по счету) образуется куколка, которая не двигается и не питается. На стадии куколки обычно наблюдается длительный период покоя (диапауза). Если же подержать куколку около 6 недель на холоде, а затем вновь поместить в обычные температурные условия, то развитие её возобновляется и метаморфоз заканчивается (см. напр. Вилли и Детье, 1974, с.349-351).

Некоторые вещества, например LSD, при введении во время последней личиночной стадии, предшествующей окукливанию, подавляют возникновение диапаузы и, соответственно, вызывают переход к следующей стадии развития и завершению метаморфоза. В работе (Vuillaume, M. & Berkaloff, A. "LSD treatment of *Pieris brassicae* and consequences on the progeny", *Nature*, 1974, v.**251**, pp.314-315) родители в период последней личиночной стадии получали инъекцию LSD через 24 часа после предшествующей линьки (4-й по счету). LSD вводили либо только самцам, либо только самкам, либо и тем, и другим. Данная работа интересна прежде всего тем, что в ней был использован один и тот же протокол тестирования для родителей и потомства. Кроме того, было исследовано потомство 2-го поколения, причем исследовались отдельно последствия воздействия на родителя-самца и родителя-самку, что в совокупности с изучение 2-го по-

коления дало очень ценную информацию об изменении наследственности самки под воздействием инъекции LSD. Данная статья приведена ниже практически полностью.

"Воздействие LSD на капустную белянку (*Pieris brassicae*) и его последствия для потомства

При 20 ^{0}C , освещении белым светом и циркадном ритме, нимфальная диапауза у капустной белянки (бабочки-капустницы) зависит от короткой 9-часовой световой фазы. Некоторые психодислептики (psychodysleptics) (сульфат мескалина и LSD), при введении в течение фоточувствительного личиночного периода, подавляют индукцию диапаузы, как если бы личинка была подвергнута длинной 16-часовой световой фазе (Vuillaume & Seuge, 1972). Нарушения в поведении потомства обработанных животных (получивших инъекцию LSD) были обнаружены. Они были изучены у 3-х поколений после воздействия.

Три пары бабочек-капустниц, потомство единственной первоначальной пары, были изолированы. Потомство каждой из этих пар было разделено на две группы, одна служила контролем (нормальный сток), и другая была обработана LSD. Контрольные и обработанные животные каждого потомства, соответственно, были сгруппированы в конце каждого эксперимента после оценки флуктуации (несимметричного отклонения от равновесия в популяции). Оба стока были подвергнуты воздействию 9-часовой световой фазы (белый свет) при 20 ^{0}C (14600 erg cm^{-2} s^{-1}, лампа Mazda TFR/40/BBL).

LSD был разведен в растворе Рингера до различных концентраций. Животные были инъецированы 5 мкл раствора через 24 часа после 4-й личиночной линьки.

Как уже было описано ранее (Vuillaume & Seuge, 1972), инъекция 20 мкг LSD на животное приводит примерно в 80% случаев к продолжению развития и в 20% - к индукции диапаузы. В родительском поколении LD_{10} была 35 мкг на животное.

Среди животных, не перешедших в состояние диапаузы, были осуществлены различные скрещивания (Таблица 1). Нормальные партнеры были взяты из нормального стока, определенного ранее.

Первое удивительное наблюдение заключалось в том, что все личинки F_1 были высокорезистентны к LSD с LD_{10} более чем 60 мкг на животное. Второе, 100% перешедшего в состояние диапаузы потомства от скрещивания B, инъецированное и не инъецированное 20 мкг LSD, умерли в конце ста-

дии куколки или как плохо сформированные имаго (Таблица 1, B_1 и B_2 соответственно).

Среди перешедших в состояние диапаузы животных были осуществлены новые скрещивания (Таблица 1). Нормальные животные были взяты из потомства нормального стока, определенного ранее. Чувствительность личинок F_2 к LSD в 3-х типах скрещиваний оказалась очень высокой: LD_{10} варьировала между 5 и 10 мкг на животное.

Различные эффекты, проистекающие из обработки LSD, очевидны в потомстве от обработанных животных: измененные ответ на 9-часовую световую фазу и чувствительность к токсическим эффектам препарата. Два типа токсических эффектов были зарегистрированы. Один есть кратковременный эффект, измеренный через LD_{10}, другой - долговременный эффект, видимый при имагинальной линьке у переходящих в состояние диапаузы животных.

Потомство от обработанных самцов и самок (Таблица 1, B_1 и B_2) умерло при имагинальной линьке, хотя способность откладывания яиц у родителей и процент выхода (расплода), которые измерялись в течение всех этих экспериментов, были найдены нормальными.

Таблица 1. Влияние LSD на индукцию диапаузы 9-часовой световой фазой

Родители	Обработ.	Необработ.	Контр. (Ringer)
Общее число	378	312	59
% диапаузы	18	78	86

F_1	A		B		C		Контр.
	обр.-**m** * норм.-**f**		обр.-**m** * обр.-**f**		норм.-**m** * обр.-**f**		
	A_1	A_2 '	B_1	B_2 '	C_1	C_2 '	
Общее число	77	111 '	60	101 '	91	128 '	312
% диапаузы	99	100	25	97	79	48	78

F_2	A_1-**m** * норм.-**f**	C_1-**f** * норм.-**m**	C_2-**f** * норм.-**m**
Общее число	107	133	110
% диапаузы	45	57	65

m - самцы, **f** - самки, обр. - инъецированные 20 мкг LSD, норм. - нормальные (интактные).

' - Когда некоторые животные были обработаны снова, их общее число и процент диапаузы дан как (F_1, колонка 2).

Количество LSD, инъецированное животному, было 20 мкг. Контрольное значение в F_1 взято у родителей.

Ранний токсический эффект LSD образовал курьезную картину с LD_{10} 35 мкг для родителей, более чем 60 мкг для F_1 и 5-10 мкг для F_2 и F_3.

Высокая резистентность к LSD второго поколения может быть объяснена детоксикационным механизмом, последствием обработки родителей, усиленным дополнительной обработкой LSD, что могло бы объяснить небольшое улучшение жизнеспособности в колонке B_2. Анализ действия LSD на индукцию диапаузы должен принимать существование такого механизма резистентности во внимание.

Необработанное потомство от обработанных самцов и самок (B_1) показало только 25% индукции диапаузы. Этот "родительский эффект" является наблюденным если только оба родителя были обработаны и полностью исчезает после обработки 20 мкг LSD (B_2). Такая индуцированная резистентность к LSD асимметрична. Если только один из родителей обработан, и если этот родитель - самец, то обработка потомства не имеет эффекта (A_1/A_2). Если этот родитель есть самка, тогда небольшой сдвиг в направлении резистентности световой фазы после обработки LSD может быть наблюден (C_1/C_2).

Мы должны затем заключить, что механизм резистентности, наблюденный в F_1, очень эффективен, когда передан самцами (A_1), и менее эффективен, когда передан самками (C_1). Инициированное LSD повышение резистентности к препарату кажется может быть передано только самцами (A_2 и B_2) и является единственно видимым, когда присутствует родительский эффект (B_1/B_2).

Этот родительский эффект может быть наблюден в поколении F_2 даже если только дедушка или бабушка был(а) обработан(а) LSD (результаты статистически отличны от нормальной 80% индукции диапаузы с менее чем 1% вероятностью ошибки). Мы очевидно способны наблюдать эту передачу, потому что механизм резистентности, который в поколении F_1 замаскировал родительский эффект, отсутствует в F_2.

Наиболее вероятной мишенью для LSD является генетический материал, присутствующий в половых клетках родительского поколения. Последующие скрещивания с нормальными животными приводят к разбавлению (dilution) обработанного генетического материала и постепенному сдвигу в направлении нормальной ситуации.

Разрушение структуры хромосом после обработки LSD описана у различных животных, таких как мыши, люди и амфибии (Jagiello & Polani, 1969; Skakkebaek et al., 1968; Skakkebaek & Beatty, 1970; Hulten et al., 1968; Chibon & Belanger, 1972). К сожалению, такие нарушения

трудно детектировать у чешуекрылых (Lepidoptera).

Если то, что найдено у насекомого, также верно для млекопитающих, то мы должны наблюдать высокую резистентность к LSD у потомства обработанных родителей. Физиологические эффекты, детектируемые даже несколько поколений после обработки, могут быть предсказаны как общие свойства различных скрещиваний. Это может быть подтверждено на мышах."

Опустим предположение о разбавлении (dilution) "обработанного" генетического материала в процессе дальнейших спариваний с животными дикого типа. Данная идея не может быть подкреплена данными, где фенотип каждого животного представлен одноразрядным двоичным кодом ("0" или "1") - как отсутствие или наличие перехода в состояние диапаузы.

Опустим также гипотезу авторов о том, что в случае млекопитающих потомки хронически потреблявших LSD родителей будут иметь сниженную чувствительность (высокую резистентность) к LSD. Процесс вторичной адаптации в течение раннего онтогенеза потомка с большой вероятностью приведет к тому, что чувствительность к LSD при его 1-м введении окажется у потомка принимавшего LSD самца больше, чем у контроля. У насекомых процесс вторичной адаптации может не играть столь большой роли из-за более жесткой запрограммированности развития (насекомые обладают так называемым "мозаичным" типом развития, в противоположность "регуляторному" типу развития позвоночных; развитие насекомых протекает при меньшем количестве обратных связей и меньшей степени их использования для корректировки развития и поведения) (Шмальгаузен, 1982). Основные различия в организации поведения млекопитающих и насекомых были четко охарактеризованы с интересующих нас позиций в 1907 году (Бергсон, 1998). Различия между млекопитающими и насекомыми в отношении механизмов развития подобны отношениям в области поведения, поскольку многие процессы обучения происходят путем реактивации механизмов, использовавшихся в развитии (Анохин К.В., 1996).

Однако в работе (Vuillaume & Berkaloff, 1974) было впервые показано, насколько нам известно, что воздействие на самку, спаренную впоследствии с нормальным самцов, в поколении F_2 порождает изменения, которые не могут быть объяснены (без дополнительных малоубедительных предположений) обычным материнским эффектом. Данный факт может служить веским аргументом в пользу изменения наследственности самки. Похожие изменения во 2-м поколении были получены недавно и на дафниях (*Daphnia cucullata*), где в качестве индукторов изменений в родительском поколе-

нии использовались вещества, выделяемые хищниками данных животных /личинками *Chaoborus flavicans* или *Leptodora kindtii*/ (Agrawal et al., 1999).

Генеральным выводом из описанного эксперимента, в процессе которого были изучены 3 поколения при различных вариантах спаривания и введения LSD, является утверждение об ожидаемой сложности исследуемых процессов. Допустимым кажется обобщение, согласно которому, в случае наблюдения фенотипических изменений у потомков наркотизированных самцов, эти фенотипические изменения не могут являться простыми, поскольку сопряжены с множеством разнообразных компенсаторных процессов.

"Соматическая индукция" и "параллельная индукция"

В начале настоящего текста утверждалось, что обсуждаемое разделение благоприобретенного признака на наследуемые и не-наследуемые компоненты не зависит от предполагаемого механизма наследования приобретенного в смысле совместимости со многими разнообразными механизмами. В качестве вероятных кандидатов были названы "соматическая индукция", "параллельная индукция" и "зачатковый отбор".

Однако в рамках существующей научной традиции вопрос о предполагаемом механизме актуализируется с удивительной регулярностью. То же касается вопроса об отношении к концепциям Т.Д.Лысенко. Последнее было обсуждено выше. Относительно механизма наследования компонентов благоприобретенного признака: решено конкретизировать эти представления в настоящем разделе. Однако совершенно очевидно, что наши представления в этой области не только предельно гипотетичны, но и обладают трудно определяемой новизной. Будем в данном случае считать, что любые конкретизированные представления лучше отсутствующих.

В настоящее время в литературе (Бляхер, 1971) имеются обсуждения нескольких возможных механизмов наследования приобретенных признаков, главными из которых являются так называемые "соматическая индукция" и "параллельная индукция". Суть в следующем: (a) при соматической индукции ("Ламарковский" механизм) стимул продуцирует эффект в родительской соме, который передается зародышевой линии и оттуда потомству; (b) при параллельной индукции стимул действует как на зародышевую линию, так и на сому, поэтому эффект передается потомству.

Адекватную соматическую индукцию можно описать следующим образом

(Иорданский, 1979, с.27):

"Изменение внешней среды (например, устойчивое понижение температуры) воздействует на организм. Тот реагирует на это воздействие соответствующим модификационным изменением сомы (например, увеличением густоты меха). Это изменение каким-то образом передается половым клеткам ("индукция" со стороны соматических клеток, и притом адекватная, т.е. соответствующая изменениям последних), и в следующем поколении новый признак (в нашем примере - большая густота меха) будет налицо с самого начала, без дополнительного воздействия внешних условий".

Следует также добавить, что изначальное отсутствие нового признака у потомка, но его ускоренное формирование при помещение в соответствующие условия (в нашем случае - ускоренное формирование повышенной густоты шерсти в ответ на устойчивое понижение температуры внешней среды), также может считаться случаем адекватной соматической или параллельной индукции.

Однако сейчас для нас, в процессе обсуждения наследования отдельных компонентов благоприобретенных признаков, особенно важен случай "параллельной индукции".

Э.Коп в начале века (Cope, 1904) "развил теорию "диплогенезиса", чтобы объяснить как действия окружения на соматические признаки могут быть переданы следующему поколению через половые клетки. Эта теория предполагает, что продуцирующее изменения воздействие влияет на зародышевую плазму так же хорошо, как на соматические части организма. Поэтому, эффекты могут быть переданы следующему поколению. На этот тип механизма также ссылаются как на "параллельную индукцию". Параллельная индукция имеет место, когда признаки потомства показывают, что как соматические модификации, так и модификации зародышевой линии у родителя были соответствующего и эквивалентного типа" (цит. по Jablonka & Lamb, 1995, p.10).

В процессе анализа всех вышеприведенных рассуждений о наследуемых и не-наследуемых компонентах модификаций функциональных систем могло возникнуть впечатление, что все эти спекуляции хорошо сопрягаются только с механизмом "соматической индукции" и несовместимы с механизмом "параллельной индукции". На самом деле это не так: сравнительно нетрудно показать, что практически все обсуждаемые выше явления, связанные с наследованием приобретенного, могут быть обеспечены как механизмом соматической индукции, так и механизмом параллельной индукции. Для достижения этой цели достаточно показать в свою очередь, что любая

функциональная система, содержащая множество различающихся клеток и активная на уровне целого организма, имеет свою функционально зрелую копию на уровне одной условно выбранной половой клетки.

Данное предположение основано не только на том факте, что все клетки организма содержат один и тот же геном и, соответственно, способны в принципе синтезировать звенья одних и тех же каскадов. Важно показать, что звенья всех этих каскадов могут быть объединены в реально функционирующие каскады в пределах одной половой клетки.

Аргументы в пользу возможности существования таких действующих каскадов дает история филогенетического развития любой функциональной системы, а именно этап перехода функциональной системы от одноклеточной формы к форме многоклеточной. Любая функциональная система, сколь бы сложной она ни была в настоящий момент у зрелого организма, во время своего образования состояла из одной клетки. В этой клетке содержались как эфферентные связи (от ядра к цитоплазматической мембране), так и связи афферентные (от цитоплазматической мембраны к ядру).

Следующим этапом в развитии функциональной системы становится переход к двухклеточному состоянию, где одна из клеток становится преимущественно эффекторной, а другая - сенсорной. Слово "преимущественно" является важным, т.к. этот процесс происходит постепенно: вначале существуют две соседние клетки, каждая из которых содержит внутри себя независимую и полную функциональную систему, состоящую из афферентных и эфферентных звеньев; затем внутри одной из клеток усиливается афферентная связь и ослабляется связь эфферентная, а внутри другой - наоборот, усиливается эфферентная связь и ослабляется связь афферентная, одна клетка становится при этом как-бы более сенсорной, а другая - как-бы более эффекторной (более сенсорной или более эффекторной по отношению к внешней среде, а не по отношению к взаимодействию этих двух клеток друг с другом).

Однако в случае искусственного разделения клеток каждая из них способна выровнять внутри себя афферентные и эфферентные локальные функции; при совместном же существовании клетки устанавливают взаимодействие между собой на уровне отдельных метаболических продуктов, которые могут служить показателями выполнения эфферентной и афферентной функций (важно отметить, что эти метаболиты продолжают выполнять свои функции во внутриклеточном хозяйстве в рамках рассматриваемой функциональной системы, однако их концентрация становится показателем функционирования данной системы для соседней клетки).

Следующим шагом в развитии системы становится выделение третьей клетки - центра функциональной системы, который эффективнее первой и второй клетки преобразует промежуточный метаболит, служащий показателем для первой (афферентной) клетки в другой промежуточный метаболит, служащий показателем для второй (эфферентной) клетки. На обсуждаемом этапе развития функциональной системы каждая из клеток может действовать независимо, их совместное сосуществование лишь помогает каждой из них эффективнее ориентироваться во внешней среде, поскольку для каждой клетки в дополнение к естественным показателям среды добавляется как минимум один красноречивый показатель, который предоставляет соседняя клетка, причем регистрация конкретного изменения этого показателя может опережать регистрацию изменений других, "естественных" показателей среды.

Отсюда следует вывод о том, что в любой клетке, в том числе и половой, с большой вероятностью существуют каскады, представленные на уровне целого взрослого организма в виде многоклеточных и высокодифференцированных функциональных систем. Однако преждевременно было бы заключать, что все эти каскады одинаково активны на уровне половой клетки. Другими словами, могут существовать как функциональные системы, которые могут эволюционировать только посредством "соматической индукции", так и функциональные системы, эволюционирующие путем и "параллельной индукции", и "соматической индукции". В настоящее время трудно обосновать критерий, отделяющий первые от вторых. Однако можно предположить, что эволюционировать путем "параллельной индукции" будут в первую очередь функциональные системы, имеющие относительно небольшие факторы расплаты, поскольку параллельная индукция позволяет осуществить изменение наследственности очень быстро, в то время как функциональные системы, имеющие большие факторы расплаты, будут эволюционировать преимущественно путем "соматической индукции", поскольку последняя дает более точную оптимизацию измененных параметров функциональной системы.

Интересно отметить, что ситуация с "соматической индукцией" и "параллельной индукцией" очень похожа на ситуацию с "внутриклеточным пищеварением" и "полостным пищеварением" до открытия А.М.Уголевым пищеварения мембранного: в обоих случаях каждый из рассматриваемых процессов имеет перед альтернативным частично взаимодополнительные преимущества и недостатки, в обоих случаях процессы разнесены пространственно.

В частности, в случае индукции, соматическая индукция обладает большей точностью, но меньшей скоростью, в то время как параллельная индукция обладает меньшей точностью, но большей скоростью; согласно соматической индукции процесс изменения наследственности целиком протекает в соматических клетках, после чего изменение "в готовом виде" передается половым клеткам, а согласно параллельной индукции процесс изменения наследственности протекает целиком в половых клетках и не имеет связи с изменениями в соматических клетках.

Можно предположить, что, как и в случае мембранного пищеварения, в случае индукции должен иметь место в природе некий третий процесс, являющийся промежуточным между соматической индукцией и параллельной индукцией и объединяющий положительные эффекты того и другого процесса при частичном взаимном погашении факторов расплаты.

Я предполагаю существование процесса, который можно назвать "смешанной" или "сомато-параллельной" индукцией, и согласно которому в организме родителя-самца имеют место следующие процессы:

0) в момент некоторого необычного внешнего воздействия в организме активируется или адаптивно изменяет своё функционирование соответствующая функциональная система; если данная адаптация в течение рассматриваемого периода не приводит к достижению удовлетворительного результата, т.е. не является полной, то в организме происходят некоторые изменения во внутренних средах (вероятно, меняются сочетано концентрации нескольких известных гормонов), которые делают половые клетки доступными для изменений (т.е. в функциональном смысле решение о начале эволюционного эпизода принимается на уровне целого организма (на уровне сомы), что исключает хаотическое влияние на наследственность подавляющего большинства факторов внешней среды).

1) в момент начала эволюционного эпизода в организме становятся одновременно активны две функциональные системы, одна из которых действует на уровне сомы и состоит из множества клеток, принадлежащих к различным органам, а другая состоит из каждой произвольно выделенной половой клетки, в этой клетке становятся активны практически все гены, активность которых распределена по множеству клеток в соматической функциональной системе;

2) соматическая функциональная система, как обычно, выделяет гормоноподобные вещества, которые служат в норме для передачи информации внутри данной соматической функциональной системы между клетками различных органов (эти вещества могут быть как известными гормонами и

факторами роста, так и ещё не установленными аналогичными субстанциями), эти вещества с током крови или же внутри Т-лимфоцитов попадают в окрестность половых клеток и взаимодействуют с соответствующими рецепторами, расположенными на цитоплазматической мембране или в ядре клетки; эти рецепторы безусловно входят в состав функциональной системы, активной на уровне отдельно взятой половой клетки;

3) функционирование данной одноклеточной функциональной системы оказывается измененным и соответствующее изменение в результате некоторого каскада процессов, протекающего с использованием обратной афферентации, локализованной внутри данной половой клетки, оказывается частично записанным в геноме этой половой клетки предположительно путем изменения регуляторных участков некоторых (но далеко не всех) вовлеченных в данную функциональную систему генов.

Нетрудно видеть, что рассмотренная сомато-параллельная индукция предполагает вовлечение в процесс наследования приобретенного как изменений в соматической функциональной системе, протекающих с использованием макроскопической обратной афферентации, так и изменений в параллельной функциональной системе, протекающих с использованием обратной афферентации, локализованной внутри обсуждаемой половой клетки. Сопряжение двух функциональных систем осуществляется при посредстве комплекса гормоноподобных веществ, являющихся в норме просто веществами, служащими для межклеточной сигнализации в рамках рассматриваемой соматической функциональной системы.

Согласно данной гипотезе, решение о начале эволюционного эпизода принимается на уровне соматической функциональной системы, а изменения генотипа осуществляются в рамках "генокопии" данной функциональной системы, локализованной внутри половой клетки. Но обсуждаемые изменения внутри половой клетки происходят с учетом изменений в соматической функциональной системе, передаваемых при посредстве известных (неспециальных) гормонов. Я назвал эти гормоны "неспециальными", чтобы подчеркнуть, что речь здесь идет не о каких-то новых гипотетических гормонах, использующихся только в эволюционном процессе, а об обычных факторах, использующихся постоянно в нормальной жизнедеятельности организма для регуляции его обычных функций. Ещё раз подчеркнем, что все межклеточные взаимодействия, предполагаемые в настоящей гипотезе существующими между половыми и соматическими клетками, являются общепринятыми применительно к случаю взаимодействия тех или иных соматических клеток друг с другом на той или иной стадии онтогенеза. Мы пока не об-

суждаем никаких принципиально новых межклеточных взаимодействий (типа передачи участков ДНК из соматической клетки в половую, участия вирусоподобных или плазмидоподобных элементов, уникальных гормональных взаимодействий и прочего).

Сомато-параллельная индукция позволяет осуществить довольно быстрое изменение наследственности, не дожидаясь некоторой новой интеграции на уровне соматической функциональной системы, и избежать многих возможных ошибок, поскольку направление изменений в значительной мере определяется рассогласованием на уровне соматической функциональной системы.

Я глубоко убежден в том, что процесс наследования приобретенного в подавляющем большинстве случаев вовлекает механизм сомато-параллельной индукции, как механизм наиболее эффективный (по крайней мере, из предполагаемых существующими на сегодняшний день).

Предполагаемый механизм сомато-параллельной индукции хорошо сочетается с механизмом отбора половых клеток, предложенным А.Вейсманом в 1902 году под названием "germinal selection" (см. предыдущие разделы), поскольку оба механизма допускают однонаправленное действие одних и тех же гормональных факторов: изменение, осуществленное в стволовых половых клетках путем сомато-параллельной индукции при посредстве определенных гормонов, в течение последующего созревания гамет будет отобрано "зачатковым отбором" при участии тех же самых гормональных факторов, что приведет к определенной однородности гамет и отсеву ошибочных и неудачных вариантов модификации (гаметы с неудачно модифицированным генотипом практически не будут принимать участия в процессе оплодотворения, поскольку либо будут просто физически уничтожены, либо будут весьма ослаблены и, как следствие, будут иметь низкую вероятность участия в оплодотворении).

Кроме того, механизм сомато-параллельной индукции допускает включение в процесс, помимо половой клетки и соматической функциональной системы, некоторого 3-го участника, способного воспринимать и выделять обсуждаемые гормоноподобные вещества. Таким 3-м участником в принципе может быть мозг организма. Он же может принимать решение о начале эволюционного эпизода. Мозг может демпфировать изменения концентраций одних гормоноподобных факторов и усиливать изменения концентраций других, в зависимости от филогенетической памяти, предположительно имеющейся в мозге. Мозг может использовать также отдельные имеющиеся группы нейронов как модели, промежуточные по своему масштабу и свойствам

между обсуждаемой условно выбранной соматической функциональной системой и половой клеткой. Однако не следует думать, что модели, имеющиеся в мозге, по своему материальному обеспечению эквивалентны половой клетке либо соматической функциональной системе; скорее следует предполагать, что эти модели в чем-то похожи на модели математические, что они скорее отражают взаимоотношения между компонентами функциональной системы, но сами не состоят буквально из тех же самых белков, и тем более клеток, что и моделируемая функциональная система. Однако каждая такая модель должна, естественно, иметь "входы" и "выходы", сопрягаемые посредством гормоноподобных факторов как с соматической функциональной системой, так и с половыми клетками. Прямое вовлечение мозга в эволюционный процесс позволит проигрывать эволюционные изменения "в уме", что приведет к трудновообразимым скоростям эволюции, предполагаемым только психоламаркизмом.

Биогенетический закон Мюллера-Геккеля

Его следствия и проявления,
критика популярных формулировок
(отсутствие введения разделения)

Итак, все сильные концепции составлены из определенных блоков, главным из которых является блок разделения старого понятия-представления на два новых. Однако в настоящее время концепциями принято называть и многое другое. С нашей точки зрения это многое другое лучше называть "неконцептуальными концепциям". Примером "неконцептуальной концепции" может служить классически известный биогенетический закон Мюллера и Геккеля, в структуре которого невозможно выделить какое-либо разделение. Другим примером может быть "закон гомологических рядов" Н.И.Вавилова (игнорирование "закона гомологических рядов" иностранными авторами /о чем писал, например, Б.М.Медников в предисловии к книге Грант В. Эволюционный процесс: Критический обзор эволюционной теории. - М.: Мир, 1991, с.8-9/ является следствием структуры этого "закона", а не злого умысла иностранцев).

ВСТ со стр. 25

Фриц Мюллер и Эрнст Геккель. Цит. по Гилберт С. Биология развития: В 3-х т. Т.3. - М.: Мир, 1995, с.309-310.

"Эрнст Геккель и биогенетический закон

Гибельный союз эмбриологии и эволюционной биологии был сфабрикован во второй половине XIX в. немецким эмбриологом и философом Эрнстом Геккелем (Ernst Haeckel). Основываясь на допущении, что законы, в соответствии с которыми появляются на нашей планете новые виды (филогенез), идентичны законам, по которым протекает развитие составляющих эти виды индивидуумов (онтогенез), Геккель рассматривал взрослые организмы как эмбриональные стадии организмов, более продвинутых в своем развитии. Эту точку зрения он сформулировал в своем "биогенетическом законе": онтогенез повторяет филогенез. Иными словами, развитие более продвинутых видов проходит через стадии, представленные взрослыми организмами более примитивных видов.

С такой точки зрения создание каждого нового типа - это шаг к завершению развития человека (прим.: утверждение не соответствует действительным представлениям Геккеля). В ранние эпохи происходили только начальные стадии этого развития, в результате чего появились протисты и кишечнополостные. Затем к ним последовательно добавлялись все новые и новые стадии, пока не появился человек. Согласно Геккелю, достаточно трех законов, чтобы объяснить, как этот прогрессирующий онтогенез мог привести к возникновению новых видов. Во-первых, это закон соответствия: зигота человека, например, представлена "взрослой" стадией протистов; колониальные протисты соответствуют более продвинутой стадии развития зародыша - стадии бластулы; человеческому зародышу на стадии жаберных щелей соответствует взрослая рыба. Геккель даже постулировал некий вымерший организм - *гастрею*, которая представляла собой двуслойный мешок, соответствующий стадии гаструлы, и которую он считал предком всех видов Metazoa. Во-вторых, это закон о надставках, или добавлениях, к конечным стадиям развития предков. Зародыш, развиваясь, дает новый вид, добавляя к уже имевшимся стадиям еще одну, новую стадию. Исходя из этого следует считать, что возникновение человека произошло в результате добавления новой стадии к развитию зародыша ближайшей к нему человекообразной обезьяны. Таким образом, это была линейная, а не ветвящаяся филогения. (прим.: утверждение не соответствует представлениям Геккеля, т.к. Геккель считал, что добавляемая новая стадия может принадлежать некоторому набору или множеству альтернативных вариантов, откуда вытекает необходимость ветвления филогении). Наконец, третьим был закон усечения, согласно которому предшествующее развитие могло быть урезано. Этот закон был необходим, чтобы предотвратить чрезмерную

продолжительность периода внутриутробного развития. Он был необходим также потому, что эмбриологам не удалось обнаружить все указанные стадии у всех животных.

Представление об онтогенезе, повторяющем филогенез, не было дарвинизмом. В сущности синтез Геккеля был попыткой слить воедино работы Дарвина, Ламарка и Гёте."

Резюме.

Попытка построения "объединяющей теории" без предварительного введения разделения привела к ограниченному результату. Верным шагом могло бы быть нахождение критерия (условий) применимости биогенетического закона. Несмотря на то, что представление биогенетического закона Гилбертом крайне тенденциозно и частично не соответствует оригинальной трактовке Геккеля (см. для сравнения Рэфф Р., Кофмен Т. Эмбрионы, гены и эволюция. - М.: Мир, 1986), отсутствие введенного критерия составляет объективную проблему (безотносительно к варианту интерпретации).

На самом деле критерий применимости биогенетического закона может быть легко сформулирован. Подсказкой может служить даже описание из "Биологического энциклопедического словаря" (Биологический энциклопедический словарь /Гл. ред. М.С.Гиляров. - М.: Сов. энциклопедия, 1989, с.60, ст. Биогенетический закон): "Согласно Геккелю, в онтогенезе повторяются целые филогенетические стадии. Более поздние исследования организмов многих видов показали, что рекапитуляция целых филогенетических стадий невозможна. Рекапитулируют лишь отдельные признаки и процессы".

Для применения биогенетического закона необходимо условно выделить в организме как минимум два элемента, поскольку биогенетический закон говорит о том, что порядок возникновения двух элементов в онтогенезе совпадает с порядком возникновения этих же двух элементов в филогенезе.

Но к каким органам должны относиться эти элементы? Геккель считал, что достаточным условием является требование, чтобы эти элементы относились в онтогенезе к одному целому организму. Этот критерий "не прошел", он не является удовлетворительным.

Мы считаем, и у нас есть на то достаточные логические основания, что адекватным критерием применимости биогенетического закона является следующее утверждение: если два элемента относятся к одной функциональной системе, то к ним применим биогенетический закон.

"Функциональной системой можно назвать только комплекс таких избирательно вовлеченных компонентов, у которых взаимодействие и взаимоотношения принимают характер взаимосодействия компонентов для получения фокусированного полезного результата" (Анохин П.К. Избранные труды. Философские аспекты теории функциональной системы. - М.: Наука, 1978, с.72).

Нам кажется, что теория функциональной системы дает корректное объяснение и самой причине существования биогенетического закона. Проблема объяснения биогенетического закона согласно теории функциональной системы разделяется на две проблемы: 1) проблема объяснения стадий, стоящих в онтогенезе до этапа консолидации функциональной системы; 2) проблема объяснения стадий, стоящих после этапа консолидации. Решение второй проблемы следует из "принципа минимального обеспечения функциональной системы", действующего в онтогенезе, и "принципа неравномерного развития частей системы", описывающего филогенез. Первая проблема имеет свое специфичное решение. Подробно истоки биогенетического закона и перспективы его развития рассмотрены в разделе "Биогенетический закон" (следующий раздел настоящей работы).

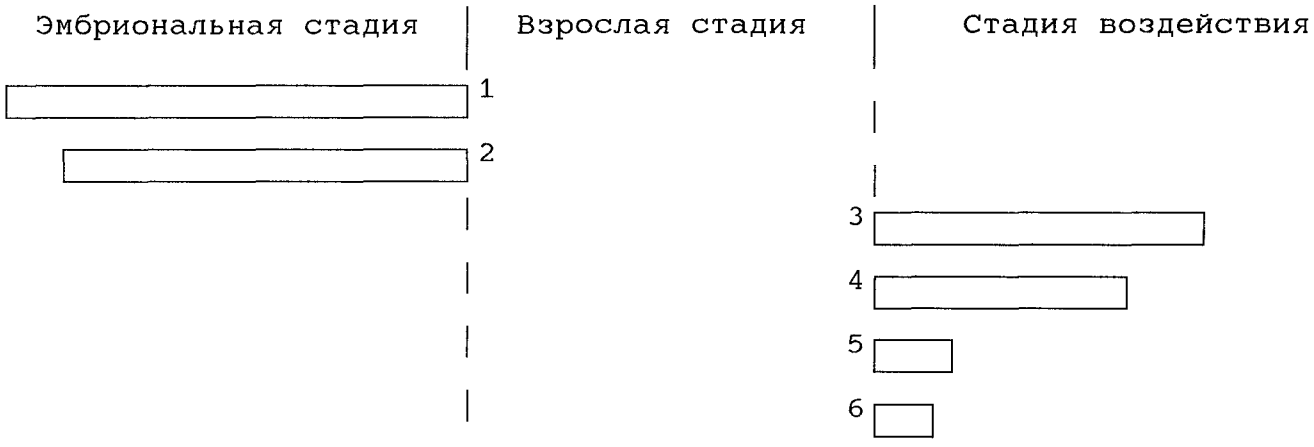
Интересно отметить, что многие известные концепции и теории ставятся под вопрос, если к ним предъявляется требование о разделении старого понятия-представления на два новых. Например, синтетическая теория эволюции, полученная путем объединения теории Дарвина о естественном отборе и теории Вейсмана-Моргана (Менделя-Вейсмана-Моргана) о мутационном процессе, не может считаться концепцией - она не содержит ни одного нового разделения. Однако теория Дарвина, взятая в отдельности, представляет классический пример концепции - там введено разделение всех особей вида на "приспособленных" и "не-приспособленных". Теория Вейсмана, взятая в отдельности, также представляет собой концепцию - там введено разделение на "сому" и "зародышевую плазму". Теория Менделя имеет разделение на "доминантный аллель" и "рецессивный аллель". Синтетическая теория эволюции является примером "неконцептуальной концепции". Существуют и менее масштабные "неконцептуальные концепции" - общим для них является обычно то, что в них синтезируется новое понятие путем объединения двух старых, как бы "путем обобщения"; бесполезность таких псевдоконцепций очевидна и не нуждается в комментариях.

Биогенетический закон

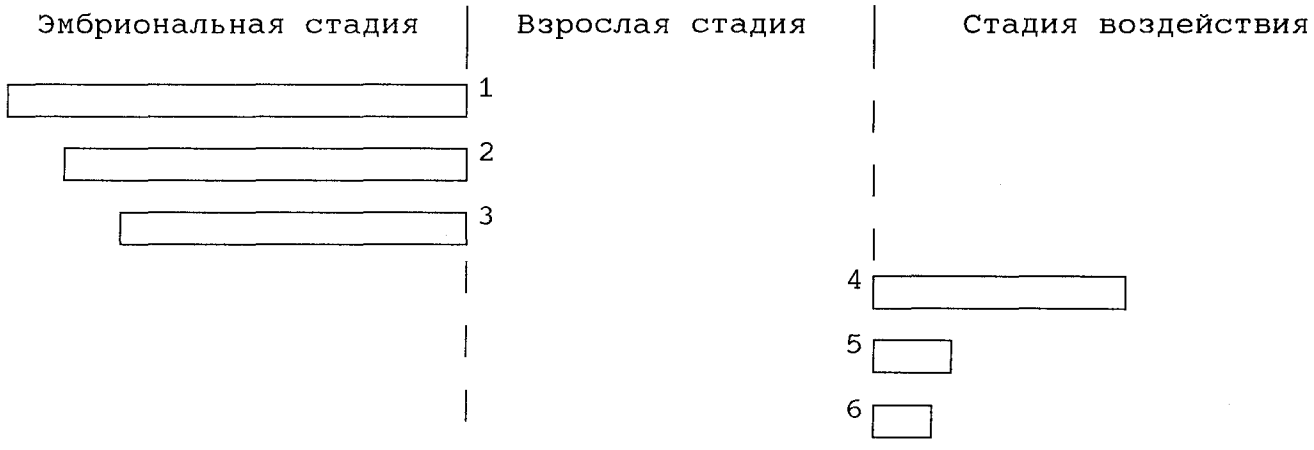
Утверждая, что биогенетический закон легко объясним с позиций гипотезы о наследования длительно приобретаемых компонентов приобретенного признака, мы имеем ввиду, что этот закон естественным образом вытекает из упомянутой гипотезы и его существование не требует справедливости новых дополнительных предположений.

Эту ситуацию можно представить графически.

Первое поколение



Второе поколение



Гипотеза о наследовании трудно приобретаемых компонентов признака говорит о том, что существует последовательность перехода компонентов признака из приобретаемых во врожденные, т.е., что компоненты каждый раз приобретаемого признака переходят в филогенезе во врожденные по-очереди.

Первыми переходят во врожденные те компоненты каждый раз приобретаемого признака, приобретение которых требует наибольшего времени. В результате этого, с одной стороны, с каждым новым поколением приобретение этого признака под воздействием внешних факторов происходит все быстрее и быстрее, а, с другой стороны, среди врожденных компонентов устанавливается последовательность, в которой компоненты, перешедшие во врожденное состояние в филогенезе раньше остальных, начинают формироваться раньше (закладываться раньше) и в индивидуальном развитии.

Пусть индивидуальное развитие организма будет условно разделено на 3 этапа: а) этап эмбрионального и раннего постэмбрионального развития; б) этап постнатального состояния (до воздействия); в) этап постнатального состояния при воздействии. Рассмотрим два различных условно выделенных поколения. Компоненты признака будем изображать в виде горизонтальных полос, где длина каждой полосы будет обозначать время, требуемое для формирования рассматриваемого компонента.

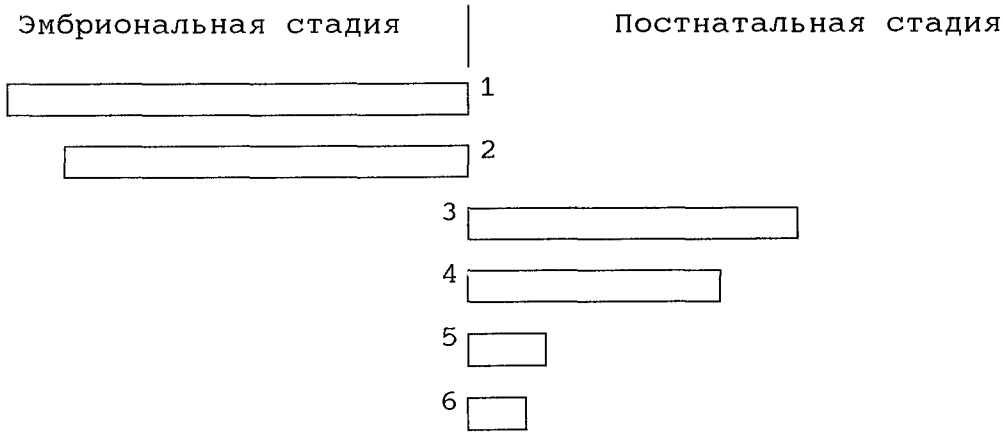
Прежде всего рассмотрим гипотетический упрощенный случай, когда приобретенный компонент признака может переходить во врожденный только по принципу "всё или ничего", т.е. когда формирование компонента признака может происходить или в эмбриональной стадии, или во время воздействия. (Обсуждение реального, плавного перехода приобретаемого компонента признака во врожденный будет дано несколько позже, поскольку оно логически менее прозрачно).

Схема показывает, как один из компонентов приобретаемого признака (третий сверху), перешел из разряда приобретаемых в разряд врожденных. Этот компонент являлся наиболее долго приобретаемым по сравнению со всеми приобретаемыми компонентами и, одновременно, наиболее быстро приобретаемым по сравнению со всеми компонентами признака, ставшими врожденными ранее. Ясно, что последовательность перехода компонентов приобретаемого признака во врожденное состояние совпадает с последовательностью их закладки в эмбриогенезе.

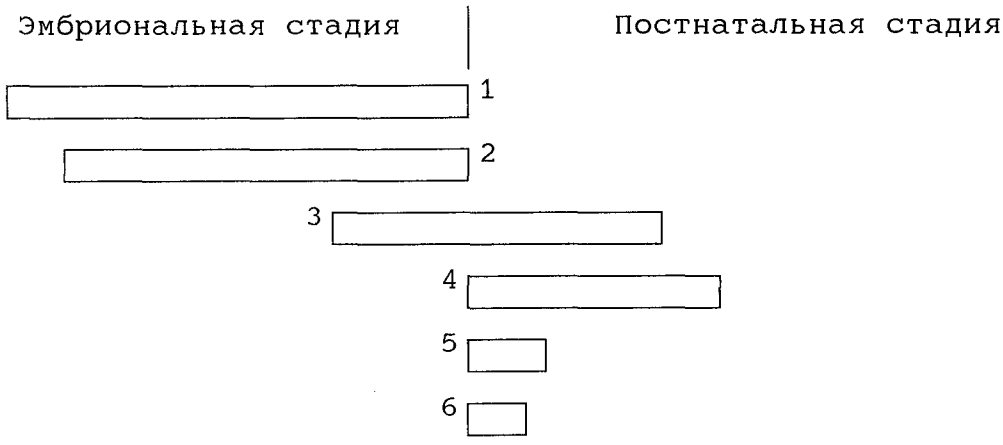
Последнее утверждение станет еще более ясным, если рассмотреть переход компонентов из приобретаемого состояния во врожденное как непрерывный для каждого компонента процесс. При этом рассмотрим важный и более близкий к реальности случай, когда начало воздействия совпадает с моментом рождения. Рассмотрим три последовательно условно выделенных поколения.

Нижеприведенная схема показывает, что компонент приобретенного признака может переходить из приобретаемого состояния во врожденное

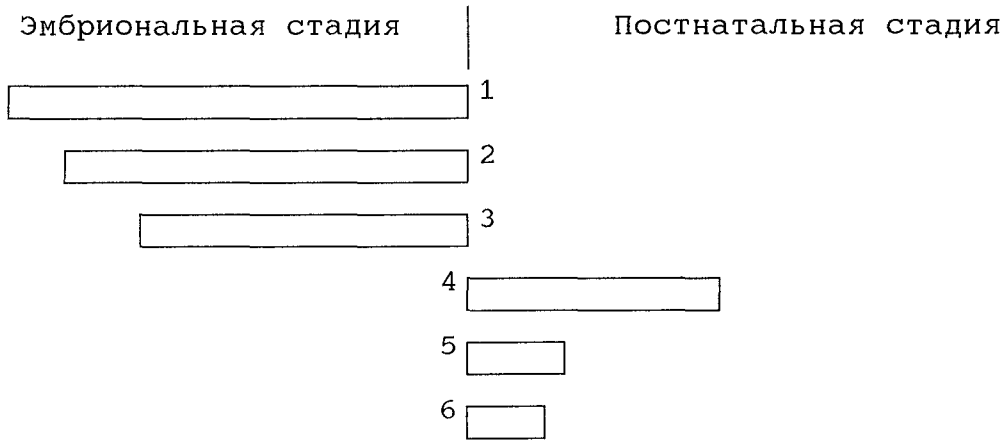
Первое поколение



Второе поколение



Третье поколение



плавно, т.е. через стадию, когда начало процесса формирования компонента происходит до начала воздействия, а конец приходится уже на период воздействия внешней среды. Нетрудно видеть, что процесс наследования компонентов происходит именно в согласии с биогенетическим зако-

ном Мюллера-Геккеля, утверждающим, что в онтогенезе сначала закладываются те компоненты признака, приобретение которых в филогенезе предшествовало приобретению остальных.

Заметим три момента:

1) для всех вышеприведенных рассуждений о биогенетическом законе достаточно понятий о признаке и его компонентах и нет необходимости в представлениях о функциональной системе;

2) все рассуждения остаются справедливыми независимо от того, относится ли рассматриваемый признак и/или компонент этого признака к центру или к периферии.

3) все рассуждения становятся несправедливыми если процесс приобретения рассматриваемого компонента может происходить не как непрерывное событие, а в несколько дискретных этапов, отделенных друг от друга произвольными интервалами времени, в течение которых с рассматриваемым компонентом решительно ничего не происходит.

Однако приведенные рассуждения недостаточны для понимания эволюционного процесса. И вот почему. На рассмотренной временной оси не отображен момент, когда из хаотического набора компонентов складывается нечто, способное приносить организму пользу, т.е. не отражена стадия консолидации функциональной системы. Ясно, например, что любой отдельно взятый компонент признака бесполезен для организма. Бесполезны для организма и несколько компонентов признака, не объединенные в функциональную систему, способную обеспечить отличный от нуля полезный эффект (в момент консолидации функциональной системы ее полезный эффект становится отличным от нуля, но он все же значительно меньше всех факторов расплаты за существование уже созданных компонентов функциональной системы - суммы отрицательных биологических эффектов; полезный эффект превысит факторы расплаты лишь значительно позже).

На обложку монографии Анохина "Биология и нейрофизиология условного рефлекса" вынесена картинка из шести одинаковых кружков - одного центрального и пяти периферических, иллюстрирующая принцип минимального обеспечения функциональной системы, принцип фрагментации органа, принцип консолидации и принцип гетерохронной закладки компонентов (Анохин П.К. Биология и нейрофизиология условного рефлекса. - М.: Медицина, 1968, с.91-95).

Я предполагаю, что Анохин считал эту картинку и стоящие за ней идеи наиболее важными из всей работы. Мое предположение основано на аналогии с историей конструирования обложки книги Альтшуллера "Найти идею", выходившей в 1986 году в Новосибирском издательстве "Наука". Таким образом, эти идеи Анохин считал более важными, чем так называемую "общую архитектонику функциональной системы", которую можно было бы изобразить в виде не менее приятной для глаза схемы.

Картинка с обложки книги Анохина приведена ниже (соответствует Рис.30 на с.93 монографии).

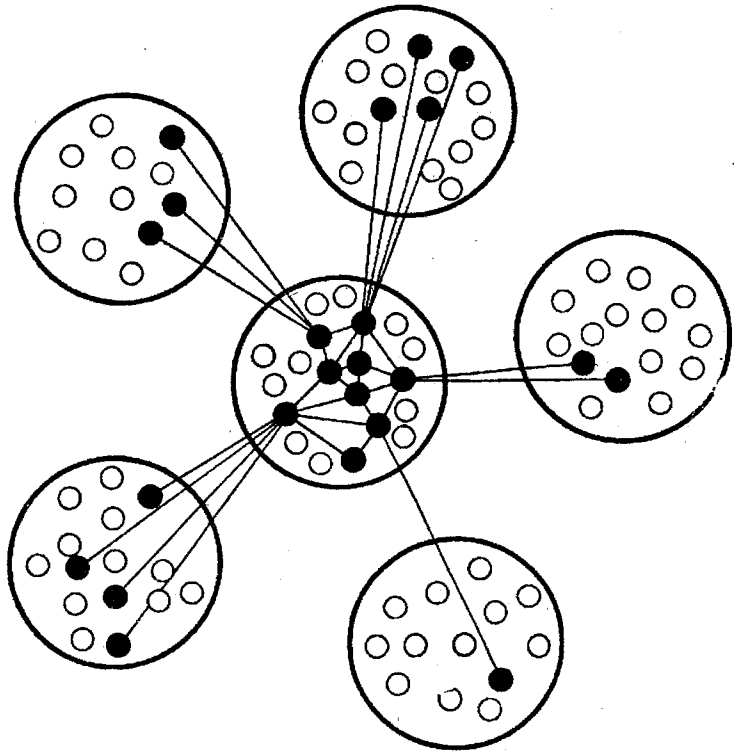


Рис.30. Схема минимального обеспечения функциональной системы необходимыми структурными компонентами.

Черные кружки - фрагменты системы, уже вступившие в стадию консолидации, светлые кружки - фрагменты, еще не имеющие функционального контакта. Схема демонстрирует организованное созревание функциональной системы, дающей на каждом этапе (большие кружки) развития минимальный приспособительный эффект.

"Часто эмбриогенез сравнивают с формированием здания из каких-то отдельных фрагментов, из отдельных частей, причем сразу получается дом с законченными чертами. Я хочу обратить особое внимание, что это не

совсем так, и именно системогенез отметил особые черты этого формирования. Допустим, что задумано построить дом, свезены доски, бревна, все они лежат на строительной площадке. Тут могут быть целые готовые детали или другие части, из которых потом постепенно строится дом. Оказывается, что функциональная система, в отличие от дома, создается в эмбриогенезе по другим принципам. Уже с самого начала строится маленький домик, и в дальнейшем этот домик увеличивается. Материал дома, разбросанный по строительной площадке, еще не составляет целый дом, - а уже первая консолидация, первое взаимодействие структур соединились в маленький домик. Там еще нельзя жить, например, крупному животному, но муравью вполне можно поместиться. Этот образ показывает, что уже это маленькое жилище имеет полезный приспособительный эффект и, наконец, когда он разрастается в большой дом, то в нем может поселиться и большое животное и даже не одно, и большой дом практически уже составляет большую целую функциональную систему с её разветвленными связями и иерархической организацией с другими системами, с различными органами и различными структурами мозга. Таким образом, эмбриогенез функциональной системы - системогенез - избирательно из каждых органов "понемножку" формирует функциональную систему. И эта маленькая на первых порах система принципиально адаптивна уже на самой ранней стадии развития.

Мы имели плод человека весом 520 г. Будучи еще совершенно незрелым и абсолютно беспомощным, он тем не менее был способен выпивать небольшое количество молока. "Маленький домик", маленькая функциональная система, еще не полностью консолидировавшаяся, уже определяла возможность функции.

Вот такое минимальное обеспечение представляет собой интересное приспособление и очень важное достижение в эволюции эмбриогенеза, которое приспосабливает животное к выполнению функций на очень ранних стадиях развития.

Благодаря консолидации, которую определяют центральные структуры мозга, очень рано и очень ускоренно такая функционирующая биологическая система оказывается готовой к реализации минимального полезного результата. Так как в эти процессы отдельные органы вовлечены как компоненты системы, а не самодовлеющие единицы, и созревает система и её дальнейшему созреванию подчинено дальнейшее развитие всех органов, то все этапы дальнейшего развития происходят уже принципиально в иных условиях, в условиях существования целостной приспособительной системы,

с которой они устанавливают свои специфические взаимоотношения." (Анохин П.К. Теория функциональной системы и её место в построении теоретической биологии. / В кн. Эволюция темпов индивидуального развития животных. - М.: Наука, 1977, с.12-13).

Таким образом, процесс формирования функциональной системы расчленен на две последовательные стадии - до-консолидационную стадию и пост-консолидационную стадию. Это расчленение применительно к биогенетическому закону породило ряд новых вопросов:

1) Выполняется ли биогенетический закон в до-консолидационной стадии развития функциональной системы, и если выполняется, то почему? При справедливости каких допущений выполняется биогенетический закон в до-консолидационной стадии?

2) Выполняется ли биогенетический закон в пост-консолидационной стадии развития функциональной системы, и если выполняется, то почему? При справедливости каких допущений выполняется биогенетический закон в пост-консолидационной стадии?

Первый блок вопросов (о до-консолидационной стадии) имеет простые ответы. Развитие функциональной системы в до-консолидационной стадии ничем не отличается от развития любого отдельного признака, расчлененного на отдельные компоненты. Применимость биогенетического закона к развитию отдельного признака была рассмотрена выше. В частности, биогенетический закон, будучи выраженным в форме "последовательность закладок компонентов функциональной системы в онтогенезе совпадает с последовательностью перехода компонентов из приобретаемого состояния во врожденное в филогенезе", справедлив для до-консолидационной стадии, если:

а) в течение одного эволюционного эпизода в наследуемое состояние переходит только наиболее долго приобретаемый компонент функциональной системы;

б) процесс онтогенетического формирования упомянутого компонента не может быть расчленен на две или более стадии, разделенные произвольным интервалом времени.

Справедлив ли биогенетический закон, выраженный в упомянутом виде, в пост-консолидационной стадии формирования функциональной системы? Ответ отрицательный. Дело в том, что если в до-консолидационной

стадии поведение компонента определяется только временем, необходимым для его формирования, то в пост-консолидационной стадии поведение компонента определяется временем появления неотложной необходимости в данном компоненте в рамках действующей функциональной системы.

Для пост-консолидационной стадии биогенетический закон должен иметь следующее звучание: "последовательность вступления новых компонентов в действующую функциональную систему в онтогенезе совпадает с последовательностью вступления этих же компонентов в действующую функциональную систему в филогенезе".

Важно подчеркнуть одно из различий этих формулировок: в до-консолидационной формулировке речь идет о временах закладок компонентов, а в пост-консолидационной формулировке - о временах их вступления в функциональную систему.

Пост-консолидационная формулировка с необходимостью вытекает из онтогенетического "принципа минимального обеспечения функциональной системы" Анохина и филогенетического "принципа неравномерного развития частей системы" Альтшуллера.

Рассмотрим сначала онтогенетический принцип. Мысленно вернемся к рисунку, изображенному на обложке монографии Анохина 1968 года. Там изображена ситуация, соответствующая какому-то моменту пост-консолидационной стадии формирования функциональной системы. На рисунке изображено шесть блоков - шесть больших кружков. Один из них (центральный) относится к центру, пять остальных - к периферии. Одни из блоков относятся к эффекторным, другие - к афферентным. Каждый блок выполняет свою локальную функцию, необходимую для достижения полезного результата функциональной системой в целом. Внутри каждого блока имеется несколько компонентов (белых и черных маленьких кружков). Черные кружки интегрированы в функциональную систему, а белые - ещё нет.

Зададимся вопросом: какой из компонентов будет введен следующим в функциональную систему? (Какой из белых кружков будет перекрашен следующим в черный цвет?)

Ясно, что введение каждого нового компонента в функциональную систему решает определенную стоящую перед ней проблему. Если полагать, что главный результат для функциональной системы не изменился, то остается признать, что эта проблема относится к средствам его достижения, а именно к одному из блоков. Почему именно к одному? В процессе интенсификации работы функциональной системы возрастает нагрузка на

все её блоки. Но среди этих блоков всегда будет такой, который перестанет справляться с повышенной нагрузкой первым. Именно внутри этого блока и будет локализована проблема, подлежащая решению.

Путь решения этой проблемы - дополнение компонентов этого блока, входящих в функциональную систему, новым компонентом (т.е. один из белых маленьких кружков этого блока должен быть перекрашен в черный цвет).

Важно, что не смотря на то, что полезный эффект достигается целой функциональной системой, возможность достижение этого эффекта ограничивается одним единственным блоком. Именно этот блок и должен быть дополнен новым компонентом. Добавление каких-либо компонентов в другие блоки на данном этапе развития бессмысленно, поскольку другие блоки не ограничивают способность достижения результата.

После того, как не справляющийся блок будет дополнен новым компонентом, эффективность работы функциональной системы резко возрастет. Однако дальнейший рост эффективности снова натолкнется на ограниченные возможности какого-либо из блоков. И тогда уже этот другой блок будет ограничивать дальнейшее развитие. Дальнейшее развитие будет возможно только через дополнение этого другого блока новым компонентом. Таков ход онтогенетического развития функциональной системы после этапа консолидации.

Обратимся теперь к филогенетическому принципу - "принципу неравномерного развития частей системы".

В процессе филогенетического развития основной задачей, стоящей перед функциональной системой, является увеличение интенсивности выполнения главной функции, направленной на достижение главного результата. Эта задача буквально совпадает с задачей, стоящей в онтогенезе перед только что консолидировавшейся функциональной системой. Отсюда вытекает и идентичность последовательностей проблем, возникающих перед консолидировавшейся функциональной системой в онтогенезе и филогенезе.

Последовательности проблем соответствует последовательность блоков, по-очереди ограничивающих рост полезного эффекта, приносимого функциональной системой.

Таким образом, если справедливо предположение, что основные цели существования функциональной системы в филогенезе и онтогенезе совпадают, то в пост-консолидационной стадии справедлив биогенетический закон в следующем виде: "в онтогенезе в пост-консолидационной стадии по-

рядок включения компонентов в функциональную систему совпадает с порядком включения компонентов в функциональную систему в филогенезе".

Резюме по биогенетическому закону.

1. Биогенетический закон применим к компонентам любой условно выделенной функциональной системы.

2. Онтогенетическое развитие любой функциональной системы расчленено на две стадии - до-консолидационную и пост-консолидационную. Для каждой стадии справедлива своя специфическая формулировка биогенетического закона, свое объяснение причины её справедливости и свои допущения. Таким образом, биогенетический закон расчленен на два отдельных закона - до-консолидационный биогенетический закон и пост-консолидационный биогенетический закон.

3. До-консолидационный биогенетический закон: "Последовательность закладок компонентов функциональной системы в онтогенезе в до-консолидационной стадии совпадает с последовательностью перехода этих компонентов из приобретаемого во врожденное состояние в филогенезе".

4. Пост-консолидационный биогенетический закон: "Последовательность вступления новых компонентов в действующую функциональную систему в онтогенезе совпадает с последовательностью вступление этих же компонентов в действующую функциональную систему в филогенезе".

5. До-консолидационный биогенетический закон справедлив, если:

а) в течение эволюционного эпизода из приобретаемого состояния во врожденное переходит только тот компонент функциональной системы, приобретение которого занимало больше всего времени;

б) формирование любого компонента функциональной системы в онтогенезе происходит как непрерывный процесс, который не может быть разделен на этапы, отделенные друг от друга произвольными интервалами времени.

6. Пост-консолидационный биогенетический закон справедлив, если:

*) последовательность целей или единая цель функциональной системы в онтогенезе в пост-консолидационной стадии совпадает с последовательностью целей или с единой целью функциональной системы в филогенезе.

Комментарии к биогенетическому закону.

Пост-консолидационный биогенетический закон говорит что-либо только о моментах вступления новых компонентов в действующую функциональную систему и ничего не говорит о временах закладок этих компонентов. Если в течение рассматриваемого эволюционного эпизода в действующую функциональную систему для решения ее проблемы необходимо добавить лишь один единственный новый компонент, то его закладка в онтогенезе происходит в момент, определяемый временем его вступления в функциональную систему и временем, необходимым для его подготовки к этому вступлению. Если же в течение рассматриваемого эволюционного эпизода в действующую функциональную систему для решения её проблемы необходимо добавить одновременно несколько новых компонентов, то порядок перевода этих компонентов из приобретаемого во врожденное состояние подчиняется до-консолидационному биогенетическому закону и вышеупомянутому правилу, согласно которому первым из приобретаемого состояния во врожденное переходит тот компонент, время приобретения которого самое большое. При этом момент одновременного вступления совокупности новых компонентов в действующую функциональную систему необходимо рассматривать точно так же, как момент консолидации функциональной системы. Таким образом, до-консолидационный биогенетический закон применим не только к до-консолидационному этапу онтогенетического созревания функциональной системы, но и к пост-консолидационному этапу, когда для ликвидации "узкого места" функциональной системы необходимо одновременное введение нескольких новых компонентов.

Исключения из биогенетического закона

Некоторые генетические проекции.

Существуют две важнейшие группы фактов, без механического объяснения которых представления о биогенетическом законе нельзя считать полными.

Первая группа фактов включает случаи исчезновения (выпадения) отдельных стадий из онтогенетического развития функциональных систем. П.К.Анохин приводил следующий пример: "Можно указать на интересные исследования Б.С.Матвеева и В.С.Емельянова, которые, изучая развитие позвоночника некоторых костистых рыб (Cyprinidae и др.), показали, что костные тела, позвонки и ребра у них развиваются *прямо из соединительной ткани*, минуя необходимую для других видов хрящевую стадию" (Анохин

П.К. Системогенез как общая закономерность эволюционного процесса. 1949. /В кн. Анохин П.К. Избранные труды. Философские аспекты теории функциональной системы. - М.: Наука, 1978, с.138). Там же П.К.Анохиным была отмечена ещё одна важнейшая закономерность: "На основании своих исследований он (В.С.Емельянов) считает, что при всякого рода изменениях внешних обстоятельств, требующих более раннего вступления в функцию какого-либо морфологического образования, "подгонка" морфологического субстрата сначала происходит путем ускорения темпов развития без сдвигания на ранние сроки самой закладки этого образования. Только в том случае, когда одного ускорения темпов развития становится недостаточно, чтобы удовлетворить требованиям естественного отбора в данной экологической обстановке, вступает новая закономерность - сдвигание закладки морфологического образования на более ранний срок".

Вторая группа фактов состоит из случаев неожиданного возникновения у отдельных особей признаков и, соответственно, стадий развития последних, присущих их далеким предкам. Примерами могут служить случаи так называемых атавизмов. Описание классического примера реверсии можно найти и в "Происхождении видов" Дарвина: "...Однако у голубей мы встречаем и другой случай, именно появление время от времени у всех пород шиферно-голубой окраски, с двумя черными полосами на крыльях, белым надхвостьем, полосой на конце хвоста, с наружными перьями, отороченными белым при их основании. Так как все эти признаки характерны для родоначального скалистого голубя, я полагаю, никто не будет сомневаться в том, что мы имеем здесь случай реверсии, а не новой аналогичной вариации, возникающей у различных пород. Мы можем, я думаю, уверенно прийти к этому заключению, ибо, как мы видели, эти цветные отметины особенно легко обнаруживаются у потомков при скрещивании двух разных и различно окрашенных пород; а в этих случаях нет ничего во внешних жизненных условиях, что вызывало бы появление вновь шиферно-голубой окраски и некоторых отметин, кроме влияния простого акта скрещивания по законам наследственности.

Без сомнения, весьма изумителен этот факт появления вновь признаков, исчезнувших за много, по всей вероятности, за сотни поколений. Но когда какую-нибудь породу скрещивают только один раз с другой породой, полученное потомство время от времени обнаруживает тенденцию возвращаться к признакам чужой породы через много поколений: некоторые утверждают, до 12-го и даже до 20-го поколений. После 12 поколений доля крови, по ходячему выражению, от одного предка будет только 1 на 2048

и тем не менее, по общераспространенному мнению, этот остаток чужой крови достаточен, чтобы сохранилась наклонность к реверсии. У породы, которая никогда не подвергалась скрещиванию, но у которой оба родителя утратили какой-нибудь из признаков своего предка, эта сильная ли или слабая тенденция воспроизводить утраченный признак, может, как мы уже говорили ранее, сохраниться в неопределенном ряде поколений, хотя обыкновенно мы этого не наблюдаем. Когда признак, исчезнувший у данной породы, появляется вновь после длинного ряда поколений, нельзя предполагать, что будто одна особь внезапно уродилась в предка, отдаленного от неё несколькими сотнями поколений: наиболее вероятной будет гипотеза о том, что в каждом последующем поколении данный признак таился в скрытом состоянии и только в силу неизвестных благоприятных условий, наконец, развился. Так, у берберийского голубя (Barb), очень редко производящего сизых особей, в каждом поколении существует, вероятно, эта скрытая тенденция давать сизое оперение. Теоретически невероятность передачи такой тенденции через длинный ряд поколений не больше, чем подобная же передача совершенно бесполезных или рудиментарных органов. А простая наклонность к образованию рудимента, действительно, иногда так наследуется" (Дарвин Ч. Происхождение видов путем естественного отбора. - Л.: Наука, 1991, с.136-137).

Я предполагаю, не имея на то достаточных экспериментальных оснований, что за эти две группы фактов отвечает один и тот же механизм, т.е. что процесс исчезновения в филогенезе некоторой стадии развития протекает через ту же последовательность событий, но в обратном порядке, что и процесс неожиданного возникновения в онтогенезе некоторой стадии развития, присущей далеким предкам.

Онтогенетическое развитие любого признака имеет начало, течение и конец. С этим признаком всегда сцеплен какой-либо ген, экспрессия которого также имеет начало, течение и конец. Экспрессия этого гена начинается при появлении в клетке транскрипционного фактора-активатора и прекращается при появлении в этой же клетке фактора-репрессора. Нетрудно показать, что два вышеупомянутые фактора суть различные белки: если бы экспрессия каждого гена начиналась бы только при появлении фактора-активатора, а заканчивалась бы только при исчезновении этого же фактора-активатора, то нормальное управление одновременной экспрессией нескольких генов было бы крайне затруднено.

Теоретически, белок-репрессор может появиться как позже белка-ак-

тиватора, так и раньше его появления. Поэтому мы можем говорить о положительном времени экспрессии гена, когда активатор появляется раньше репрессора, и об отрицательном времени экспрессии гена, когда репрессор появляется раньше активатора. В последнем случае экспрессии гена не будет, разумеется, наблюдаться совсем. Таким образом, описывая экспрессию гена, мы можем говорить по крайней мере о трех параметрах: 1) времени начала экспрессии гена (совпадает со временем появления активатора при условии отсутствия репрессора); времени конца экспрессии гена (совпадает со временем появления белка-репрессора); средней интенсивности экспрессии гена на упомянутом временном отрезке. Каждый из этих параметров является, вообще говоря, независимым. Поэтому, говоря о гетерохронии в экспрессии генов, мы с равным правом можем обсуждать как моменты начала экспрессии отдельных генов (что делается обычно), так и моменты окончания их экспрессии. Более того, сдвиги моментов окончания экспрессии генов являются более важными процессами, поскольку они в большинстве случаев предшествуют и являются причинами сдвигов моментов начала экспрессии упомянутых генов.

При возникновении необходимости в ускоренном созревании любой функциональной системы прежде всего начинают сдвигаться на более ранние сроки концы экспрессии генов, непосредственно связанных с развитием данной функциональной системы. При этом все вовлеченные в процесс гены разбиваются на две группы с различной судьбой: важнейшие гены увеличивают интенсивность своей экспрессии для достижения прежнего результата на более раннем сроке, а затем, при необходимости, начало их экспрессии сдвигается на более ранний срок (см. вышеприведенные соображения Емельянова), а вспомогательные (как бы "необязательные") гены не изменяют ни интенсивности своей экспрессии, ни сроков начала экспрессии, в результате чего оказывается, что в определенный момент времени белки-репрессоры этих генов начинают появляться раньше белков-активаторов. Здесь важно отметить, что появление белков-репрессоров и белков-активаторов кажется бессмысленным событием только с позиции этих генов, однако эти же белки-активаторы и белки-репрессоры одновременно участвуют в осмысленной регуляции экспрессии каких-то других генов.

Исчезновение в филогенетическом ряду экспрессии гена иллюстрирует нижеприведенная схема. Знаком "+" изображено начало экспрессии гена, сопряженное с появлением белка-активатора, знаком "-" - момент окончания экспрессии гена, сопряженный с появлением белка-репрессора.

Сплошными линиями показана экспрессия гена, пунктирными линиями - отсутствие экспрессии. Горизонтальная ось (направлена вправо) изображает онтогенетическое время. Вертикальная ось (направлена вниз) изображает филогенетическое время; цифры 1 - 7 изображают условно выделенные моменты в филогенетической истории, которым соответствуют изображенные на уровне этих цифр ситуации экспрессии рассматриваемого гена.

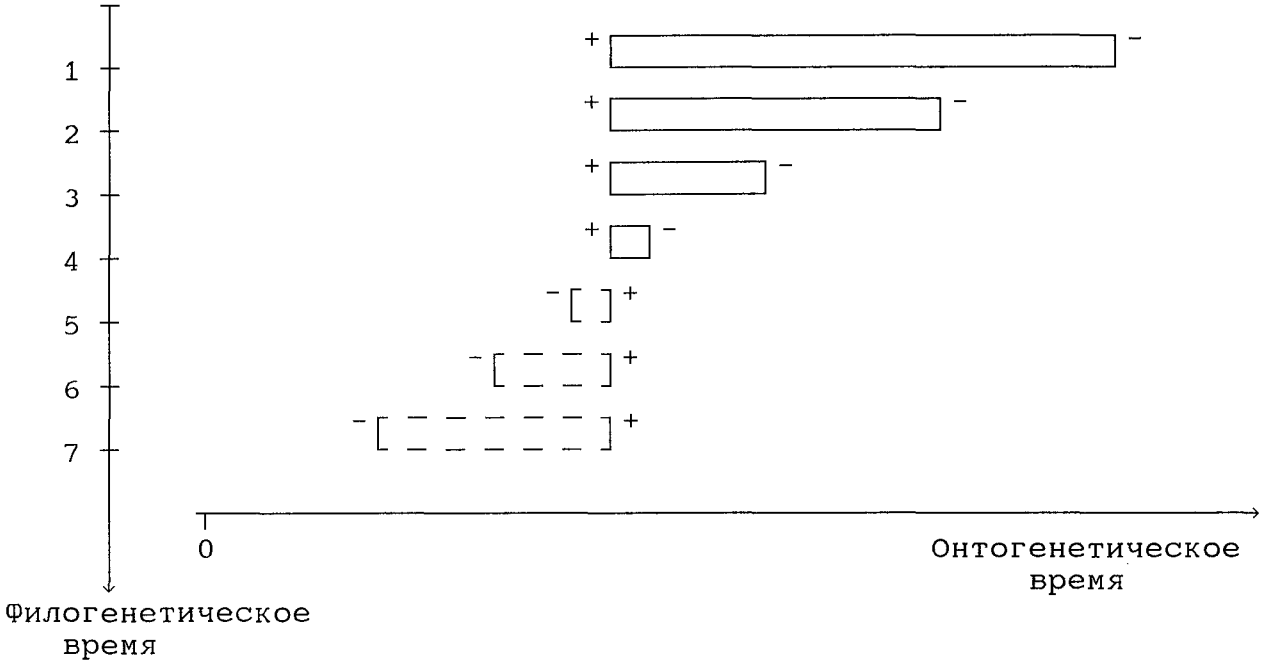


Рисунок соответствует ситуации, когда момент начала экспрессии гена не изменяет своего положения относительно момента начала развития организма в ряду поколений, а конец экспрессии сдвигается в ряду поколений на всё более и более ранние сроки. Ясно, что в данном случае речь идет о гене, чья экспрессия в рассматриваемый период развития стала по какой-то причине необязательной.

Упомянутые "необязательные гены" могут относиться как к рассматриваемой функциональной системе, так и к некоторой другой функциональной системе, здесь важно лишь, чтобы эти гены имели общие с рассматриваемой функциональной системой белки-активаторы и/или белки-репрессоры.

Описанный процесс может время от времени приводить к ситуации, когда целые стадии развития какой-либо части функциональной системы будут характеризоваться отрицательными временами, сопряженными с отрицательными временами экспрессии отдельных генов. Ясно, что при этом механизмы обеспечения этих отсутствующих стадий развития не разрушены,

а находятся в скрытом состоянии. Иногда достаточно быть может небольшого изменения во внешних условиях развития организма или в его геноме (внутренних условиях развития), чтобы скрытые ранее признаки и стадии развития проявились во всей красе.

Важно, что процесс исчезновения отдельных стадий в онтогенетическом развитии является механическим следствием гетерохронного сдвига на более ранние сроки моментов прекращения экспрессии отдельных генов. При таком сдвиге среди множества компонентов различных функциональных систем организма с довольно большой вероятностью могут находиться компоненты, подвергающиеся упомянутому исчезновению, при котором момент прекращения развития компонента как-бы обгоняет момент начала его развития. Но важно подчеркнуть, что этот процесс является все-таки исключением из общего правила, согласно которому следствием сдвигания на более ранние сроки момента окончания развития некоторого компонента является увеличение темпов его развития и, в дальнейшем, сдвигание на более ранние сроки момента начала развития этого компонента. Часто, но далеко не всегда, опускаемый компонент вытесняется более эффективным и аналогичным по функции компонентом функциональной системы.

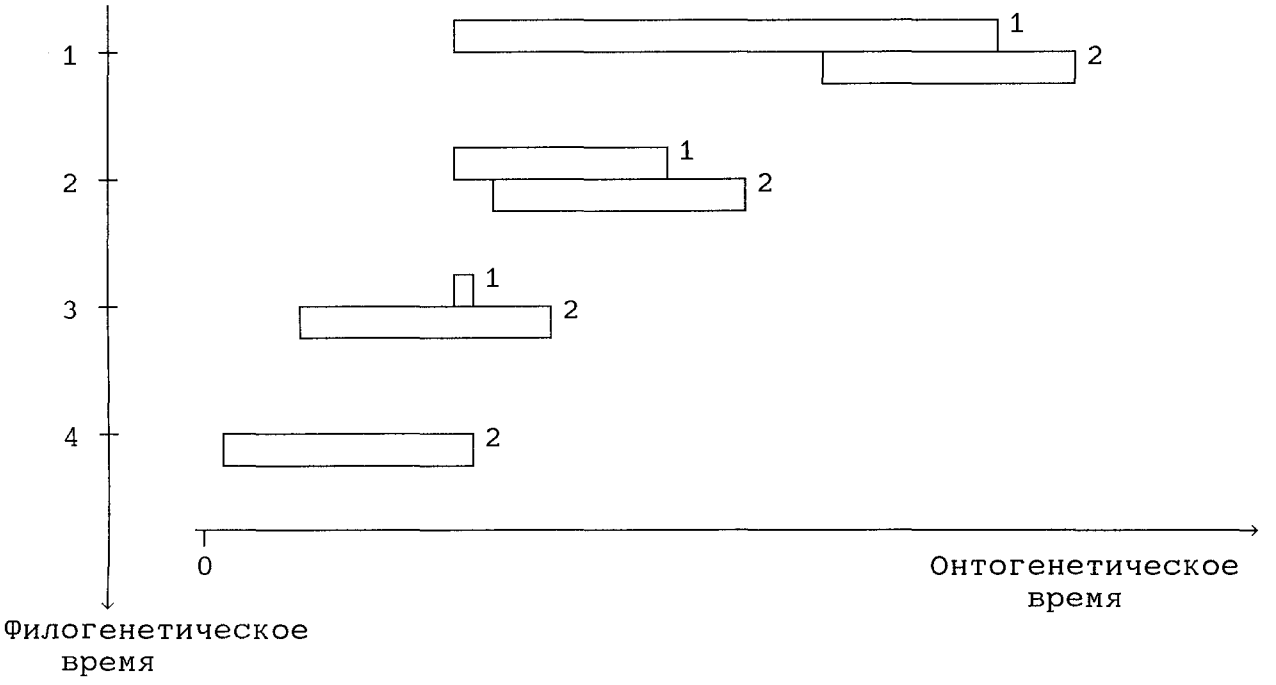
Описанный процесс может служить мощным средством повышения общей эффективности функциональных систем организма, поскольку позволяет избавляться от наиболее неэффективных стадий развития и компонентов. В отношении влияния на количество компонентов этот процесс противоположен процессу дифференциации - процессу разделения слитных форм на формы более расчлененные. Он позволяет отбирать из разделенных аналогичных форм формы наиболее эффективные, делая неэффективные формы непроявляемыми в нормальном развитии, но доступными в случае какого-либо нарушения в развитии более эффективных форм (обычных для данного вида организмов).

Важнейший вопрос, связанный с исчезновением отдельных компонентов в филогенетическом развитии функциональной системы, заключается в следующем: является ли данный процесс в действительности исключением из биогенетического закона?

Ранее, при рассмотрении онтогенетического развития функциональной системы, было установлено, что в её развитии существуют 3 стадии: 1) доконсолидационная; 2) стадия быстрого развития; 3) стадия стационарного существования. Причем было выявлено, что во второй половине стадии быстрого развития и в начале стадии стационарного существования происходит сужение обратной афферентации, сопряженное с ликвидации со-

ответствующих "вспомогательных" компонентов функциональной системы. Происходит переход от существования, управляемого с помощью обратных связей, к жестко запрограммированному существованию. При этом возникает вопрос: не являются ли компоненты, уничтожаемые на стадии сужения обратной афферентации, именно теми компонентами, которые впоследствии будут совсем исключены из онтогенетического развития и составят, таким образом, "пропущенную стадию развития" у будущих поколений?

Есть все основания полагать, что именно так и происходит. В частности, последовательность уничтожения компонентов функциональной системы в процессе сужения обратной афферентации на 2-й половине стадии её быстрого развития и в начале стадии стационарного существования совпадает с последовательностью перехода этих компонентов в филогенезе из проявляемого состояния в состояние непроявляемое.



На первый взгляд может показаться, что онтогенетический ряд событий должен был бы быть упорядочен не по временам ликвидации компонентов функциональной системы, а по длительностям существования этих компонентов в онтогенезе. Однако на самом деле последовательность исчезновения компонентов функциональной системы в филогенезе совпадает именно с последовательностью исчезновения этих компонентов в онтогенезе. В противном случае оказалось бы, что наиболее молодые в филогенетическом смысле компоненты являются первыми кандидатами на исчезновение, что с очевидностью верно далеко не всегда. Реальный процесс может

пояснить следующая схема, где по горизонтальной оси (направлена направо) отложено онтогенетическое время, а по вертикальной оси (направлена вниз) - филогенетическое время.

Два компонента одной функциональной системы обозначены как №1 и №2; длина соответствующих горизонтальных полос пропорциональна длительности их существования. По вертикальной оси отложены четыре условно выделенных момента в филогенетическом развитии функциональной системы.

По началу, в момент 1, длительность существования компонента №1 превосходит длительность существования компонента №2, однако момент исчезновения компонента №1 наступает раньше момента исчезновения компонента №2. В ряду поколений, чему соответствуют моменты 2 и 3 длительность существования компонента №1 уменьшается, в то время как момент закладки компонента №2 сдвигается на все более и более ранние сроки, в результате чего длительность существования компонента №2 практически не меняется. В момент 4 оказывается, что компонент №1 вообще не проявляется в фенотипе, в то время как компонент №2 наблюдается. Создается впечатление, что компонент №2 как бы замещает компонент №1, или же что компонент №1 исчезает из онтогенеза при сохранении филогенетически более молодого компонента №2.

Это нетрудно понять, если представить, что уничтожаемые компоненты выполняют функции "строительных лесов" в процессе онтогенеза, а в процессе филогенеза надобность в этих "строительных лесах" отпадает из-за более совершенных (более жестко регламентированных) методов строительства. Мы видим, что 3-я стадия развития функциональной системы (названная стадией стационарного существования не совсем удачно) может быть согласована с биогенетическим законом так же, как и две предшествующие стадии. Название "стадия стационарного существования" может иногда ввести в заблуждение, поскольку действительно стационарное существование наблюдается лишь только в части случаев, в то время в оставшейся части случаев в 3-й стадии развития происходит разрушение функциональной системы. Однако данное разрушение не случайно, а подчинено своим специфическим закономерностям, одним из проявлений которых является соответствие биогенетическому закону, понимаемому в вышеприведенной интерпретации.

Таким образом, процессы сужения обратной афферентации и разрушения отдельных функциональных систем и их компонентов в онтогенезе, а также процессы исчезновения отдельных компонентов и стадий развития в

филогенезе, *при совместном рассмотрении* оказываются соответствующими биогенетическому закону.

АКЦЕПТОР ДЕЙСТВИЯ И ФАКТОРЫ РАСПЛАТЫ

В 1964 году П.К.Анохин опубликовал статью "Эмоции", выдержки из которой приведены ниже.

"Если дать общую характеристику поведения живых существ (и человека в частности), то оно может быть грубо разделено на две стадии, которые, непрерывно чередуясь, составляют основу жизнедеятельности. Первую стадию можно было бы назвать стадией формирования потребностей и основных влечений, а вторую - стадией удовлетворения этих потребностей. Внимательный анализ поведения животных и человека показывает, что такая классификация вполне приемлема для всех видов влечений и для любого вида удовлетворения потребностей. Есть все основания думать, что эмоциональные состояния при их первичном появлении в животном мире включились именно в этот цикл смены двух кардинальных состояний организма. Все виды потребностей приобрели побудительный характер, создающий беспокойство в поведении животного и формирующий различные типы добывательного или, наоборот, отвергающего поведения. Эти потребности связаны с определенным эмоциональным состоянием, большей частью тягостного, беспокойного характера. Наоборот, удовлетворение потребности или выполнение какой-то функции, которая устраняет назревшую потребность, связано с чувством удовольствия, приятного и даже иногда с чувством гедонического характера (наслаждения)..."

"...Основным признаком положительного эмоционального состояния является его закрепляющее действие, как бы санкционирующее полезный приспособительный эффект. Такое закрепляющее действие проявляется только в определенном случае, именно когда эффекторный акт, связанный с удовлетворением какой-то потребности, свершился с абсолютным полезным эффектом..."

"Как же центральная нервная система "узнает" о том, что какой-либо жизненно важный акт совершен на периферии в надлежащей последовательности и полноценном виде (утоление голода, утоление жажды, опорожнение тазовых органов, кашель, чихание, половой акт и т.д.)? Для ответа на этот вопрос необходимо ввести два понятия: "эфферентный интеграл" и "афферентный интеграл". Каждому акту периферического удовлетво-

рения какой-либо потребности предшествует формирование центрального аппарата оценки результатов и параметров будущего действия - "акцептора действия" и посылка множества эфферентных возбуждений, идущих к самым различным органам и частям той системы, которая должна выполнить акт удовлетворения потребности. Об успешности или неуспешности такого акта сигнализирует поступающая в головной мозг афферентная импульсация от всех рецепторов, которые регистрируют последовательные этапы выполнения функции ("обратная афферентация")..."

"Оценка акта в целом невозможна без такой точной информации о результатах каждого из посланных по эфферентной системе возбуждений. Такой механизм является абсолютно обязательным для каждой функции, и организм был бы немедленно разрушен, если бы этого механизма не существовало.

Каждый на своем опыте знает, что всякая неудача в выполнении тех или иных актов создает ощущение неудовлетворенности, трудности и беспокойства. Это и есть последствие того, что вторая часть периферического акта, именно результативный афферентный интеграл, не была создана на периферии и потому не произошло адекватного её сочетания с центральной посылкой.

Суть биологической теории (эмоций) состоит в следующем: она утверждает, что положительное эмоциональное состояние типа удовлетворения какой-либо потребности возникает лишь в том случае, если обратная информация от результатов происшедшего действия тончайшим образом отражает все компоненты положительного результата и потому точно совпадает с аппаратом акцептора действия. Биологически этой эмоцией удовлетворения и закрепляются правильность любого функционального проявления и полноценность его приспособительных результатов. Наоборот, несовпадение обратных афферентных посылок от неполноценных результатов акта с акцептором действия ведет немедленно к беспокойству животных и человека и к поискам той новой комбинации эффекторных возбуждений, которые привели бы к формированию полноценного периферического акта, и следовательно, к полноценной эмоции удовлетворения. В этом случае полноценное эмоциональное состояние ищется способом пробных посылок различных эфферентных возбуждений. Совершенно очевидно, что в этом смысле эмоциональные состояния от полноценного или неполноценного периферического акта являются своеобразным "пеленгом", который или прекращает поиски, или их вновь и вновь организует на другой эфферентной основе. (Анохин П.К. Узловые вопросы в изучении условного рефлекса. - В кн.:

Проблемы высшей нервной деятельности. М., 1949)" (Анохин П.К. Эмоции. Большая медицинская энциклопедия, т.35. М., 1964, с.339-341, 354-357. Цит. по: Психология эмоций. Тексты / Под ред. В.К.Вилюнаса, Ю.Б.Гиппенрейтер. - М.: Изд-во Моск. ун-та, 1984, с.172-177).

"Акцептор действия", по мнению П.К.Анохина (1964), состоит из двух компонентов: "каждому акту... предшествует формирование центрального аппарата оценки 1) результатов и 2) параметров будущего действия - "акцептора действия"..." (Анохин, 1964, см. ссылку у предыдущей цитаты, цифры "1)" и "2)" расставлены мной). Впоследствии в школе П.К.Анохина часто стал использоваться термин "акцептор результатов (результата) действия", который на самом деле отражает только часть "акцептора действия" и является потому менее универсальным и, соответственно, менее предпочтительным. Важность включения в "акцептор действия" параметров самого действия будет ясна из дальнейшего, а именно из обсуждения "факторов расплаты" за совершенное действие.

Существует и ещё один аргумент - эмоциональный - против термина "акцептор результата(-ов) действия" и за "акцептор действия". Послушайте, пожалуйста внимательно, звучание следующих фраз: "гром победы", "угол атаки", "защита Лужина", "структура магии", "коллапс якорей", "факторы расплаты"... и... "акцептор действия".

А.М.Уголев утверждал (Уголев, 1985), что любое действие сопряжено с получением двух видов эффектов: положительного и отрицательного. Отрицательные эффекты действия были названы "факторами расплаты" (этот термин ввел позднее по моим непроверенным сведениям Б.Л.Злотин, см.: Альтшуллер и соавт., 1989, с.21), а сам закон был обозначен А.М.Уголевым как "принцип эффективности". Согласно принципу эффективности, животное пытается увеличить положительные эффекты действия и уменьшить эффекты отрицательные. Само отношение положительных эффектов к эффектам отрицательным представляет собой таким образом нечто типа КПД (коэффициента полезного действия) системы.

Для согласования представлений об акцепторе действия с принципом эффективности необходимо разделить акцептор действия на две части: первая часть должна представлять собой оценку положительного результата действия, а вторая часть - оценку факторов расплаты (оценку отрицательных эффектов, оценку платы за функцию).

Обычно в теории функциональной системы принято рассматривать рассогласование между ожидаемым положительным результатом и реально достигнутым положительным результатом. При учете факторов расплаты, следствием из которого является упомянутое раздвоение акцептора действия, открывается возможность модификации представлений о рассогласовании: мы предлагаем принять (вслед за Уголевым), что для организма значимой величиной является не один полезный результат, а **отношение** полезного результата к факторам расплаты, что можно символически изобразить в виде "+"/"-". Акцептор действия заключает в себе ожидаемое **отношение** полезного эффекта к факторам расплаты ("+"/"-" ожидаемое). Это ожидаемое отношение может совпасть с отношением реально достаточного полезного эффекта к реально необходимым факторам расплаты (("+"/"-" реальное) = ("+"/"-" ожидаемое)) или же может не совпасть с ним (будет иметь место ситуация рассогласования).

Можно выделить два диаметрально противоположных случая рассогласования: 1) когда реальное отношение положительного эффекта к факторам расплаты меньше, чем ожидаемое отношение положительного эффекта к факторам расплаты (т.е. когда ("+"/"-" реальное) меньше, чем ("+"/"-" ожидаемое)); 2) когда реальное отношение положительного эффекта к факторам расплаты больше, чем ожидаемое отношение положительного эффекта к факторам расплаты (т.е. когда ("+"/"-" реальное) больше, чем ("+"/"-" ожидаемое)). Оба эти рассогласования ведут в конечном счете к модификации акцептора действия. Первый случай будем называть "недостаточным отношением", а второй случай - "избыточным отношением" (эти термины произвольны и могут быть при желании заменены на "случай №1" и "случай №2", но заменять их на "избыточное выполнение" и "недостаточное выполнение" нельзя, т.к. такие слова как "выполнение", "достижение результата", "получение эффекта" заставляют говорящего игнорировать или мысленно фиксировать факторы расплаты, что ведет к ошибке).

Результат, равно как и акцептор действия, всегда содержит две части: часть, связанную с положительным эффектом результата, и часть, связанную с его отрицательным эффектом (факторами расплаты). Акцептор действия содержит информацию как об ожидаемой пользе, так и об ожидаемых затратах. Можно сказать, таким образом, что любой результат может быть разделен на две части - полезную и вредную. Разделение результата на полезную и вредную части крайне важно, поскольку из него вытекает существование двух часто встречающихся видов рассогласования: 1) рассогласование, когда не достигнута полезная часть результата при запла-

нированных затратах (это классически рассматриваемая ситуация); рассогласование, когда достигнута положительная часть результата, но понесенные при этом затраты **меньше ожидавшихся**.

Можно сказать, что результат может быть не достигнут как в случае "недостаточного отношения", так и в случае "отношения избыточного". Первый случай часто соответствует отрицательному воздействию, к которому не удалось приспособиться, а второй случай - положительному воздействию, когда искомый результат стал достигаться при меньших факторах расплаты.

Избыточное отношение далеко не всегда выражается в большем количественном выражении какого-то показателя, связанного с результатом (в этом отношении случай, когда животное хотело прыгнуть на 2 метра, а прыгнуло на 4, является нетипичным). Часто выполнение с избыточным отношением проявляется в чрезмерно большой скорости достижения результата. Другие часто встречающиеся ситуации избыточного отношения связаны с поисками корма и воды (когда, например, животное находит больше корма, чем ему требуется). Применительно к системам гомеостаза избыточное отношение выражается в слишком маленьких временах возвращения в нормальное состояние после вызванного извне изменения (слишком коротких временах релаксации).

Избыточное отношение на первый взгляд кажется нейтральным и необязывающим к каким-то изменениям. Однако на самом деле существование избыточного отношения связано с избыточными факторами расплаты - метаболическими и прочими затратами, в уменьшении которых организм всегда заинтересован.

Важно четко представлять связь общих эмоциональных состояний с событиями, происходящими вокруг локальных результатов. Общие эмоциональные состояния бывают отрицательными и положительными. Отдельный локальный результат может быть достижим с недостаточным отношением и с отношением избыточным. Если множество локальных результатов достигается с недостаточным отношением, то это формирует отрицательное эмоциональное состояние. Если же множество локальных результатов достигается с избыточным отношением, то это формирует положительное эмоциональное состояние. Введение наркотических препаратов (в том числе морфина) приводит к положительному эмоциональному состоянию неправильным образом. При этом все локальные результаты субъективно воспринимаются как достигнутые с избыточным отношением и организм перестает тратить силы (уменьшает затраты) на достижение множества локальных результатов.

Этим легко объясняется как снижение температуры тела, так и анальгетические эффекты, а также множество других проявлений, сопутствующих морфинизации (например, снижение резистентности к большому классу стрессоров, угнетение дыхания).

Приведенная точка зрения на связь эмоций с локальными результатами несколько отличается от классического взгляда П.К.Анохина, изложенного в цитированной выше статье "Эмоции", где рассматриваются два состояния: состояние стремления к результату, связанное с отрицательными эмоциями, и состояние достижения результата, связанное с положительными эмоциями. Модель Анохина прекрасно описывает случаи отрицательного воздействия на организм, связанные с отрицательными эмоциями, но плохо подходит для случаев положительного воздействия, когда животное из эмоционально нейтрального состояния переходит сразу в состояние положительных эмоций. (Модельные эксперименты с введением наркотических препаратов, вызывающих эйфорию без предшествовавшей длительной депрессии, подтверждают правомерность вопроса).

Представление о двухкомпонентном составе акцептора действия и приспособительного результата позволяет понять сущность рассогласования как при положительном воздействии (когда уменьшаются факторы расплаты при фиксированных положительных частях текущих результатов), так и при отрицательном воздействии (когда при фиксированных факторах расплаты происходит уменьшение полезных частей текущих результатов). Состояние страдания соответствует рассогласованию при отрицательном воздействии, точнее при отрицательном отношении. Состоянию эйфории соответствует ситуация рассогласования при положительном воздействии, точнее при положительном отношении (при этом большему рассогласованию соответствует более глубокое состояние эйфории). Случай согласования соответствует эмоционально-нейтральному состоянию.

Представление о двухкомпонентном составе акцептора действия и приспособительного результата позволяет понять биологическое значение формирования толерантности и зависимости при хроническом введении наркотических препаратов.

В рамках организма можно условно выделить две функциональные системы:

1) система, деятельность которой направлена на постоянное увеличение отношения полезных эффектов к факторам расплаты ("+"/"-" реальное стремится к бесконечности); можно предположить, что в памяти жи-

вотного содержится множество неактивных акцепторов действия, каждый из которых состоит из положительного эффекта, отрицательного эффекта и программы действия, при этом организм выбирает один акцептор и делает его активным - этот акцептор характеризуется наилучшим отношением полезного эффекта к факторам расплаты с учетом имеющейся обстановки (возможно и, быть может, более вероятно, что множество акцепторов является непрерывным - в памяти существуют непрерывные функции (в математическом смысле), связывающие положительный эффект, отрицательный эффект и программу действия - в любом случае в мозге имеется информация о ранее использованных животным акцепторах действия.

2) система, стремящаяся поддерживать животное в эмоционально-нейтральном состоянии ("+"/"-" ожидаемое стремится к "+"/"-" реальному).

В случае положительного воздействия первая система определяет формирование зависимости, а вторая система - формирование толерантности.

Это же представление позволяет понять причины изменений, происходящих при длительном однообразном выполнении некоторого задания, когда каждое выполнение всегда приводит к положительному результату. В этом случае, как и при любом другом действии, имеется как полезный эффект, так и факторы расплаты за его достижение. Полезный эффект в упомянутом случае достигается всегда. Поэтому наблюдаемые изменения с наибольшей вероятностью обусловлены медленным и постепенным уменьшением факторов расплаты. При выполнении действия имеются два потока импульсаций - эфферентный и афферентный. Оба эти потока сопряжены с факторами расплаты. Однако если эфферентный поток строго необходим для достижения полезного результата, то афферентный поток может быть постепенно уменьшен. Иначе говоря, мы предполагаем, что уменьшение факторов расплаты в данном конкретном случае происходит через сужение (уменьшение) обратной афферентации. Можно сказать, что при этом действие становится как бы более "автоматическим" и более напоминающим классический хорошо закрепленный условный рефлекс. Аналогом этого явления может служить описанный П.К.Анохиным пример с лягушкой, которую заставляли плавать и переворачиваться со спины на живот, хирургическим путем сужая предварительно афферентацию.

"В качестве испытания были взяты три очерченные моторные функции с качественно очерченным результатом: плавание, прыжок и переворачивание со спины в нормальное положение. При выборе этих трех типов функ-

циональных систем мы исходили из различной филогенетической древности. В то время как плавание является наиболее древней функцией, сохранившейся у амфибий при развитии их из рыб, прыжок представляет собой специфическую функциональную систему, которая стала возможной только при наличии четырех конечностей и при переходе на сухопутный образ жизни...

...Особенно интересной является потребность функциональной системы в количестве афферентных импульсаций в зависимости от сложности этой системы. Так, например, для того чтобы разрушить плавательный акт, практически надо разрушить всю чувствительную иннервацию у лягушки, поскольку этот акт сохраняется совершенно координированным даже после перерезки всех задних корешков обеих сторон тела...

Наоборот, при этой же степени деафферентации, при которой лягушка, брошенная в воду, весьма полно проделывает плавательный акт, не может проделать координированного прыжка. Однако если произвести перерезку меньшего количества задних корешков, то оказывается, что и теперь прыжок может быть осуществлен. Но при этой степени деафферентации лягушка не может перевернуться со спины на живот. Только при оставлении еще большего количества афферентных импульсов происходит переворачивание со спины в нормальное положение" (Анохин П.К. Биология и нейрофизиология условного рефлекса. - М.: Медицина, 1968, с.208-209).

Функциональная система плавания является филогенетически наиболее древней и способна исправно функционировать даже при практически полной деафферентации, в то время как для функциональной системы переворачивания обратная афферентация строго необходима. Мы объясняем это тем, что в процессе эволюции произошло сужение афферентации в рамках функциональной системы плавания из-за существования факторов расплаты (факторов расплаты за существование обратной афферентации). Под "факторами расплаты за существование обратной афферентации" мы понимаем в основном ту работу, которую вынужден выполнять мозг, анализируя афферентные влияния.

Следует отметить, что П.К.Анохин подробно рассмотрел биологически положительную и биологически отрицательную реакции животного (см. раздел "Сравнительная физиологическая характеристика биологически положительной и биологически отрицательной реакции животного", с.338-349 в кн. Анохин П.К. Биология и нейрофизиология условного рефлекса. -М.: Медицина, 1968). Однако шаг, заключающийся в соответствующем разделе-

нии самого акцептора действия, в те годы сделан не был.

Анохин сконструировал классификационное разделение - постулировал, что акцепторы действия бывают двух типов: один тип акцептора соответствует ожиданию положительного воздействия (например, соответсвует ожиданию подачи порции корма), а другой тип акцептора соответствует ожиданию отрицательного воздействия (например, соответствует ожиданию подачи электрического тока).

Далее логически необходимо осуществить переход от классификационного разделения к структурному (предметному). В рамках этого перехода мы утверждаем, что любой акцептор действия состоит из двух частей: одна часть соответствует ожиданию положительного эффекта, а другая часть - ожиданию факторов расплаты (ожиданию отрицательного эффекта).

Мы специально используем термин "факторы расплаты" наравне с выражением "отрицательный эффект", чтобы подчеркнуть роковую связь положительного эффекта с эффектом отрицательным - факторами расплаты за достижение положительного эффекта. Обсуждаемые нами отрицательные эффекты не являются случайными и не являются следствиями каких-то ошибок - они всегда относительно жестко связаны с эффектами положительными и являются своеобразной платой за достижение последних (по аналогии с "платой за отбор" в синтетической теории эволюции - сравнение Уголева).

В монографии К.В.Судакова "Условный рефлекс и функциональная система" приведен довольно длинный список критических замечаний, высказанных разными авторами в адрес теории функциональных систем. Рассмотрим некоторые из них с точки зрения представлений о двухкомпонентном составе акцептора действия.

"В концепции функциональной системы, - читаем далее, отсутствуют механизмы самостоятельного запуска положительных эмоций (не связанных с отрицательными). По этой схеме положительные эмоции могут возникнуть только в результате уменьшения отрицательных (редукции "драйва"). Руководствуясь этой схемой, нельзя понять первичные механизмы радости, вдохновения, представляющих могучий источник творчества".

"В схеме "функциональной системы", - утверждают оппоненты, - отсутствует идея развития. Поведение, основанное на этой схеме, привело бы лишь к "уравновешиванию" со средой, т.е. к сохранению "статус кво". Между тем основой поведенческих реакций является активный поиск, направленный на преодоление действия факторов среды, поиск, в котором организм активно нарушает гомеостаз и рассогласовывает уравновешивание".

Понять эти важнейшие для приспособления формы поведения, равно как и механизмы волевых актов, исходя из концепции функциональной системы, невозможно. В соответствии с концепцией "функциональной системы" нетрудно строить автоматы. Но это будут примитивные роботы, поведение и образ действий которых будут весьма далеки от поведения и мышления человека. Схема "функциональной системы соответствует представлениям бихевиористов. Но при чем же здесь человеческое мышление и поведение?".

Между тем идея о развитии естественным образом сопрягается со схемой функциональной системы, если положить, что акцептор действия содержит информацию как о положительном эффекте, так и о факторах расплаты. Отсюда непосредственно вытекает представление о попытках функциональной системы увеличить отношение положительных эффектов к факторам расплаты в процессе своей деятельности (как в онтогенетическом, так и в филогенетическом масштабе времени). Изменение данного отношения есть не что иное как вектор развития рассматриваемой функциональной системы.

Идея о независимом существовании положительных эмоций естественным образом вытекает из схемы функциональной системы, если положить, что положительные эмоции возникают тогда, когда реальное отношение положительного эффекта к факторам расплаты становится больше ожидавшегося отношения, содержащегося в акцепторе действия. Отрицательные эмоции возникают, соответственно, когда реальное отношение положительного эффекта к факторам расплаты становится меньше ожидавшегося.

Косвенным экспериментальным подтверждением двух вышеприведенных положений могут служить опыты с наблюдением у животных так называемых "смещенных реакций".

Например, по мере увеличения сроков пищевой депривации у кроликов в Т-образном лабиринте наблюдают увеличение количества ошибок выбора стороны подкрепления - смещенные реакции в виде груминга, ориентировочно-исследовательские и агрессивно-оборонительные реакции, а также поведенческую активность, направленную на исследование места расположения источников подачи условных раздражителей: обнюхивание, лизание, царапанье.

Смещенную активность наблюдают у кроликов и в условиях конфликтных ситуаций, когда животные при наличии выраженной доминирующей пищевой потребности ограничены в свободе достижения пищи. Так, при раздражении мягко иммобилизированных кроликов "центра голода" латерального гипоталамуса при условии невозможности дотянуться до находящейся перед

ними пищи животные переключались на "непищевую" деятельность, демонстрируя повороты головы в сторону, груминг и каталептоидное состояние.

Таким образом, при усилении доминирующей мотивации путем раздражения мотивациогенных центров мозга или естественным путем, а также при наличии у животных различных препятствий на пути к удовлетворению их ведущих биологических потребностей отдельные животные переключаются на смещенную деятельность.

В соответствии с представлениями о двухкомпонентном составе акцептора действия смещенные реакции получают естественное объяснение, если положить, что смещенные реакции возникают тогда и только тогда, когда в акцепторе действия ожидаемые положительные эффекты становятся меньше ожидаемых факторов расплаты. При этом животное прекращает попытки достижения полезного результата, поскольку с учетом факторов расплаты за его достижение этот результат становится объективно вредным. Данное объяснение идеально подходит к случаям с повышенными затруднениями в достижении полезных результатов. Для случаев искусственной стимуляции "центров голода" объяснение не является столь прозрачным, поскольку при данной стимуляции информация о том, как изменяется субъективное восприятие животным ожидаемого положительного эффекта и ожидаемых факторов расплаты, остается неизвестной для исследователя. Не исключено, что при стимуляции "центров голода" латерального гипоталамуса субъективно увеличивается как ожидаемый положительный эффект от приема пищи, так и ожидаемые факторы расплаты за это действие.

Вышеприведенный фрагмент работы был посвящен согласованию представлений Анохина об акцепторе действия с представлениями Уголева о факторах расплаты. Данный, следующий фрагмент, посвящен согласованию упомянутых представлений Анохина с теоретическими посылками предыдущего фрагмента.

Согласование представлений есть согласование основных (базовых) различений рассматриваемых концепций. Основное различение представлений об акцепторе действия в смысле Анохина - различение между ситуацией согласования на акцепторе действия, сопряженной с положительными эмоциями, и ситуацией рассогласования, сопряженной с эмоциями отрицательными.

Основное различение первого фрагмента - различение между ситуацией рассогласования с положительным отношением, когда реальное отношение положительного эффекта к факторам расплаты оказалось больше ожида-

емого, сопряженной с положительными эмоциями, и ситуацией рассогласования с отрицательным отношением, когда реальное отношение положительного эффекта к факторам расплаты оказалось меньше ожидаемого, что сопряжено с отрицательными эмоциями.

К данным двум различениям возможно применение того же приема, который ранее был применен в отношении различений теории функциональных систем и принципа эффективности. Речь идет о согласовании представлений путем разделения понятий одной теории по шаблону теории другой.

Однако сначала покажем, что представления двух рассматриваемых концепций действительно различны - что они дают разные предсказания для одной и той же экспериментальной ситуации.

Представим себе человека, принимающего наркотический препарат 1-й раз в жизни. Согласно представлениям Анохина, 1-й прием препарата приведет к рассогласованию и отрицательным эмоциям. Согласно представлениям Первого Фрагмента, 1-й прием препарата приведет к рассогласованию с положительным отношением и положительными эмоциями. Относительно 2-го приема наркотика обе концепции дают одинаковые предсказания - 2-й прием будет сопряжен с положительными эмоциями (в случае концепции Анохина это произойдет из-за согласования на акцепторе действия, а в случае концепции первого фрагмента - из-за согласования с избыточным отношением реального отношения положительного эффекта к факторам расплаты с ожидаемым отношением.

Известные описания историй жизни наркоманов отчасти согласуются с представлениями Анохина:

"Специфический эффект морфинной эйфории за единичным исключением отмечается у больных после 4 - 8-й инъекции. В начале формирования наркомании морфин вводят большей частью подкожно и внутримышечно, не чаще одного раза в 5 - 30 дней. Частота введения определялась случайными причинами. С возникновения специфической морфинной эйфории начиналось формирование морфинной наркомании" (Морозов Г.В., Боголепов Н.Н. Морфинизм. - М.: Медицина, 1984, с.13).

Другой пример, подтверждающий точку зрения Анохина, может быть представлен любым человеком - речь идет об эмоциональной стороне восприятия нового для слушателя музыкального произведения (преимущественно классического). При первом прослушивании новое музыкальное произведение часто не вызывает столь сильных положительных эмоций, какие возникают при его втором прослушивании. При 3-м, 4-м и 5-м прослушиваниях положительные эмоции часто не только не ослабевают, но иногда и значи-

тельно усиливаются.

Противоположную ситуацию вызывают отдельные образцы популярной музыка (как современной, так и прошлых лет). Новое произведение популярной музыки часто нравится уже в течение 1-го прослушивания, однако при последующих прослушиваниях интерес к нему критически пропадает. В конце концов произведение вызывает нейтральные или даже отрицательные эмоции.

Существует следующее объяснение этой ситуации (Б.Л.Злотин). Человек во время внимательного прослушивания постоянно пытается предсказывать ожидаемое звучание музыки, пытается как бы угадывать её течение. При этом человек может угадывать хорошо или плохо (в зависимости от характера музыки, своего прошлого опыта и настоящего душевного состояния).

Если человек не может правильно угадать ни одной ноты, ни одного элемента прослушиваемого музыкального фрагмента, то данная музыка кажется ему сплошной какофонией - сумбурным, хаотическим нагромождением звуков.

Если же человек может мысленно проиграть в своей голове все музыкальное произведение от начала и до конца (правильно, разумеется), то такое произведение кажется ему неинтересным для прослушивания и человек называет его "примитивным", "надоевшим" и т.п.

Эти особенности восприятия осознанно или неосознано используются составителями отдельных образцов популярной музыки. Многие составители популярной музыки неявно руководствуются правилом, что музыкальное произведение должно нравиться большинству людей с первого прослушивания. Для достижения этой цели используются по крайней мере два банальных приема. Прием первый: на протяжении одного произведения многократно повторяется один и тот же фрагмент без каких-либо изменений. Слушатель "выучивает" фрагмент в первой половине произведения, а во второй половине успешно угадывает его к своему собственному удовольствию. В хороших классических произведениях, пусть даже и называемых "Вариациями на тему...", буквальных повторов больших фрагментов не встречается. Прием второй: в произведение вставляются фрагменты из известных широкой публике классических сочинений. Эффект приема обеспечивается узнаванием известного фрагмента.

Таковы наблюдения. В терминах теории функциональных систем П.К.Анохина можно пояснить, что при правильном угадывании звучания музыки возникают положительные эмоции из-за согласования на акцепторе

действия.

Однако как же объяснить исчезновение положительных эмоций при полном и правильном угадывании хорошо известной мелодии (когда человек может пропеть про себя всё музыкальное произведение) ?

Представления первого фрагмента настоящего раздела позволяют легко ответить на этот вопрос: в упомянутом случае исчезает всякое рассогласование, поэтому ситуация не вызывает никаких эмоций. Однако представления первого фрагмента заставляют принять, что рассогласование при прослушивании музыки бывает 2-х типов: рассогласование при положительном отношении и рассогласование при отрицательном отношении. А это предположение противоречит наблюдаемой ситуации в начальный период знакомства с музыкальным произведением.

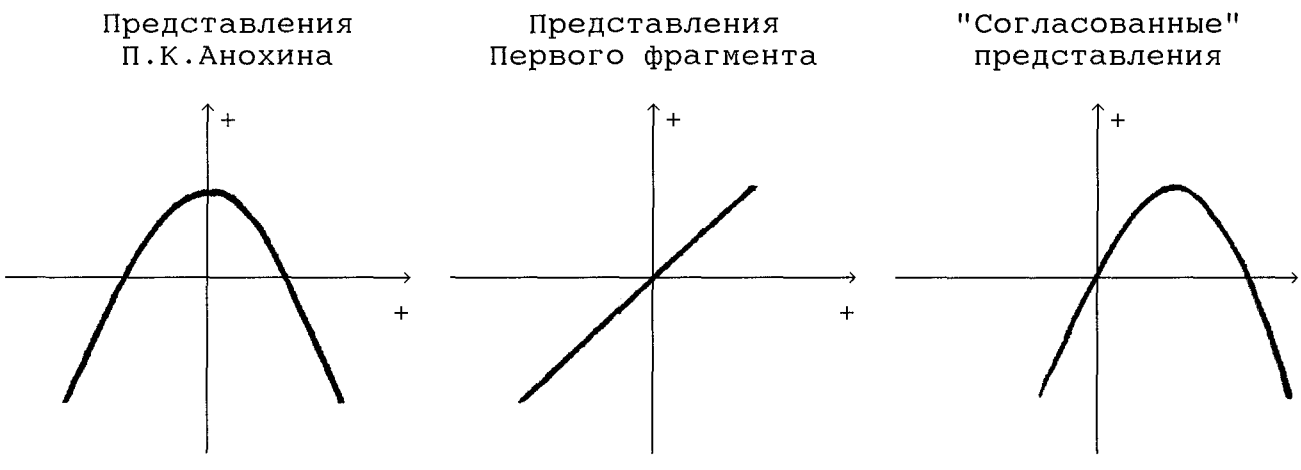
Получается довольно странная ситуация: при 1-м, 2-м и 3-м прослушиваниях справедливы представления Анохина, а при 4-м, 5-м и 6-м - представления первого фрагмента.

Можно предположить, что представления Анохина и представления первого фрагмента имеют разные области эффективности. Следовательно, можно найти критерий их разделения.

В качестве рабочей гипотезы можно рассмотреть следующий критерий разделения:

"Если рассогласование очень большое, то применимы представления Анохина, а если рассогласование очень маленькое, то применимы представления первого фрагмента".

Ситуацию можно представить в виде графика, где по вертикальной оси отложены эмоции (положительные - вверх, отрицательные - вниз), а по горизонтальной оси - рассогласование (при положительном отношении - вправо, при отрицательном - влево):



Согласованные представления как будто бы позволяют понять многие известные наблюдения, хотя идейно красивыми их назвать нельзя из-за значительной сложности.

Однако за сложностью полученной 3-й картинки на самом деле скрываются просто два различных фактора, определяемых одновременным действием двух различных подсистем, одна из которых, будучи отдельной, дала бы картинку, изображающую представления Анохина, а другая - картинку, соответствующую представлениям 1-го Фрагмента.

Зигмунд Фрейд применительно к аналогичному случаю ввел разделение на "Эго" и "Ид". "Ид", согласно Фрейду, руководствуется "принципом удовольствия" (стремлением получить удовольствие и избежать боли), а "Эго" - "принципом реальности". Фрейд писал:

"С точки зрения самосохранения организма среди трудностей окружающего мира, принцип удовольствия является изначально неэффективным и даже в высокой степени опасным. Под влиянием инстинктов самосохранения "Эго" принцип удовольствия замещается принципом реальности. Последний не оставляет конечного намерения получения удовольствия, но, тем не менее, требует и осуществляет отсрочку при получении удовольствия, отказывается от ряда возможностей получения удовлетворения и заставляет на время ощутить неудовольствие как шаг на длинном пути и непрямую дорогу к удовольствию". (Зигмунд Фрейд. По ту сторону принципа удовольствия).

""Эго" без "Ид" просто поддерживает статус-кво и никогда не будет расти и развиваться, тогда как "Ид" без "Эго" неуправляемо и не имеет под собой почвы" (Дилтс, 1998, т.3, с.221).

С точки зрения теории функциональных систем (в нашем изложении) при небольшом рассогласовании система руководствуется принципом удовольствия (принципом "Ид"), а при большом рассогласовании (независимо от того, является ли это рассогласование рассогласованием с положительным или отрицательным знаком) система переключается на управление принципом реальности, сопряженным с "Эго". По нашему мнению, представления Зигмунда Фрейда об "Ид" и "Эго" применимы не только к поведению человека, но и к поведению отдельных наиболее развитых функциональных систем как человека, так и животных.

Здесь важно подчеркнуть, что все эти рассуждения были приведены не только для иллюстрации сущности эмоций, но и для пояснения механиз-

ма наследования приобретенного. Поскольку именно эмоции определяют момент, степень включения и характер использования механизма наследования приобретенного.

В настоящее время при обсуждении проблемы наследования приобретенного рассматриваются или молчаливо предполагаются только случаи вредных для организма воздействий. При этом имеет место ситуация, зеркально противоположная случаю рассмотрения функций различных органов и тканей. Если при анализе функций принято было говорить только о полезных эффектах, то при рассмотрении наследования приобретенного обсуждались только вредные внешние воздействия. После открытия принципа эффективности А.М.Уголевым ситуация в отношении функций изменилась: стали рассматриваться как полезные эффекты физиологических процессов, так и их вредные эффекты. Однако в отношении наследования приобретенного ситуация остается прежней: рассматриваются только вредные для организма воздействия.

При этом, очевидно, исходят из предположения, что либо полезные внешние воздействия отсутствуют в природе (а еще в начале XX веке было известно, что это не так - см. напр. Ланге, 1996), либо что механизмы наследования приобретенного в случаях вредных и полезных воздействий тождественны (нелепость последнего предположения будет показана ниже).

Действительно, рассмотрим основной результат адаптации к вредному воздействию: при вредном воздействии животное стремится снизить до нуля его взаимодействие с организмом, стремится сделать так, чтобы физиологические механизмы были изменены в наименьшей мере, чтобы воздействие стало как-бы отсутствующим для животного. Иными словами, животное приобретает толерантность (пониженную чувствительность) к данному воздействию. Ясно, что в случае наследования толерантности к такому вредному воздействию потомок получит очевидное преимущество при встрече с соответствующей жизненной ситуацией.

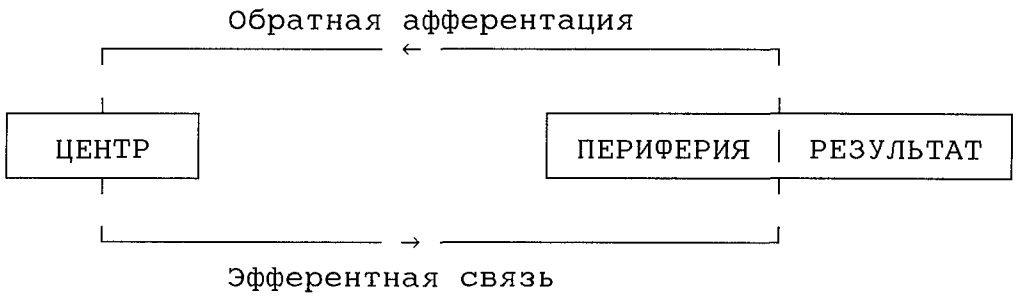
При этом важно иметь ввиду, что существуют два различных вида чувствительности: эмоциональная чувствительность и физическая чувствительность. Под эмоциональной чувствительностью здесь понимается способность животного детектировать приближающиеся внешние влияния с целью наилучшего реагирования (избегания или приближения). Под физической чувствительностью понимается мера изменения обычных для организма физиологических процессов, имеющая место вследствие внешнего влияния. Одним из показателей физической чувствительности в случае

изучения действия вредного вещества может быть его доза, вызывающая гибель половины особей популяции (так называемая "летальная доза-50" или LD_{50}).

В случае вредного воздействия потомок будет всегда иметь преимущества, если у него будет обнаружена пониженная физическая чувствительность. Относительно эмоциональной чувствительности можно сказать, что её нахождение в пониженном состоянии также окажется полезным в подавляющем большинстве случаев (исключения составляют ситуации, когда животное может избежать вредного влияния путем бегства).

В случае полезного воздействия ситуация будет диаметрально противоположной. Животное будет стараться максимально использовать новое воздействие для своих нужд, будет стараться так скорректировать свои физиологические процессы, чтобы включить в них новое влияние как составную часть. Иными словами, животное будет ассимилировать новое полезное влияние для увеличения соответствующих положительных эффектов. При этом изменения эмоциональной и физической чувствительности будут осуществляться по-разному. Физическая чувствительность, как мера использования воздействия для нужд организма, будет постоянно увеличиваться, а эмоциональная чувствительность, определяющая поведение животного, сначала может несколько увеличиваться, а потом будет постепенно снижаться для побуждения животного к активному поиску, направленному на увеличение реальной интенсивности полезного воздействия. Именно такая ситуация имеет место в случае развития наркотической зависимости, в том числе морфинной.

Рассмотрим различия в реакциях животного на полезные и вредные воздействия с позиций теории функциональных систем П.К.Анохина.

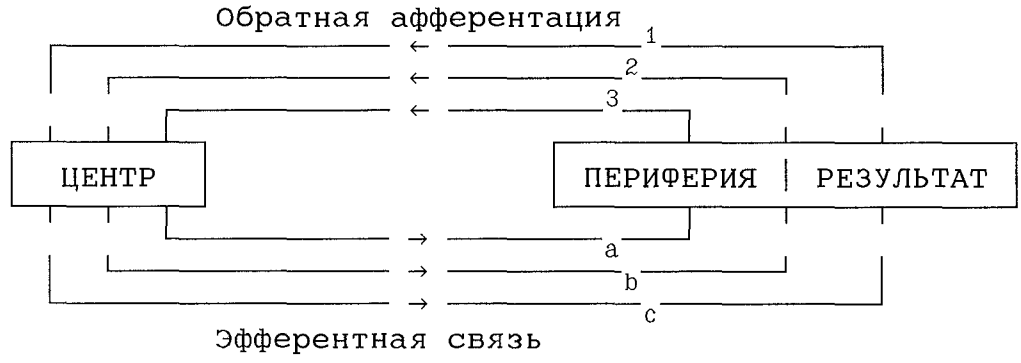


Согласно предельно упрощенной модели теории функциональных систем, функциональная система содержит "центр", "периферию" (сопряженную с полезным результатом), одну "эфферентную" связь, направленную от

центра к периферии, и одну "афферентную" связь, направленную от периферии к центру ("обратную афферентацию о получении результата"). Соответствующая схема изображена ниже.

Любое воздействие (как полезное, так и вредное) на такую систему приведет к рассогласованию на акцепторе действия. Такое воздействие в принципе может повлиять на сам результат, на эфферентную связь или же на обратную афферентацию, но в любом случае функциональная система окажется в состоянии рассогласования. Данное рассогласование может быть как рассогласованием с положительным отношением (реальное отношение положительного эффекта к факторам расплаты больше ожидавшегося), так и рассогласованием с отрицательным отношением (реальное отношение положительного эффекта к факторам расплаты меньше ожидавшегося). Однако в любом случае, согласно данной модели, функциональная система будет реагировать однообразно, а именно: функциональная система будет уменьшать рассогласование путем модификации эфферентных и афферентных связей. Для данной модели функциональной системы различия между положительными и отрицательными воздействиями отсутствуют.

Рассмотрим далее модель функциональной системы, более адекватную организму и содержащую несколько параллельных афферентных связей и несколько параллельных эфферентных связей, где параллельные связи существенно различаются между собой по своей природе и свойствам. Эту модель можно представить в виде следующей схемы.



Во-первых, функциональная система согласно данной модели может различить рассогласования, возникшие вследствие изменений в полезном результате, в одной из эфферентных связей и в одной из афферентных связей. Данная способность к различению делает функциональную систему, и полезный результат в частности, более устойчивой к всевозможным внешним воздействиям.

Во-вторых, такая функциональная система может по-разному реагировать на полезные и вредные внешние воздействия. Главный полезный эффект функциональной системы связан с полезным результатом. Все остальные части функциональной системы (центр, афферентная сигнализация, эфферентная сигнализация) связаны непосредственно только с факторами расплаты. Функциональная система всегда стремиться реорганизовать свою работу так, чтобы при наибольшей стабильности или наибольшей вероятности достижения результата суммарные затраты на достижение результата были минимальны.

Различные внешние воздействия могут по-разному изменять факторы расплаты за достижение результата. Положительные воздействия уменьшают факторы расплаты, а вредные воздействия увеличивают их. Представим себе, что какое-то внешнее воздействие оказало отрицательное влияние на эфферентную связь, обозначенную на вышеприведенной схеме буквой "c", вызвав тем самым рассогласование. Наиболее выгодный для функциональной системы путь ликвидации этого рассогласования заключается либо в снижении нагрузки на данную связь "c" (поскольку её функционирование характеризуется пониженным отношением локального положительного эффекта к факторам расплаты), что может быть выполнено за счет увеличения нагрузки на оставшиеся связи "a" и "b", либо в полном уничтожении связи "c" с сохранением связей "a" и "b", функционирующих с большей нагруженностью. Большая нагруженность связей "a" и "b" сопряжена со значительно большими общими факторами расплаты, чем если бы внешнее воздействие отсутствовало бы вообще. Аналогия: четырехмоторный винтовой самолет после отказа одного из двигателей потребует для осуществления перелета на заданное расстояние большее количество топлива: три мотора в такой ситуации "съедят" больше топлива, чем четыре исправных. Однако сохранение связи "c" принесло бы еще больший вред. Аналогия: при исправной работе лишь части цилиндров поршневого двигателя продолжение подачи топлива в этот мотор (вместо его полного выключения) привело бы, в лучшем случае, к большему перерасходу топлива, чем если бы этот мотор был бы выключен совсем.

В случае положительного воздействия на эфферентную связь "c" её локальная эффективность повысится, и функциональной системе в целом станет выгодно дополнительно нагрузить эту связь "c", увеличить долю (степень) её использования, уменьшив при этом нагрузку на остальные связи "a" и "b", работающие с относительно меньшей локальной эффективностью.

Аналогичные рассуждения применимы и к афферентным связям "1-3", и к главному результату функциональной системы.

Представим себе на секунду, что в отношении наследования приобретенных адаптации к полезным воздействия действуют те же законы, что и к воздействиям вредным. В этом случае мы наблюдали бы потомка, имеющего сильно пониженную эмоциональную чувствительность, выражающуюся в отсутствии детектирования соответствующего полезного воздействия, и повышенную физическую чувствительность, выражающуюся в строгой необходимости данного полезного воздействия для комфортного функционирования организма. Ясно, что с позиций эволюционного процесса такое "наследование" представляет собою полную нелепость, т.к. предполагает появление крайне неприспособленного потомка.

Отсюда может быть сделан разумный вывод: механизмы эволюционного изменения в случае положительного воздействия должны отличаться от соответствующих механизмов в случае отрицательного воздействия.

Можно высказать конкретные предположения относительно сущности этих отличий: при полезном воздействии на родителей потомок должен иметь повышенную эмоциональную чувствительность к данному воздействию и практически неизмененную или несколько увеличенную физическую чувствительность.

Данное предположение влечет за собой следующий аспект проблемы наследования приобретенного.

3-й аспект проблемы наследования приобретенного

Все внешние влияния на животное можно условно разделить на субъективно положительные и отрицательные, что отмечал ещё Н.Н.Ланге в 1914г. (Ланге, 1996) вслед за Дж.Болдуином и Г.Спенсером. Процесс адаптации в этих двух случаях имеет совершенно различную временную динамику: животное может стремиться в течение очень длительного времени завладеть известным ему полезным влиянием, но в случае вредного воздействия всякие адаптивные попытки животного немедленно прекращаются сразу же после исчезновения нежелательного агента. Для экспериментального изучения эволюционного процесса этот вывод играет критическую роль: в ряду фармакологических веществ, служащих кандидатами на роль внешних влияний, преимущество должно быть отдано препаратам, вызываю-

щим сильнейшую психическую зависимость. Наиболее изученным из таких препаратов является морфин - он и был выбран для настоящего исследования.

В связи с изложенным, целью настоящего исследования явилось изучение влияние хронической морфинизации родителей-самцов на эффекты морфина у потомства первого поколения (F_1), полученного на 2-х разных сроках после окончания хронической морфинизации родителей-самцов, а также на эффекты морфина у потомства второго поколения (F_2).

К настоящему моменту в половых клетках млекопитающих обнаружено множество разнообразных рецепторов. В семенниках найдены опиатные ре- и многие другие звенья опиатной системы (Chen et al., 1985; Fabbri et al., 1985; Margioris et al., 1983; Shaha et al., 1984; Tsong et al., 1982; Valenca & Negro-Vilar, 1986; Yazigi et al., 1991; Yazigi & Polakoski, 1992). Данный факт не является удивительным. Не исключено, что в половых клетках при соответствующей чувствительности методов возможно обнаружить практически все имеющиеся в организме рецепторы и многие другие звенья типично "соматических" каскадов. Хотя, с другой стороны, полученные de facto экспериментальные результаты о присутствии опиатных рецепторов в семенниках дают дополнительную и независимую поддержку спекуляциям о зачатковом отборе и сомато-параллельной индукции применительно к конкретно опиатной системе.

Неменделевское наследование мутантных генов у мышей

В настоящее время существует достаточное число работ, в которых показан и обсужден феномен неменделевского наследования.

Например, в работе (Сахарова и соавт., 1998) изучали особенности проявления мутации Un^S (ген *Pax-1*) в потомстве гетерозиготных мышей. "Показано, что при всех вариантах скрещивания в потомстве сохранялось соотношение полов, близкое к 1:1, однако расщепление по мутантному признаку среди дочерей и сыновей различалось в зависимости от вариантов скрещивания. При скрещивании мышей Un^S/+ между собой отношение мутантных самок к нормальным составляло 3:1, а соответствующее отношение среди самцов - 0.9:1. Исследование доимплантационного развития *in vitro* и постимплантационного *in vivo* не выявило каких-либо признаков массовой гибели эмбрионов, полученных при скрещивании гетерозиготных мы-

шей. Ультраструктурный анализ не выявил видимых нарушений у мышей $Un^S/+$ в процессе синапсиса и десинапсиса осевых элементов аутосомных хромосом. Вероятно, наблюдаемое расщепление может быть либо следствием различий в способности к оплодотворению нормальных и несущих мутацию Un^S спермиев, либо, что более вероятно, особенностью генетического импринтинга гена Un^S.

Можно предположить, что в случае мутации Un^S идет конкуренция сперматозоидов, несущих Y-хромосому в комбинации с нормальным или мутантным аллелем. Сходной конкуренцией Y- и X-несущих сперматозоидов объясняется, например, сдвиг соотношения полов у мышей мутантных линий PHH и PHL, для которых показано увеличение доли сыновей в потомстве самцов PHH и доли дочерей в потомстве самцов PHL (Weir, 1962). Вероятно, выбор между X- и Y-сперматозоидами в значительной степени может определяться и яйцеклетками, что в свою очередь зависит от гормональных условий, в которых они развивались (Vanderbergh & Huggett, 1994).

Механизм специфического взаимодействия яйцеклетки и сперматозоида может быть связан с иммунологическими свойствами обеих гамет. Так, было показано, что на поверхности сперматозоида мыши может содержаться значительное количество антигенов H-Y и что Y-сперматозоиды имеют на своей поверхности больше H-Y антигенов, чем X-несущие сперматозоиды (Bennet & Boyse, 1973). Показана активность генов *Ubelx* и *Sr* в Y-хромосоме и *Ubelx* в X-хромосоме на стадии сперматид (Hendriksen et al., 1995). Постмейотическая экспрессия генов может лежать в основе иммунологических различий между гаплоидными клетками, преобразующимися в X- и Y-сперматозоиды и несущими определенные мутации. Иммунологические свойства поверхностей гамет могут играть роль в постмейотическом отборе (Демин, 1980), которым объясняют неменделевское распределение особей, получивших *t* и *T* аллели от родителей с мутациями в *T*-комплексе и в других сходных случаях (Weir, 1962; Palmitter et al., 1984).

Неменделевское наследование для гена, детерминирующего развитие осевого скелета у мышей, впервые было сообщено для аллелей локуса T (17-я хромосома). В потомстве самок генотипа +/T и t/T наблюдается нормальное расщепление, но в потомстве самцов - резкое уменьшение доли короткохвостых, фенотипически +/T (Green, 1981). Степень уменьшения зависит от генотипа самок, при скрещивании с самцами B6 оно минимально (Демин и Сафронова, 1978). Для этого феномена предложен ряд объяснений, вероятно обоснованных, но существенную роль, без сомнения, должен играть импринтинг (Демин, 1980; Latham et al., 1995).

Детальное исследование особенностей наследования выполнено в отношении гена *Fused* (*Fu*, 17-я хромосома), также влияющего на развитие осевого скелета (Беляев и соавт., 1979). Установлено, что существенную долю (до 25%) потомков мышей *+/Fu*, фенотипически нормальных, составляют носители гена в обратимом "дремлющем" состоянии и, следовательно, нарушение расщепления в потомстве связано не с какой-либо формой отбора, а в свете новых данных - с генетическим инпринтингом.

Вероятно, в наследовании гена Un^S участвует сходный эпигенетический процесс. Однако в отличие от генов *Fu* и *T* в потомстве мышей $+/Un^S$ нарушено соотношение фенотипически нормальных и мутантов только среди самцов. Следовательно, если неменделевское наследование гена Un^S обусловлено аномалией генетического импринтинга, то этот процесс происходит не в гаметогенезе, а обусловлен воздействием яйцеклеток B6 на пронуклеус, содержащий ген Un^S. Подобный феномен известен для взаимодействия яйцеклеток линии DDK и самцовых пронуклеусов B6 и BALB/c (цит. по /Latham et al., 1995/).

Мутация Un^S может служить интересной моделью для изучения влияния мутаций в аутосомах на вероятность рождения потомков того или иного пола и возможной роли генетического импринтинга в этом процессе."

Под генетическим импринтингом (genomic imprinting) принято понимать ситуацию, когда один и тот же ген, в том числе и аутосомный, имеет различное проявление в фенотипе потомка в зависимости от того, получен ли он от родителя-самца или от родителя-самки (Jablonka & Lamb, 1995, pp.111-132).

Ещё раз о наследуемых и не-наследуемых компонентах благоприобретенного признака

В настоящее время принято говорить о "сложных" признаках, определяемых множеством генов, и "простых" признаках - определяемых одним геном (Грант, 1991). Обсуждая части сложного признака мы можем либо говорить, что "сложный признак состоит из **множества компонентов**", либо утверждать, что "сложный признак состоит из **множества простых признаков**". Последнее вводит в заблуждение, поскольку требует изменения смысла старого понятия "простой признак". Поэтому гораздо продуктивнее использовать такое понятие как "компонент признака" (вместо того, что-

бы постоянно повторять, что такой компонент тоже "в определенном смысле" может быть назван "признаком").

Мне приходилось встречаться с мнением о том, что разделение признака на отдельные компоненты, связанные сложным образом с отдельными генами, является общепринятым и потому в настоящей дискуссии нет пользы. Действительно, сейчас практически невозможно найти ни одного человека, придерживающегося гипотезы "один ген - один признак". Более того, представления о полигенных признаках (Грант, 1991), можно считать господствующими начиная с периода Второй мировой войны.

И тем парадоксальнее кажется тот факт, что данные представления не оказали абсолютно никакого влияния на интерпретацию проблемы наследования приобретенных признаков. Если обратиться к монографиям, написанным в 70-е - 90-е годы и специально посвященным проблеме наследования приобретенных признаков (Бляхер, 1971; Steele, 1980; Jablonka & Lamb, 1995), равно как и к рецензиям на эти работы, опубликованным в "Nature", то на поверхность всплывает факт, вызывающий искреннее удивление: исследователи, которым никак нельзя отказать в знании современной генетики и биологии развития, при переходе к обсуждению проблемы наследования приобретенных признаков как будто бы полностью забывают известные данные о многокомпонентном составе практически любого признака и ведут дискуссию в терминах XIX века, в разных формах варьируя вопрос "Наследуются ли приобретенные признаки (свойства)?" И это делается вместо того, чтобы в соответствии с данными современной генетики анализировать судьбу каждого известного компонента приобретенного признака в отдельности. Складывается ситуация подобная той, как если бы представления о полигенных признаках и представления о наследовании приобретенного лежали бы на разных полках, к которым исследователи не имели бы одновременного доступа.

Иногда приходилось слышать, что "...Прежде чем говорить о каких-то там наследуемых и ненаследуемых компонентах... Вы покажите сначала, что хоть что-то наследуется..." (из приобретенного, разумеется). Однако показать именно это - непосредственно, как раз и невозможно. Поскольку потомок всегда будет иметь некий 3-й фенотип, который лишь при посредстве специального анализа можно причинно сопоставить с тем воздействием, которому были подвергнуты его родители (или один из них).

Мне лично, быть может, тоже в какой-то мере хотелось бы считать, что представления о расчленяемости приобретенного признака на наследу-

емые и не-наследуемые компоненты являются общепринятыми. Однако знание реальной ситуации, в совокупности с пониманием множественности и нетривиальности следствий обсуждаемого разделения, открывающих невиданные горизонты для экспериментальных и теоретических исследований, побуждают нас к адекватным действиям.

Итак, каждый приобретенный признак состоит из множества компонентов. Ценность для организма представляет лишь признак целиком, но каждый из компонентов, его составляющих, может и должен иметь свою собственную судьбу (как в онтогенезе, так и в филогенезе).

В течение любого эволюционного эпизода приобретенный признак расчленяется на наследуемые и не-наследуемые компоненты.

Непонимание этого факта являлось тормозом развития всех представлений, касающихся проблемы наследования приобретенных признаков.

Резюме.

Выше мы рассмотрели многие следствия разделения благоприобретенных признаков на наследуемые и не-наследуемые компоненты, касающиеся в основном процессов, имеющих место в течение нескольких (2-3-х) последовательных поколений.

Мы также затронули многие другие следствия, в особенности связанные с длительными (геологического масштаба) интервалами времени. Среди них следует отметить биогенетический закон Мюллера и Геккеля и модусы филэмбриогенеза А.Н.Северцова. Не меньший интерес представляют различия в закономерностях эволюции центральных и периферических компонентов функциональных систем в смысле П.К.Анохина. Нам отчасти удалось обсудить различную роль динамических и структурных перестроек в эволюционном процессе (термины П.К.Анохина). Мы немного коснулись эволюции процесса организации поведения в обычном, этологическом, значении этого слова, и эволюции процесса формирования навыка в смысле Н.А.Бернштейна (1966, 1998).

Мне хочется надеяться, что каждый из намеченных пунктов может послужить точкой дальнейшего роста наших знаний о природе. И пусть не все они обоснованы, пусть некоторые из них окажутся ошибочными - важно лишь, что все они дают нам представления о более эффективных естественных процессах, чем предполагалось ранее.

II. НАСЛЕДОВАНИЕ ПРИОБРЕТЕННОГО В ЖИВОЙ ПРИРОДЕ

Л Е Й Т М О Т И В

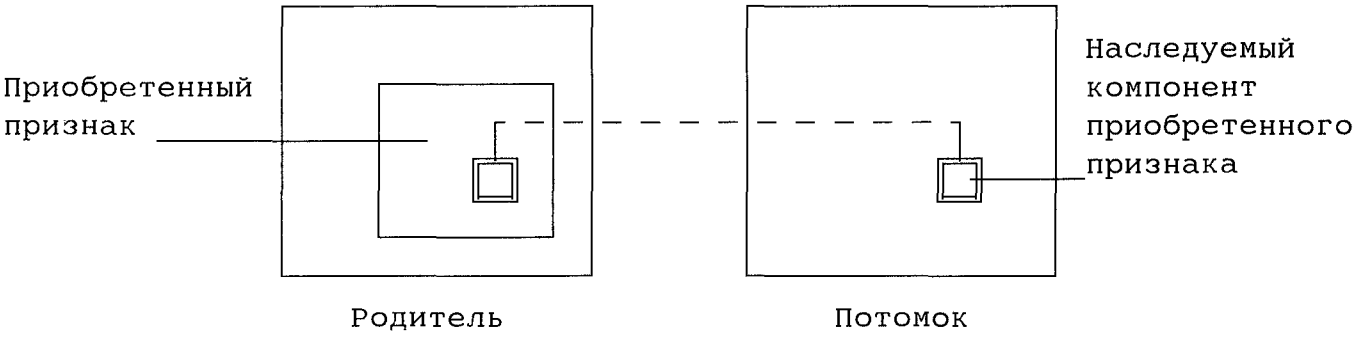
Ключ к пониманию и оценке концепции **наследования приобретенного** нужно искать не в области фактов, а в области представлений, на которых она основана.

Классические представления о наследовании приобретенного тождественны представлениям о наследовании приобретенных **признаков**. Признаком в настоящее время принято считать значение любого качественного или количественного показателя организма. В современной биологии принято говорить о "простых" признаках, определяемых одним геном, и признаках "сложных", определяемых совокупностью многих генов. Считается, что большинство адаптивных признаков являются сложными (Грант В. Эволюционный процесс. - М.: Мир, 1991).

До настоящего времени включительно, при обсуждении проблемы наследования приобретенного, все мыслительные операции производились только над *слитными (нерасчлененными) признаками*. Ключевым элементом более чем 100-летней дискуссии был вопрос: "Наследуются ли приобретенные признаки?"

Глубинную причину этой дискуссии составляет противоречие между быстрыми темпами морфологической эволюции и отсутствием очевидных доказательств наследования приобретенных признаков.

Обсуждаемая концепция объясняет быстрые темпы морфологической эволюции, соответствующие наследованию приобретенных признаков, при отсутствии наследования приобретенных признаков как процесса.



Разрешение противоречия происходит через разделение представления о наследовании цельного "приобретенного признака" на представление о наследовании одних и не-наследовании других компонентов его.

В течение эволюционного эпизода приобретенный признак расчленяется на наследуемые и не-наследуемые компоненты.

Пользу организму может приносить только цельный приобретенный признак, но потомству передается лишь отдельный компонент его.

Эволюционный эпизод есть процесс, имеющий четко выраженные *начало, течение* и *конец*; эпизод начинается при воздействии на родителя и заканчивается получением измененного потомка. *Эволюционный эпизод может начаться только тогда, когда приобретение признака завершено не до конца.*

Наследование приобретенного является дорогостоящим для организма процессом, поэтому в течение эволюционного эпизода потомку передается только один компонент приобретенного признака.

Наследуется только тот компонент приобретенного признака, приобретение которого требует наибольшего времени. Именно этот компонент ограничивает обычно способность дальнейшей адаптации организма.

Приобретение признака сопряжено с изменением экспрессии многих генов. Согласно гипотезе, потомок наследует измененную экспрессию (измененный регуляторный участок) лишь одного из них. Взаимодействие измененной экспрессии одного гена с окружением дикого типа даёт фенотип, отличный как от фенотипа дикого типа, так и от фенотипа родителя.

Характер этих отличий предсказан Анохиным К.В. на основе теории функциональных систем, разработанной академиком П.К.Анохиным в 1933-1974 гг. (Анохин П.К. Биология и нейрофизиология условного рефлекса. - М.: Медицина, 1968). Эти представления изложены ниже.

Любой адаптивный приобретенный признак является участником какой-либо функциональной системы организма.

В течение эволюционного эпизода внешнее влияние приводит к модификации нескольких компонентов конкретной функциональной системы родителя. Модифицированная таким образом функциональная система оказывается хорошо согласованной с рассматриваемым внешним влиянием. Согласно обсуждаемой гипотезе, потомку будет передан только наиболее долго модифицировавшийся ("низкопластичный") компонент функциональной системы - тот компонент, модификация которого потребовала наибольшего количества времени. Поэтому потомок на стадии зиготы будет иметь наследственность (генетическую и /или эпигенетическую) для создания низкопластичного компонента функциональной системы, соответствующего адаптированному родителю, и наследственность для создания высокопластичных компонентов, соответствующих интактному животному (дикому типу).

Если развивающийся из такой зиготы потомок попадает в среду, лишенную упомянутого внешнего влияния, наличие измененного низкопластичного компонента функциональной системы приводит к сдвигам, которые функциональная система, обладающая обратной связью (по определению), вынуждена будет компенсировать путем модификации своих высокопластичных компонентов.

Таким образом, изменения высокопластичных компонентов функциональной системы у потомка направлены на нейтрализацию влияния унаследованного низкопластичного компонента (в котором нет пользы при отсутствии специального внешнего воздействия).

Иначе говоря, наблюдаемые у потомка изменения высокопластичных компонентов функциональной системы оказываются направленными в сторону, прямо противоположную направлению адаптивных изменений у родителя.

Можно даже сказать, что изменения высокопластичных компонентов функциональной системы феноменологически как бы наследуются с обратным знаком.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ НАСТОЯЩЕЙ РАБОТЫ

Экспериментальной целью настоящего исследования явилось изучение влияние хронической морфинизации родителей-самцов на эффекты морфина у потомства первого поколения (F_1), полученного на 2-х разных сроках после окончания хронической морфинизации родителей-самцов, а также на эффекты морфина у потомства второго поколения (F_2).

Экспериментальные задачи.

1. Исследовать чувствительность к анальгетическому действию морфина при его 1-м и 2-м введении у потомства первого поколения, полученного от хронически морфинизированных самцов и интактных самок. Изучить реакцию на хроническое введение морфина у потомков-самцов.

2. Исследовать чувствительность к анальгетическому действию морфина у потомства второго поколения, полученного от скрещивания ненаркотизированных потомков первого поколения. Изучить реакцию на хроническое введение морфина у потомков-самцов второго поколения. Исследовать возможное расщепление в смысле Менделя.

3. Исследовать чувствительность к острым и хроническим (у самцов) эффектам морфина у потомства первого поколения при тестировании последнего в возрасте, значительно превосходящем возраст морфинизации родителей-самцов.

4. Исследовать чувствительность к острым и хроническим (у самцов) эффектам морфина у потомства первого поколения, полученного от спаривания, имевшего место через значительный период времени после окончания хронической морфинизации родителей-самцов.

5. Исследовать чувствительность к анальгетическому действию морфина при его 1-м и 2-м введении у потомства первого поколения, рожденного от самцов, получивших одну дозу морфина 25 мг/кг за 24 часа или за 47 суток до спаривания с интактными самками. Изучить реакцию на хроническое введение морфина у потомков-самцов в двух названных случаях.

3. ЭКСПЕРИМЕНТ № 1 (1996-1997г.)

3.1. Материалы и методы

В работе использовались крысы аутбредного стока Wistar, полученные из вивария Онкологического научного центра (Москва). Сток Wistar состоит из гетерозиготных животных, чем принципиально отличается от многих инбредных линий, представленных по определению гомозиготными особями (см. Краткий словарь для работников экспериментально-биологических клиник (вивариев). ж. Ланималогия, 1993, №1, с.110-117).

Основные этапы эксперимента отражены в Таблице 1. В эксперименте участвовали 3 группы крыс-самцов: 1) хронически морфинизированные; 2) хронически морфинизированные, имевшие отмену введения морфина в период первого спаривания (в течение 5-дневного периода спаривания две дозы морфина по 60 мг/кг были пропущены подряд); 3) интактные. Впоследствии две первые группы рассматривались в объединенном виде, поскольку отличия между ними отсутствовали во всех тестах, за исключением поведения потомков-самцов 1-го поколения 1-го спаривания в модели пассивного избегания (Step-down), где наблюдался более быстрый сход с платформы при тестировании только у потомков-самцов, чьи родители-самцы имели отмену в период спаривания. Далее в течение описания 1-го эксперимента все хронически морфинизированные самцы и их потомки обозначены как животные № 1, а группа контрольных животных - как № 2.

Исследование проводили таким образом, что от каждого опытного самца было получено 3 помёта потомства F_1: 1-й помёт получен от самца со сформированным синдромом зависимости в конце периода морфинизации (F_1-1), 2-й помёт - через 3 месяца после окончания приёма морфина (F_1-2), 3-й помёт - через 7 месяцев после окончания введения морфина (F_1-3). Второе поколение потомков (F_2) было получено в результате спаривания самцов и самок (F_1-2), полученных от спаривания опытных самцов после 3-х месячной отмены введения морфина с соответствующими самками.

Животные содержались в виварии Лаборатории психофармакологии НИИ наркологии МЗ РФ (Москва) при естественном (неинвертированном) световом цикле. Температура в виварии поддерживалась на уровне 21-23 ^{0}С автоматически путем управляемого вентилирования, отопления и, в летний

период, кондиционирования (промышленные вентиляторы ВН-2 и ВН-2в (3 шт. по 18 Вт) и электрообогреватели ("сухие" пластины - 2 шт. по 330 Вт) управлялись твердотельными реле, бытовой кондиционер БК-1500 /г.Баку/, установленный в верхней части оконного проема, имел собственную встроенную систему управления и в летний период эксплуатировался одновременно с основной системой стабилизации температуры). Влажность воздуха варьировала в пределах 30-90 % в зависимости, в основном, от времени года (летом влажность была существенно больше, чем зимой) и, в меньшей степени, от времени суток. Взрослые животные имели постоянный доступ к воде и стандартному сухому корму типа ПК-120 (ГОСТ Р 50258-92). Беременные самки и самки в период кормления потомства дополнительно получали один раз в сутки (утром) творог и белый хлеб из расчета 250-500г творога и 400-800г хлеба на 30-40 самок.

Таким образом, при проведении этого эксперимента имелась возможность изучения влияния непосредственно опийной зависимости, а также её отдаленных последствий, на потомство. Кроме того, имелась возможность проанализировать наличие каких-либо изменений у потомства 2-го поколения от самца с морфинной зависимостью.

Методика морфинизации родителей-самцов

Самцам с начальной массой 166-235 г (20 шт.) внутрибрюшинно вводили гидрохлорид морфина в течение 39 дней. Использовался морфин в ампулах с концентрацией 10 мг/мл, а также сухой морфин, разводимый в концентрации, зависящей от используемой дозы следующим образом: в диапазоне доз 10-30 мг/кг крысы получали морфин в разведении 1 мл раствора на 1 кг веса животного; а в диапазоне 35-60 мг/кг - 2 мл/кг. В случае использовании сухого морфина морфин растворяли в дистиллированной воде. Был применен следующий протокол введения:

День морфинизации:	1	2	3	4	5	6	7	8
Дата (март 1996г.):	4	5	6	7	8	9	10	11
Доза утром (мг/кг):	5	15	20	25	35	45	55	60
Доза вечером (мг/кг):	10	15	20	30	40	50	60	

Через 6 часов после введения второй дозы морфина 60 кг/кг (последней в таблице) животные получили налоксон в дозе 2 мг/кг внутрибрюшинно.

Через 24 часа после введения налоксона животные получили морфин в

дозе 60 мг/кг внутрибрюшинно. На следующий день животные получили 60 мг/кг утром и 60 мг/кг вечером и далее морфинизация была продолжена без перерывов: в течение 1 месяца (30 дней) в рабочие дни недели (понедельник-пятница) животные получали морфин в дозе 60 мг/кг 2 раза в сутки - утром и вечером, с интервалом 8 часов. В течение этого месяца в субботу и воскресение животные получали в середине дня одну дозу в сутки - 60 мг/кг. Контролем служили интактные (не получавшие никаких инъекций) самцы (10 шт.). В период морфинизации животные содержались в клетках Т4 (размер по днищу 34.5*56.0 см., высота 19 см.) по 10 шт. в каждой при свободном доступе к стандартному корму и воде.

Методика получения потомства

На последних 5 сутках морфинизации самцы спаривались с интактными самками Wistar в отношении 1 самец/1 самка в клетках Т3 (размер 20.5*36.0 см по днищу, высота 14.5 см). От этого спаривания было получено потомство, называемое ниже "потомство F_1 1-го спаривания" (см. Табл.1).

После окончания спаривания введение морфина самцам было прекращено, через 6 часов после введения последней дозы морфина они получили налоксон в дозе 5 мг/кг и были посажены в клетки Т4 по 10 шт. в каждую на срок 3 месяца и 1 неделя. По прошествии этого срока самцы были повторно спарены со знакомыми самками, причем каждый самец спаривался именно с той самкой, с какой он имел дело при первом спаривании. От этого спаривания было получено потомство, называемое ниже "потомство F_1 2-го спаривания" (см. Табл.1).

После окончания 2-го спаривания самцы были возвращены в клетки Т4, где они провели ещё 4 месяца, дожидаясь 3-го спаривания со знакомыми самками. Потомство от 3-го спаривания было названо, соответственно, "потомство F_1 3-го спаривания" (см. Табл.1).

Когда потомство F_1 2-го спаривания достигло возраста 3 месяца без 1 недели, самцы и самки этого потомства были спарены для получения F_2. Все животные поколения F_1, использованные для получения F_2, не получали ни одной дозы морфина до периода спаривания включительно. Спаривание осуществлялось в основном в отношении 1 самец / 1 самка, несколько животных спаривалось в отношении 1 самец / 2 самки, поскольку в поколении F_1 2-го спаривания количество самок несколько превосходило число самцов. В каждую пару или тройку подбирались животные, принадлежащие к разным помётам, чтобы ослабить влияние случайных факторов. Кроме того,

это стандартный способ работы с гетерозиготным стоком, которым является используемый сток Wistar (см. напр., ж. Ланималогия, 1993, №1, с.110-117). Полученное от этого спаривания потомство называется ниже "потомство F_2" (см. Табл.1).

Методика исследования потомства и родителей-самцов

В настоящей работе обсуждаются результаты, полученные в тестах 4-х типов. Два из них - тесты на фоновые пороги болевой чувствительности и на острый анальгетический эффект морфина - это тест отдергивания хвоста и тест горячая пластинка. Два других - тесты на тяжесть абстинентного синдрома, следующего за 5.5-дневной морфинизацией при введении налоксона, - это тест на потерю веса и тест на увеличение двигательной активности.

Методика изучения анальгетического эффекта

Тест отдергивания хвоста (Tail Withdrawal). Использовались крысы весом 200-600 г в возрасте от 2 до 10 мес. При тестировании хвост крысы на 1/4 опускали в термостатированную ванночку с водой, поддерживаемую при температуре 56^0C (реально 55.5-56.5 ^{0}C), и судили о болевой чувствительности животного по интервалу времени между погружением хвоста и его выдергиванием из воды (последнее осуществляла сама крыса волнообразным движением). Морфин в этом тесте всегда (и самцам, и самкам) вводили в дозе 10 мг/кг внутрибрюшинно в разведении 1 мл/кг. Описанное измерение производили непосредственно до введения морфина и через 15, 30, 45, 60, 90 минут после его введения; в некоторых тестированиях отдельные сроки измерения были пропущены.

Тест горячая пластинка (Hot Plate). Тестирование на горячей пластинке всегда осуществляли синхронно с тестированием отдергивания хвоста на одних и тех же животных. При тестировании крысу сажали на металлическую хромированную пластину (квадрат размером 30*30 см), поддерживаемую при температуре 58^0C (реально 57.0-58.5 ^{0}C), и ограниченную по периметру вертикальными высокими стенками из оргстекла (высота 24.6 см), и судили о болевой чувствительности животного по интервалу времени между посадкой на пластину и первым облизыванием передней или задней лапы. Измерение в этом тесте производили всегда на тех же интервалах времени, что и измерение в тесте отдергивания хвоста. При этом на каждом сроке каждое животное сперва проходило тест отдергивание хвоста, а затем, немедленно, тест горячая пластинка.

В обоих названных тестах данные по чувствительности к анальгетическому эффекту морфина для каждого конкретного животного представлены на графиках, в расчетах достоверностей отличий и в обсуждении в виде **отношения** величины болевой чувствительности, измеренной на сроках 15, 30, 45, 60, 90 мин. после инъекции, к фоновому порогу болевой чувствительности этого же животного, зарегистрированному до введения морфина.

Методика изучения зависимости

Тест на потерю веса. Этот тест в настоящей работе использовался применительно к самцам и проводился всегда после предварительной морфинизации животных. Морфинизацию проводили путем введения гидрохлорида морфина внутрибрюшинно в возрастающих дозах от 10 до 60 мг/кг в течение 5.5 суток, увеличение дозы осуществляли с шагом 10 мг/кг в сутки, введение каждой дозы производили 2 раза в сутки - утром и вечером, за исключением дозы 60 мг/кг - она вводилась один раз - утром. Использовался сухой морфин, разводимый в дистиллированной воде в концентрации, зависящей от используемой дозы следующим образом: в диапазоне доз 10-30 мг/кг крысы получали 1 мл на 1 кг веса крысы; а в диапазоне 40-60 мг/кг - 2 мл/кг. Интервал времени между соседними введениями морфина составлял 12 часов и соблюдался с точностью до 1 часа. Таким образом, использовался следующий протокол морфинизации:

День морфинизации:	1	2	3	4	5	6
Доза утром (мг/кг):	10	20	30	40	50	60
Доза вечером (мг/кг):	10	20	30	40	50	

Через 6 часов после введения 60 мг/кг морфина животные взвешивались с точностью до 1 г на весах *Sartorius L610D* и получали налоксон, растворенный в дистиллированной воде, в дозе 2 мг/кг внутрибрюшинно в разведении 1 мл/кг (один миллилитр раствора был приготовлен из расчета на один килограмм веса крысы). Налоксон является специфическим антагонистом эндогенных опиоидных пептидов (эндорфинов, энкефалинов) и важнейших наркотических анальгетиков (героина, морфина, кодеина и др.) и имеет высокое связывание с μ-, κ- и δ-типами опиатных рецепторов. После введения налоксона животные взвешивались через 12, 24 и 48 часов (иногда использовались дополнительные времена взвешивания, а отдельные из перечисленных времен опускались). Регистрировался также такой показатель, как потеря веса в период морфинизации.

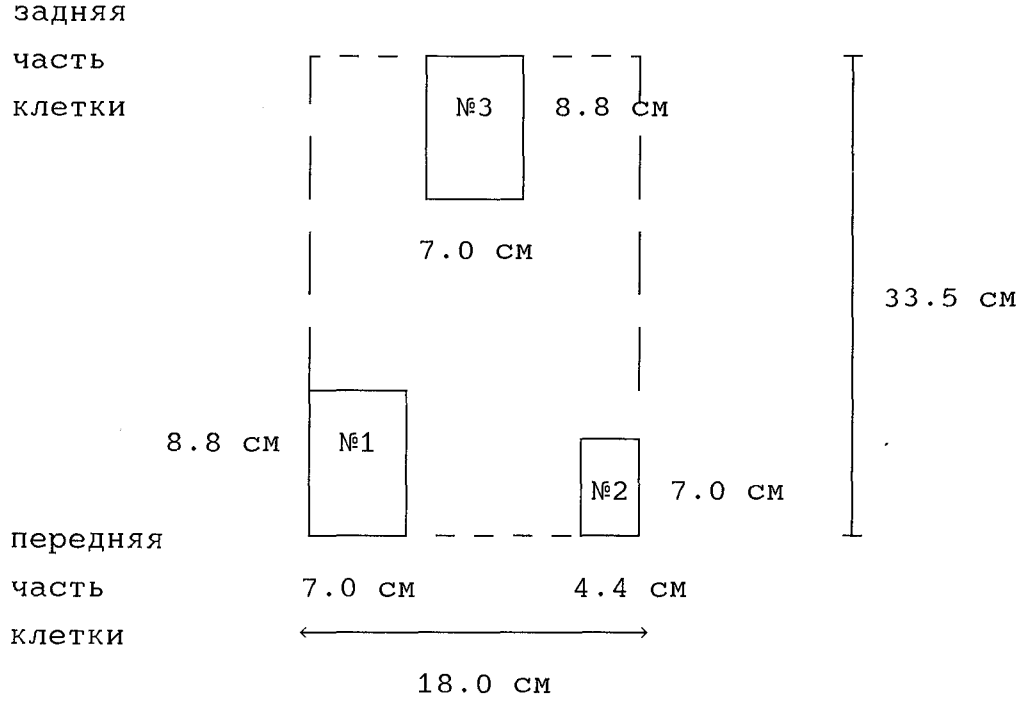
Тест на увеличение двигательной активности.

Регистрация двигательной активности осуществлялась по методу (Thiel et al., 1972; Буреш и соавт., 1991). Тест на увеличение двигательной активности использовался после теста на потерю веса.

Через 45 часов после введения налоксона животные помещались в индивидуальные клетки Т3 с непрозрачными стенками (размер 20.5*36.0 см по днищу, высота 14.5 см, материал - белая пластмасса типа полиэтилена), каждая из которых была снабжена водой в стеклянной бутылочке (объем 250 мл) и стандартным сухим кормом ПК-120, и, кроме того, была поставлена на 3 поролоновые подставки толщиной 2 см каждая (размеры и расположение см. Схема 1) и введена в соприкосновение (в верхней своей части) с пьезоэлектрическим датчиком *ГЗП-308* (игла для проигрывания пластинок /виниловых дисков/ в бытовых электрофонах), служащим для регистрации поперечных колебаний клетки и закрепленным на независимом

С х е м а 1.

(вид сверху трех (№1-№3) поролоновых подставок под клетку, толщина каждой подставки 2 см, над подставкой №1 расположена бутылочка с водой)



неподвижном основании; сигнал от пьезоэлектрического датчика подавался по коаксиальному кабелю на плату АЦП *ЛА-70м3* (16 каналов, производитель АОЗТ "Руднев-Шиляев"; e-mail: rudshel@aha.ru; http:

//www.aha.ru/~rudshel), установленную в компьютере *Olivetti M240*, XT 8086/87, 10 MHz, 640 Kb RAM; в компьютере был использован HDD 71.3 Mb *Micropolis 1335* вместо обычного 20 Mb HDD. Каждая стандартная клетка Т3, устанавливаемая на поролоновые подставки, была снабжена прикрепленной к её решетке с верхней стороны пластиной, покрытой (оклееной) хлопчатобумажной тканью для взаимодействия с иглой пьезоэлектрического датчика, и 3-мя маленькими заостренными ножками (1*2*5 мм), закрепленными на днище клетки и предназначенными для внедрения в поролоновые подставки с целью предотвращения скольжения. Оборудование позволяло регистрировать двигательную активность 16 животных одновременно и непрерывно.

После тестирования в этом эксперименте потомства F_1-1 компьютер был заменен на AT 286/287, 14 MHz, 2 Mb RAM и количество одновременно регистрируемых каналов было увеличено в 4 раза. В частности, сигналы от пьезоэлектрических датчиков стали подавать на АЦП через плату мультиплексоров *ЛА-МУЛ-64* (производитель АОЗТ "Руднев-Шиляев"), а между датчикам и платой мультиплексоров была установлена специально изготовленная дополнительная плата с шестнадцатью 4-канальными операционными усилителями *OP 482 Analog Devices* (для предотвращения взаимного проникновения каналов через мультиплексоры). Всё это после модификации программы позволило увеличить возможное количество одновременно регистрируемых животных с 16 до 54. Десять каналов из 64 образованных были оставлены свободными - они были использованы впоследствии для регистрации температуры, влажности и освещенности в Эксперименте №2.

Через 3 часа после помещения в индивидуальную клетку (и, соответственно, ровно через 48 часов после получения налоксона) животное получало морфин внутрибрюшинно в дозе 60 мг/кг, после чего двигательная активность животного регистрировалась ещё в течение 9 часов. Весь период регистрации двигательной активности составлял, таким образом, 12 часов.

При представлении и обсуждении этих данных двигательная активность каждого конкретного животного в течение 9 часов после введения морфина была отнормирована на двигательную активность этого же животного в течение 3 часов до введения морфина (т.е. усредненная по первым 3-м часам двигательная активность была принята за единицу, а двигательная активность в течение последующих 9-ти часов представлена как отношение соответствующей реально записанной двигательной активности к двигательной активности, усредненной по первым 3-м часам). Данная нор-

мировка позволила избавиться от погрешностей, обусловленных как техническими причинами (разной чувствительностью датчиков, разным весом крыс и клеток), так и естественными (поведенческими и биохимическими особенностями крыс, возникшими вследствие зоосоциальных взаимодействий, предшествовавшей морфинизации и исходного генетического разнообразия).

Достоверность отличий между группами во всех вышеупомянутых тестах определяли с помощью непараметрического критерия Вилкоксона-Манна-Уитни. На рисунках, где данные представлены в виде столбиков, приведены средние значения со средневзвешенными стандартными ошибками. Для построения рисунков и расчетов использовали программу "Statistica 5.0".

Методика количественного анализа синаптофизина (p38)

Применялась для исследования самцов F_2.

Причины использования методики. Синапсы проявляют высокую чувствительность к различным воздействиям, в том числе к лекарственным веществам. *Повреждение, активация и образование новых синапсов в коре больших полушарий при введении морфина - факты, установленные электронно-микроскопическими исследованиями (Морозов и Боголепов, 1984). Однако, данных по изменению нейрональных контактов у потомства родителей-самцов с опиатной зависимостью в литературе нет.

Синаптофизин (p38) является одним из интегральных белков мембраны синаптических везикул. Предполагают, что он принимает участие в процессах экзоцитоза медиатора (Greengard, et al., 1993). Кроме того, он, как белок мембраны синаптических везикул (Jahn et al., 1985), используется как специфический маркер синапсов (Saito et al., 1994). Количественные изменения p38 коррелируют с плотностью нервных терминалей (Masliah et al., 1991).

Целью исследования было изучить состояние нейрональных контактов у потомства второго поколения, полученного от самцов-родителей, подвергшихся в течение 40 суток хроническому действию морфина.

Синаптофизин (p38), белок мембраны синаптических везикул, был использован нами как маркер синаптической плотности и как участник процесса экзоцитоза медиатора при синаптической передаче.

Протокол получения животных для данной методики (полный протокол, включая описание истории P, F_1 и F_2). Самцам с начальной массой 166-235 г (20 шт.) внутрибрюшинно вводили гидрохлорид морфина в течение 40 дней два раза в сутки (утро-вечер, мг/кг): первые 7 дней с по-

вышением дозы: 5-10, 15-15, 20-20, 25-30, 35-40, 45-50, 55-60; далее 60-60 (Пн-Пт) или 60 (Сб, Вс). Для изучения динамики формирования зависимости на 8-е и 40-е сутки через 6 часов после введения утренней дозы морфина животным опытной группы вводили налоксон (внутрибрюшинно в дозе 2 мг/кг на 8-е сутки и 5 мг/кг на 40-е сутки). В первом случае морфинизация была возобновлена через 30 часов после введения налоксона. Контролем служили интактные (не получавшие никаких инъекций) самцы (10 шт.). В период морфинизации, за исключением периода спаривания, животные содержались в клетках типа Т4 (34*56*19 см) по 10 шт. в каждой при свободном доступе к стандартному корму и воде.

Для спаривания животных самца и самку помещали в отдельную клетку типа Т3 (20*36*15 см) на срок 5 суток. Первое поколение (F_1) было получено от спаривания морфинизированного самца с интактной, но ранее рожавшей самкой, через 3 месяца после окончания приёма морфина (потомство F_1-2). Второе поколение потомков (F_2) было получено в результате спаривания самцов и самок поколения F_1-2. Это спаривание осуществляли в возрасте 3 месяца, подбирая в каждую спаривающуюся пару животных из разных помётов. Животные поколения F_1-2, являвшиеся непосредственными родителями поколения F_2, не получали морфин до спаривания и не участвовали в соответствующем возрасте в тестах на определение его анальгетического эффекта.

В поколении F_2 через 7 суток после второго введения морфина из 4-х опытных помётов были отобраны 4 самца, имевшие нормальную реакцию на 1-е и 2-е введения морфина (данный выбор может быть понят только с учетом результатов тестирования чувствительности к морфину, см. "Результаты"). Контролем служили 4 самца из 4-х контрольных помётов.

Методика определения содержания синаптофизина. Животные были перфузированы 4% раствором параформальдегида на 0.1 М фосфатном буфере под нембуталовым наркозом (60 мг/кг внутрибрюшинно). Их головной мозг был извлечен и, затем, фиксирован в течение 2 недель тем же раствором при температуре $+4^0$С. Полученные с помощью вибротома фронтальные серийные срезы мозга толщиной 100 мкм после тщательной, в течение суток, отмывки от параформальдегида 0.1 М фосфатным буфером были инкубированы при той же температуре для непрямой иммунофлуоресценции в условиях свободного плавания с раствором кроличьих противосинаптофизиновых антител (1:2000) (Greengard et al., 1993).

Наблюдение иммунофлуоресценции синаптофизина проводили в соматосенсорной и соматомоторной коре, гиппокампе (поле CA1), прилежащем яд-

ре, хвостатом ядре и вентролатеральных ядрах таламуса (Paxinos & Watson, 1982) в обеих половинах мозга с помощью конфокального лазерного сканирующего микроскопа (BioRad MRC 600 CLSM), соединенного с флуоресцентным микроскопом (Nikon FXA), с использованием фильтра для FITC (488 DF10). Для контроля неспецифического связывания вторичных антител часть срезов не была инкубирована с раствором первичных антител. В таких срезах иммунофлуоресценция не наблюдалась. Методика подготовки срезов к иммунофлуоресценции, оптимальные условия их сканирования и количественный анализ содержания синаптофизина с помощью компьютерной программы "Pixel Anatomy" проведены по Belichenko et al. (Belichenko et al., 1996).

Достоверность отличий между группами определяли с помощью непараметрического критерия Фишера.

3.2. Результаты и обсуждение

В настоящем обсуждении используются понятия "чувствительность к анальгетическому действию морфина" ("чувствительность к морфину") и "физическая зависимость". Животные, называемые более чувствительными к анальгетическому действию морфина, при введении стандартной дозы этого наркотика испытывают большее анальгетическое действие и демонстрируют, соответственно, более низкую болевую чувствительность на фоне анальгетика в тестах отдергивания хвоста и горячая пластинка. Животные, обладающие большей физической зависимостью, согласно общепринятому соглашению, при введении стандартной дозы налоксона (специфического антагониста эндогенных опиоидных пептидов и наркотических анальгетиков) имеют более "тяжелое" физическое состояние и демонстрируют, соответственно, более выраженный абстинентный синдром, характеризующийся большей потерей веса и большей двигательной активностью.

Термин "толерантность" используется нами только в составе словосочетания "скорость выработки толерантности", что означает отношение анальгетического действия при 1-м введении к анальгетическому действию при 2-м введении стандартной дозы морфина. Мы избегаем использования термина "толерантность" отдельно, поскольку он является двусмысленным: его можно применять в значении "чувствительность (с обратным знаком) к 1-му введению наркотика" (например, говоря о "врожденной толерантности") и в значении "разница в чувствительности между 1-м и 2-м введени-

ями наркотика" (например, можно говорить о толерантности как об отношении чувствительности при 1-м введении к чувствительности при 2-м введении - мы называем эту величину "скоростью выработки толерантности").

Термин "физическая зависимость" используется нами в значении, близком к общепринятому, - как синоним выражения "тяжесть абстинентного синдрома". Физическую зависимость исследуют, как правило, у предварительно наркотизированных животных. Обычно физическую зависимость оценивают по поведению животного (в "открытом поле" или в специальной камере) после введения антагониста опиатных рецепторов налоксона (обычно через несколько минут после инъекции) (Koob et al., 1992). Мы же предпочитаем оценивать физическую зависимость животного по потере веса после введения налоксона (в течение 12, 24 и 48 часов после инъекции). Данный показатель имеет значительно меньшую дисперсию при прочих равных условиях и удобен в применении при наличии хороших весов (при работе с крысами необходима точность до 1 г включительно). Кроме того, мы используем такой показатель, как "потеря веса в период морфинизации". Обычно, но не всегда, уменьшенная потеря веса в период морфинизации скоррелирована с увеличенной потерей веса после введения налоксона. Поэтому потеря веса в период морфинизации тоже может, в каком-то смысле, сигнализировать о физической зависимости. При этом надо только учитывать, что молодые (возраст 1.5-2.5 мес.) животные в период морфинизации увеличивают свой вес, а более взрослые (старше 3 мес.) - теряют его, но в любом случае мы оперируем с показателем "потеря веса" (в случае молодых животных данный показатель будет иметь отрицательные значения - животные будут прибавлять в весе в период морфинизации).

Результаты тестирования родителей-самцов

Для того, чтобы убедиться, что у родителей-самцов имелся выраженный синдром зависимости, они были исследованы в тестах на болевую чувствительность с введением стандартной дозы морфина и в тесте на потерю веса после введения налоксона.

Результаты тестирования родителей-самцов представлены на рис.1. Можно видеть, что сразу же по окончании периода морфинизации и, соответственно, окончания периода 1-го спаривания с самками (см. рис.1А, 1В, 1Д), родители-самцы имели достоверно сниженные относительно контрольной группы фоновые пороги болевой чувствительности в тестах отдергивания хвоста (рис.1А) и горячая пластинка (рис.1В). Введение морфина

10 мг/кг выявило сниженную чувствительность к его анальгетическому действию у животных опытной группы. Сниженная чувствительность была хорошо выражена в тесте отдергивания хвоста (рис.1А) и не наблюдалась в тесте горячая пластинка (рис.1В). Отсутствие эффекта в тесте горячая пластинка в данном случае может быть объяснено методическими причинами: фоновые пороги болевой чувствительности в контрольной группе находились в окрестности 30 сек - в окрестности предельного срока тестирования животного. Поэтому введение морфина не могло привести к увеличению этого параметра. В связи с результатом этого тестирования температура на горячей пластине в дальнейшем была увеличена с 56^0С до 58^0С. После введения налоксона потеря веса в опытной группе на сроках 24 и 48 часов с большой достоверностью превосходила соответствующую потерю в контрольной группе (рис.1Д). Описанная группа фактов свидетельствует о том, что родители-самцы после окончания морфинизации имели четко выраженную толерантность (сниженную чувствительность) к морфину и четко выраженный абстинентный синдром после отмены введения анальгетика.

Таким образом, родители-самцы непосредственно после окончания периода хронической морфинизации имели выраженный синдром зависимости со всеми его проявлениями.

Результаты тестирования родителей-самцов через 8 месяцев после окончания хронической морфинизации.

Забегая значительно вперед по протоколу отметим, что для того, чтобы убедиться в длительности сохранения последствий хронической морфинизации, родители-самцы были протестированы повторно через 8 месяцев. Результаты этого теста представлены на рис.1Б, 1Г, 1Е, 16 и 19. Это тестирование было осуществлено после их 3-го спаривания с самками, что и означает надпись "Р-3" на рис.1.

Чувствительность к анальгетическому действию морфина

Фоновые пороги болевой чувствительности в тестах отдергивания хвоста (рис.1Б) и горячая пластинка (рис.1Г) у опытной и контрольной групп не отличались. Однако чувствительность к анальгетическому действию морфина при его 1-м введении была гораздо ниже в опытной группе как в тесте отдергивания хвоста (рис.1Б), так и в тесте горячая пластинка (рис.1Г).

Скорость выработки толерантности

Скорость изменения фоновых порогов болевой чувствительности между 1-м и 2-м введениями морфина у ранее хронически морфинизированных сам-

цов и контрольных была одинаковой как в тесте отдергивания хвоста (рис.19А), так и в тесте горячая пластинка (рис.19,В). Однако скорость выработки толерантности к анальгетическому действию морфина была существенно ниже у ранее хронически морфинизированных самцов, что достоверно наблюдалось в тесте отдергивания хвоста ($P < 0.041$) (рис.19А) и в виде аналогичной по знаку тенденции в тесте горячая пластинка ($P < 0.11$) (рис.19В). Сниженная у ранее морфинизированных самцов чувствительность к анальгетическому действию 1-й инъекции морфина и уменьшенная скорость формирования толерантности в совокупности привели к тому, что при 2-м введении морфина различия между опытной группой и контрольной в отношении анальгетического действия исчезли (рис.19Б,Г) /см. правые столбики и нижние достоверности/.

Интересно отметить, что скорость выработки толерантности у ранее хронически морфинизированных самцов имела даже отрицательный знак: анальгетический эффект при 2-м введении морфина был больше, чем при 1-м (доза в обоих случаях была одинаковой - 10 мг/кг). Данный результат в столь явном виде не наблюдался в случае тестирования других животных в наших экспериментах.

Формирование физической зависимости

После повторной морфинизации и введения налоксона 2 мг/кг абстинентный синдром был выражен у опытной и контрольной групп одинаково (рис.1Е), что говорит об отсутствии четко выраженной физической зависимости через 8 месяцев после окончания хронической морфинизации. Однако имели место определенные тенденции, заслуживающие внимания: в период 5.5-суточной морфинизации ранее морфинизированные самцы потеряли меньше веса, чем контрольные ($P < 0.085$) и, более того, если рассматривать потерю веса в период морфинизации совместно с потерей веса в течение 48 часов после введения налоксона (Рис.16В), то оказывается, что ранее хронически морфинизированные самцы в течение всех этих процедур потеряли достоверно меньше веса, чем контрольные ($P < 0.015$). При этом различия в исходном весе отсутствовали вообще (данные не представлены). После введения 60 мг/кг морфина, состоявшегося через 48 часов после введения налоксона, животные опытной и контрольной групп показали практически одинаковую двигательную активность (рис.16А,Б).

Описанные факты свидетельствуют о том, что родители-самцы даже после 8 месяцев отмены введения морфина сохранили сниженную чувствительность к анальгетическому действию морфина, имели уменьшенную ско-

рость выработки толерантности и показали уменьшенную потерю веса в период 5.5-дневной морфинизации, объединенный с последующей 48-часовой отменой, но потеряли нечто, обуславливающее более тяжелый абстинентный синдром. По общепринятому соглашению абстинентный синдром является показателем физической зависимости. Поэтому, основываясь на полученных данных, можно сказать: несмотря на то, что толерантность к морфину вырабатывается гораздо быстрее физической зависимости, после отмены введения морфина физическая зависимость исчезает гораздо быстрее толерантности (по крайней мере в условиях нашего эксперимента - при введении налоксона 5 мг/кг после окончания периода хронической морфинизации /через 6 часов после последней дозы морфина/).

Результаты тестирования потомства F_1-1

Результаты тестирования потомства F_1 1-го спаривания приведены на рис.2 и рис.3, рис.12, рис.20 и рис.21.

Чувствительность к анальгетическому действию морфина

Самцы из этого потомства показали увеличенные фоновые пороги болевой чувствительности в тесте горячая пластинка (рис.2В) и значительно повышенную чувствительность к анальгетическому эффекту морфина в тесте отдергивания хвоста при первом его введении (рис.2А). Самки из этого же потомства по соответствующим показателям имели сонаправленные недостоверные тенденции (рис.2Б,2Г). Наличие в поколении F_1 эффектов у самцов и отсутствие эффектов у самок в случае морфинизации родителей-самцов в принципе известно (Cicero et al, 1995). Однако особо интересно, что при повторном введении морфина самцам поколения F_1 повышенная чувствительность к морфину оказалась значительно нивелированной и опытная группа не отличалась от контрольной (рис.3А). При этом, одновременно с выработкой такой четко выраженной острой толерантности к морфину, увеличенные фоновые пороги болевой чувствительности в тесте горячая пластинка у этих же животных сохранились достоверными и во втором тесте (рис.3Б).

Обращает на себя внимание факт, что при первом введении морфина повышенная чувствительность к его анальгетическому действию была зарегистрирована у самцов поколения F_1 в тесте отдергивания хвоста, но не в тесте горячая пластинка. Если данный факт сопоставить с известной информацией о том, что у мышей, нокаутных по опиатным μ-рецепторам, регистрируется сниженный анальгетический эффект морфина в тесте отдергивания хвоста (tail flick) и нормальный анальгетический эффект в тес-

те горячая пластинка, то нетрудно предположить, что в обсуждаемый повышенный анальгетический эффект морфина у самцов поколения F_1 каким-то образом вовлечены опиатные μ-рецепторы. Вышеупомянутые данные о мышах, нокаутных по μ-рецепторам, были представлены в устном докладе Rafael Maldonado (Paris, France) "Involvement of different receptors and transcription factors in opiate addiction" на сателлитном симпозиуме № IX "Drugs and Abuse", 1998 Forum of European Neuroscience, Berlin, June 27 - July 1, 1998.

Скорость выработки толерантности

Скорость изменения фоновых порогов болевой чувствительности между 1-м и 2-м введениями морфина у опытной и контрольной групп была одинаковой как в тесте отдергивания хвоста (рис.19A), так и в тесте горячая пластинка (рис.19,B).

У потомков хронически морфинизированных самцов наблюдалась повышенная скорость выработки толерантности, проявляющаяся в тесте отдергивания хвоста (рис.20A,21A), но не в тесте горячая пластинка (рис.20B,21), причем данное изменение было выражено у самцов даже несколько меньше, чем у самок ($P < 0.19$ и $P < 0.040$ соответственно, рис.20A,21A). С методической точки зрения заслуживает внимания факт, что при анализе скорости выработки толерантности без нормировок на фоновые пороги болевой чувствительности значения достоверностей получаются существенно выше ($P < 0.15$ и $P < 0.0054$ в рассмотренном выше случае). Данный факт является очевидным следствием исключения из анализируемых величин вклада случайных ошибок измерения фоновых порогов в 1-м и 2-м тестированиях. Таким образом, скорость формирования толерантности лучше оценивать без учета фоновых порогов.

Повышенная скорость выработки толерантности к анальгетическому действию морфина у самок свидетельствует о том, что изменения наследственности присущи не только потомкам-самца, но и потомкам-самкам, что может порождать предположение о том, что изменения генотипа у самцов и самок могут быть одинаковыми, в то время как различные изменения их фенотипов могут быть обусловлены обычным половым диморфизмом - генетическое изменение может проявляться как признак, "зависимый от пола". Данное предположение в наших последующих экспериментах получило дополнительные основания.

Наличие полового диморфизма у крыс в отношении чувствительности к анальгетическому действию морфина в настоящее время известно и было сравнительно недавно установлено Cicero et al.: крысы-самцы обладают

большей чувствительностью к анальгетическому действию морфина, чем самки, что было показано в 3-х различных тестах: горячая пластинка, отдергивания хвоста и в тесте с внутрибрюшинным введением уксусной кислоты /Abdominal-constriction test/ (Cicero et al., 1996).

Формирование физической зависимости

При тестировании физической зависимости после предварительной 5.5-дневной морфинизации и введения налоксона самцы F_1 1-го спаривания показали значительно более глубокий абстинентный синдром как в тесте потери веса ($P < 0.00066$, рис.2Д), так и в тесте увеличения двигательной активности ($P < 0.0022$, рис.3А). Кроме того, потеря веса в период 5.5-дневной морфинизации у потомков хронически морфинизированных самцов была несколько снижена (недостоверно, $P < 0.099$).

Факт значительно увеличенной физической зависимости ($P < 0.00066$) кажется особенно интересным при сравнении с результатом анальгетического действия **второй** дозы морфина: уже во время второго введения морфина его анальгетический эффект у животных опытной группы превосходит таковой у контроля только на уровне $P < 0.083$, т.е. недостоверно. Два представленных факта, рассмотренные совместно, не позволяют говорить о повышенном анальгетическом эффекте морфина как о единственной причине выработки повышенной зависимости.

Результаты тестирования самцов F_1-2

Результаты тестирования самцов F_1 2-го спаривания представлены на рис.4А,В,Д, рис.14 и рис.22. Животные продемонстрировали полное совпадение между опытной и контрольной группами по всем тестам, включая темпы выработки толерантности (рис.22), за исключением тестирования двигательной активности после введения 60 мг/кг морфина (рис.14).

Тестирование двигательной активности показало, что в течение 3-х часов после введения морфина имело место небольшое увеличение двигательной активности у животных опытной группы относительно контрольной, однако на более поздних сроках какие-либо отличия в двигательной активности отсутствовали.

Разница в результатах между самцами F_1 1-го спаривания и самцами F_1 2-го спаривания может быть обусловлена двумя причинами: 1) самцы 1-го спаривания тестировались в возрасте 2 месяца при весе 200-300 г, а самцы 2-го спаривания - в возрасте 4 месяца при весе 400-600 г, поэтому отсутствие эффектов у самцов 2-го спаривания могло быть вызвано процессами, сопряженными с развитием и ростом животных; 2) 1-е спари-

вание происходило на последних 5 сутках периода хронической морфинизации родителей-самцов, а 2-е спаривание - через 3 месяца после окончания хронической морфинизации, поэтому отсутствие эффектов могло быть вызвано процессами, происходившими у родителей-самцов в течение 3-х месячного периода отмены введения морфина. Для обеспечения возможности выбора между двумя вышеупомянутыми вариантами было произведено 3-е спаривание родителей через 7 месяцев после окончания морфинизации родителей-самцов; полученное от этого спаривания потомство тестировалось в 2-х месячном возрасте при весе 200-300 г.

Кроме того, обратил на себя внимание факт различия в двигательной активности между животными контрольных групп F_1 1-го спаривания и F_1 2-го спаривания: у контрольных животных 1-го спаривания введение морфина практически не приводило к увеличению двигательной активности, однако у контрольных животных 2-го спаривания при том же протоколе имело место четко выраженное увеличение двигательной активности на интервале 3-7 часа после введения. Данный факт может иметь теоретически 3 различных объяснения (причины): 1) различался возраст тестируемых животных; 2) различался возраст родителей-самцов в момент спаривания; 3) родители-самцы, считающиеся контрольными в момент второго спаривания, все-таки получили за 3 месяца до этого события две дозы морфина по 10 мг/кг каждая с интервалом в 24 часа в рамках тестирования чувствительности к морфину при его 1-м и 2-м введениях в тестах отдергивания хвоста и горячая пластинка, результаты чего приведены на рис.1А,В.

Ответ на этот вопрос был получен только в результате проведения Эксперимента №2. Забегая несколько вперед отметим, что ответ оказался крайне неожиданным. В рамках же Эксперимента №1, при тестирования F_1 3-го спаривания (рис.15) , было установлено, что возраст тестирования контрольных животных не может являться основной причиной различий между F_1 1-го спаривания и F_1 2-го спаривания.

Результаты тестирования самцов F_1-3

Результаты тестирования самцов F_1 3-го спаривания представлены на рис.4Б,Г,Е, рис.15 и рис.23.

Чувствительность к анальгетическому действию морфина

Фоновые пороги болевой чувствительности в тестах отдергивания хвоста и горячая пластинка между группами не отличались. Чувствительность к морфину у опытной группы в тесте отдергивания хвоста была несколько повышена относительно контроля, но это отличие не было досто-

верным ($P < 0.42$). Однако чувствительность к морфину в тесте горячая пластинка у опытной группы оказалась достоверно повышенной ($P < 0.038$). Эти данные несколько напоминают результаты, полученные при тестировании самцов F_1 1-го спаривания (см. рис.2А, 2В). Однако между этими результатами имеются и существенные различия: при 1-м спаривании повышенная чувствительность к морфину была сильно выражена в тесте отдергивания хвоста, а в тесте горячая пластинка отсутствовала; при 3-м спаривании повышенная чувствительность к морфину имела место как раз в тесте горячая пластинка, а в тесте отдергивания хвоста практически отсутствовала.

Скорость выработки толерантности

Скорость изменения фоновых порогов болевой чувствительности между 1-м и 2-м введениями морфина у опытных и контрольных самцов была одинаковой в тесте горячая пластинка (рис.23В), но различалась в тесте отдергивания хвоста. Напоминаем, что в потомстве F_1-3 тестировались только самцы. В тесте отдергивания хвоста (рис.19А) у потомков-самцов, полученных от хронически морфинизированных самцов и интактных самок, скорость изменения (уменьшения) фонового порога болевой чувствительности оказалась существенно повышенной ($P < 0.027$), и, более того, при 2-м тестировании различия в фоновых порогах между опытной и контрольной группами приобрели формальную достоверность ($P < 0.0081$, рис.23Б). Изменение фонового порога болевой чувствительности с течением времени у одних и тех же животных является весьма необычным, особенно для теста отдергивания хвоста, поскольку данный показатель как правило очень стабилен.

Скорость формирования толерантности к анальгетическому действию морфина у потомков хронически морфинизированных самцов была существенно увеличена, причем это проявлялось только в тесте горячая пластинка ($P < 0.027$, рис.23В), но не в тесте отдергивания хвоста ($P < 0.50$, недостоверно, рис.23А). На этот результат стоит обратить внимание, поскольку он будет повторен в Эксперименте №2 при тестировании потомства F_1-1 (2 эксп.).

Формирование физической зависимости

В тесте на потерю веса (после 5.5-дневной морфинизации и введения налоксона) самцы F_1 3-го спаривания показали небольшое, но формально достоверное уменьшение потери веса относительно контроля, что свидетельствует об их меньшей физической зависимости. Последний результат прямо противоположен тому, который был показан самцами F_1 1-го спари-

вания (сравните рис.2Д и рис.4Е). Однако потеря веса в период 5.5-дневной морфинизации в случае F_1-1 и F_1-3 совпала: в обоих случаях потомки хронически морфинизированных самцов потеряли чуть-чуть меньше веса в период морфинизации ($P < 0.099$ и $P < 0.12$ соответственно).

Тестирование двигательной активности на фоне введения 60 мг/кг морфина показало отсутствие различий между опытной и контрольной группами. Однако примечательно, что контрольная группа F_1-3 по паттерну двигательной активности совпадает с контрольной группой F_1-2. Данный факт позволяет сделать заключение о том, что различия в возрасте тестируемых животных контрольной группы не могут быть использованы для объяснений различий между контролем F_1-1 и контролем F_1-2, поскольку возраст контроля F_1-3 совпадал с возрастом контроля F_1-1, однако паттерн двигательной активности контроля F_1-3 совпадал с соответствующем паттерном F_1-2, а не F_1-1.

В целом, полученные данные позволяют сделать заключение о том, что наблюдаемые явления у опытных групп зависят по крайней мере от двух факторов: 1) от интервала времени между окончанием морфинизации родителей-самцов и спариванием с самками; 2) от возраста потомков при тестировании.

Результаты тестирования потомства F_2

Результаты тестирования потомства F_2 представлены на рис.5, рис.13, рис.24,25 и рис.34-57.

Теоретически в потомстве F_2, полученном от скрещивания самцов и самок потомства F_1 друг с другом, являющихся потомками обычной самки и отличающегося самца Р, возможно расщепление по всем локусам, различающимся у данной самки и самца.

Но прежде всего в любом случае данные должны быть проанализированы без учета возможного расщепления - результаты представлены на рис.5 и рис.24,25.

Наличие расщепления показано на рис.13 и рис.34-37. Обсуждается расщепление по двум локусам. По одному из них расщеплекие является практически доказанным, по второму - только возможным (относительно второго случая можно сказать, что расщепление "не исключено").

Данные по потомкам-самцам с учетом расщепления приведены на рис.38,39, рис.41-43, рис.46-47,49,52 и рис.55-57, а по потомка-самкам - на рис.41-42 и рис.45,48,51,54. Опытная группа животных была разделена на предполагаемых гомозигот, гетерозигот и дикий тип. Анализ про-

водили в предположении о независимом расщеплении по двум локусам (такое решение может быть понято только с учетом данных, приведенных на рис.34).

Разделение животных опытной группы на гомозигот, гетерозигот и дикий тип с последующим анализом результатов является адекватным только в том случае, если такому же разделению, т.е. разделению по тем же критериям, будут подвергнуты животные контрольной группы (в последнем случае разделение на гомозигот, гетерозигот и дикий тип будет, разумеется, только условным). Если в независимых тестах результаты тестирования подгрупп, образованных из опытной популяции животных, будут существенно отличаться от результатов аналогичных подгрупп, образованных из контрольной популяции (т.е. от псевдо-гомозигот, псевдо-гетерозигот и псевдо-дикого типа), то разделение на гетерозигот, гомозигот и дикий тип внутри опытной группы обусловлено именно приобретенными особенностями родителей-самцов поколения P, а не просто имеющейся гетерогенностью исходной популяции, откуда перед началом эксперимента были взяты животные для образования опытной и контрольной групп. Результаты разделения животных-самцов контрольной группы на псевдо-подгруппы представлены на рис.40,42,44,47,50,53, на рис.42 также имеются некоторые данные по самкам.

Результаты тестирования без учета расщепления F_2

Чувствительность к анальгетическому действию морфина

Фоновые пороги болевой чувствительности были достоверно увеличены у опытных самцов и самок как в тесте отдергивания хвоста ($P < 0.00013$ и $P < 0.0042$, рис.5А,Б), так и в тесте горячая пластинка ($P < 0.039$ и $P < 0.00052$, рис.5В,Г). Чувствительность к анальгетическому действию морфина у самцов и самок в тесте отдергивания хвоста была достоверно повышена ($P < 0.022$ и $P < 0.012$, рис.5А,5Б). Но в тесте горячая пластинка чувствительность к морфину у самцов не была изменена ($P < 0.24$, рис.5В), однако у самок чувствительность к анальгетическому действию морфина в этом же тесте горячая пластинка была повышена очень значительно ($P < 5*10^{-6}$, рис.5Г).

Скорость выработки толерантности

Скорость изменения (уменьшения) фоновых порогов болевой чувствительности была достоверно изменена (увеличена) только у потомков-самцов и только в тесте отдергивания хвоста ($P < 0.013$, рис.24А). В этом отношении потомки-самцы поколения F_2 несколько напоминают потом-

ков-самцов поколения F_1-3 (и в том, и в другом случае скорость снижения фоновых порогов между 1-м и 2-м тестированиями была увеличена у опытных групп). Однако если у F_1-3 при первом тестировании различия в фоновых порогах между опытной и контрольной группой отсутствовали ($P < 0.40$), а при 2-м тестировании появились ($P < 0.0081$), то у F_2 при 1-м тестировании наблюдались большие различия в фоновых порогах между опытной и контрольной группами ($P < 0.00013$), а при 2-м тестировании эти различия исчезли исчезли ($P < 0.40$). У самок в поколении F_2 в обоих анальгетических тестах, а у самцов F_2 в тесте горячая пластинка, различия между опытной и контрольной группами в скорости изменения фоновых порогов болевой чувствительности отсутствовали.

Скорость формирования толерантности к анальгетическому действию морфина в поколении F_2 была сильно увеличена, что имело место в тесте отдергивания хвоста, но не горячая пластинка, и наблюдалось как у самцов ($P < 0.00083$, рис.24А), так и у самок ($P < 0.00014$, рис.25А). При 2-м тестировании анальгетического эффекта морфина достоверности сохранились только в тесте отдергивания хвоста для ненормированных на фоновый порог величин: чувствительность к морфину осталась чуть-чуть повышенной у самцов ($P < 0.058$, рис.24Г) и у самок ($P < 0.020$). Заметим, что 2-е тестирование анальгетического эффекта было осуществлено только среди половины самок, принимавших участие в 1-м тестировании, поэтому различия в отдельных достоверностях между 1-м днем на рис.5Б,Г, и 1-м днем на рис.25 обусловлены не путаницей, а просто уменьшенным в 2 раза количеством животных: на рис.25 приведены только те самки, которые тестировались повторно.

Полученные данные позволяют отметить одну общую закономерность: в экспериментах с потомством морфинизированных самцов лучшие достоверности получаются при работе с ненормированным (на фоновый порог) анальгетическим эффектом. Так получается, поскольку у потомков-самцов увеличены, как правило, и фоновый порог болевой чувствительности, и анальгетический эффект морфина. Изменения являются однонаправленными. Поэтому при рассмотрении ненормированного анальгетического эффекта достоверности получаются очень хорошими, о чем можно судить не только на основе нашей работы, но и на основе исследования (Eriksson et al., 1989).

Формирование физической зависимости

В тесте на потерю веса после предварительной 5.5-дневной морфинизации и введения налоксона отличия у самцов между опытной и контроль-

ной группами отсутствовали ($P < 0.47$, рис.5Д). Однако в период этой 5.5-дневной морфинизации потомки хронически морфинизированных самцов потеряли меньше веса, чем потомки интактных животных, хотя формальная достоверность и не была достигнута ($P < 0.068$, рис.5Д).

Демонстрация расщепления

Информация, достаточная для констатации расщепления, представлена на рис.13 и рис.34-37. Наиболее ярко расщепление выражено в тесте отдергивания хвоста (рис.13А,В и рис.34А,36А).

При 1-м введении морфина было установлено, что 1/4 часть всей популяции опытных самцов и 1/4 часть всей популяции опытных самок имеет повышенную чувствительность к анальгетическому действию морфина (см. рис.13А,В и рис.34А,36А).

При 2-м введении морфина было установлено, что 1/8 часть всей популяции опытных самцов и в гораздо меньшей степени (т.е. фактически под вопросом) 1/8 часть всей популяции опытных самок имеет повышенную чувствительность к анальгетическому действию морфина (см. рис.34Б,36Б).

Кроме того, было установлено, что половина животных из упомянутой 1/8 части, показавшей повышенную чувствительность при 2-м введении, показала повышенную чувствительность к анальгетическому действию морфина и при его 1-м введении (рис.34В,36В). Иными словами, 1/16 часть всей популяции опытных животных показала повышенную чувствительность к морфину при его 1-м и 2-м введениях. Данный результат был очень хорошо выражен в случае самцов (рис.34В) и в значительно меньшей степени в случае самок (рис.36В).

В тесте горячая пластинка наблюдались подобные, но менее ярко выраженные закономерности (рис.35,37).

Полученные данные подталкивают к гипотезе о том, что в обсуждаемый процесс вовлечены по крайней мере 2 независимых модифицированных локуса. По крайней мере, ниже будет показано, что двухлокусная модель не противоречит полученным данным.

Рассмотрим классическую ситуацию с двумя независимыми локусами R и Y. Обычно заглавными буквами обознают доминантные аллели, а строчными - рецессивные (Айала и Кайгер, 1987, т.1, с.55). Мы же заглавными буквами будем обозначать модифицированные аллели, а строчными - аллели дикого типа. Доминантность и рецессивность будем обсуждать отдельно, поскольку очевидно, что здесь ситуация не является тривиальной (имеют место гены-модификаторы и/или эпистатические гены). В наших обозначе-

ниях гаметы самца поколения P после воздействия по предположению будут иметь генотип RY, а гаметы интактной самки - ry. Генотип их непосредственного потомка F_1 в таком случае всегда будет RrYy. В поколении F_2 будут встречаться следующие классические комбинации.

Спермий F_1

Яйцеклетка F_1	RY	Ry	rY	ry
RY	RRYY	RRYy	RrYY	RrYy
Ry	RRYy	RRyy	RrYy	Rryy
rY	RrYY	RrYy	rrYY	rrYy
ry	RrYy	Rryy	rrYy	rryy

Поколение F_2

Животные, имеющие аллель R в гомозиготном состоянии RR, независимо от наличия или отсутствия аллеля Y в гомозиготном или гетерозиготном состоянии, при 1-м введении морфина имеют повышенную чувствительность к его анальгетическому действию. Таким свойством обладает 1/4 часть популяции, представленная на нашем рисунке левой верхней четвертью, а именно животными с генотипами RRYY, RRYy, RRYy, RRyy.

Животные, имеющие два модифицированных локуса в гомозиготном состоянии, т.е. обладающие генотипом RRYY, имеют повышенную чувствительность к морфину как при его 1-м, так и при 2-м введении. Такие животные составляют 1/16 часть от всей популяции и изображены в самом левом самом верхнем квадратике на нашем рисунке.

Животные, обладающие генотипом rrYY, имеют нормальную чувствительность к морфину при его 1-м введении, но повышенную чувствительность к его анальгетическому эффекту при 2-м введении. Такие животные составляют 1/16 часть от всей популяции.

Получается, что только животные, обладающие генотипами RRYY и rrYY, демонстрируют повышенную чувствительность к анальгетическому действию морфина при его 2-м введении. Такие животные составляют в сумме 1/8 часть от всей популяции. Их генотипы обладают двумя общими свойствами, которые, видимо, и определяют их странные фенотипы при 2-м введении морфина: 1) генотипы содержат аллель Y в гомозиготном состоя-

нии YY; 2) генотипы содержат либо аллель R в гомозиготном состоянии RR, либо аллель r в гомозиготном состоянии rr. Такая ситуация полностью исключает возможность вторичной адаптации путем изменения (смещения) степени доминирования. В случае любого другого генотипа, также содержащего аллель Y в гомозиготном состоянии YY, возможно смещение степени доминирования между R и r в течение раннего онтогенеза или же в период после введения 1-й дозы морфина (в течение 24 часов между 1-й и 2-й инъекциями). В данном случае изменение степени доминирования представляется нам как эпигенетический процесс, связанный с посадкой на регуляторные участки гена некоторых транскрипционных факторов. Последствия протекания такого процесса не оказывают влияния на наследственность, но влияют на фенотип данной конкретной особи. Не исключено, что возможность изменения степени доминирования в рамках пары гомологичных аллелей Rr является тем звеном пластичности в функциональной системе, которое позволяет нивелировать (компенсировать) все фенотипические проявления аллеля Y в гомозиготном состоянии YY.

Если мы примем справедливость вышеприведенных рассуждений, то необходимо будет также признать, что аллель Y возник из аллеля y вследствие воздействия на родителя-самца в поколении P. Альтернативная гипотеза заключается в том, что аллель Y является просто блуждающим по популяции аллелем. Но эта гипотеза неверна, поскольку при её справедливости в контрольной группе должны были бы встречаться животные с генотипом rrYY, сопряженным с соответствующим фенотипом - повышенной чувствительностью к анальгетическому действию морфина при его 2-м, но не при 1-м, введении. Животные с таким фенотипом в контрольной популяции отсутствуют (см. рис.34В,36В), хотя при справедливости гипотезы о блуждающем аллеле они должны были бы составлять 1/4 часть популяции (именно 1/4 часть, потому что в контрольной группе модифицированный аллель R отсутствует, а частота встречаемости аллеля Y в опытной и контрольной популяциях предполагается одинаковой /данная ситуация соответствует нижней правой четверти нашего рисунка/). Поэтому остается признать, что вследствие морфинизации каждого родителя-самца произошло изменение по крайней мере двух локусов, которые мы условно обозначили как R и Y.

Однако если сам факт существования двух локусов во 2-м поколении кажется относительно ясным, то этого никак нельзя сказать по поводу времени модификации 2-го локуса. Если допустить, что 1-й локус, условно обозначенный нами как R, был модифицирован в период морфинизации

родителя-самца (что вполне вероятно), то 2-й локус "Y" мог бы быть модифицирован по крайней мере в течение 3-х различных периодов: 1) одновременно с модификацией локуса R в период морфинизации родителя-самца; 2) в период налоксоновой отмены, который имел место же сразу после окончания хронической морфинизации родителя-самца; 3) в период онтогенеза потомков 1-го поколения (F_1). Полученные экспериментальные данные не позволяют нам остановиться на каком-либо из вариантов (совершить выбор между этими тремя альтернативами), и потому нам только остается прибегнуть к чисто теоретическим рассуждениям.

Одновременная модификация двух локусов в период морфинизации родителя-самца кажется нам маловероятной, потому что тогда пришлось бы признать, что одновременно два различных гена ограничивают способность к адаптации приблизительно в равной мере. Такой вариант в принципе не исключен, однако вероятность того, что два гена одновременно окажутся "крайними" в течение одного процесса, кажется нам довольно низкой. В настоящее время мы стоим на позициях, что в течение эволюционного эпизода наследуется, как правило, только один из компонентов благоприобретенного признака (наиболее трудноприобретаемый).

Модификация 2-го локуса в период налоксоновой отмены кажется нам довольно вероятным событием. В нашем случае морфинизация длилась порядка 40 суток (последний месяц - 60 мг/кг утром и вечером), а доза налоксона составляла 5 мг/кг (это большая доза, хватило бы и 2 мг/кг). Это сильный протокол морфинизации и очень жесткая отмена. Интересующее нас спаривание для получения 1-го поколения (F_1) было осуществлено через 3 месяца после этой отмены. В принципе, в период налоксоновой отмены, модификация 2-го локуса вполне возможна, поскольку уровень стресса при налоксоновой отмене, по-видимому, достаточен для инициации подобного процесса. Однако с ещё большей вероятностью дополнительная модификация будет происходить в рамках того гена, который уже был модифицирован при хронической морфинизации, и нет сколько-нибудь веских оснований считать, что эта дополнительная модификация будет касаться какого-то другого гена, расположенного в другом локусе. Дополнительная модификация гена, измененного в период хронической морфинизации, не приведет к его полному возвращению к дикому типу, но позволит снизить основные факторы расплаты в течение налоксоновой отмены. Такой процесс безусловно может существовать в природе, но он не объясняет появления 2-го локуса во 2-м поколении (F_2).

Модификация 2-го локуса кажется нам наиболее вероятной в течение

онтогенеза потомков 1-го поколения (F_1). Потомки 1-го поколения (F_1) были спарены друг с другом для получения потомства 2-го поколения (F_2) в возрасте 3 месяца. Это большой срок. Однако модификация 2-го локуса приходится скорее всего на период раннего онтогенеза. Именно в какой-то из периодов раннего онтогенеза возможно рассогласование, вызванное измененной экспрессией модифицированного гена, которое потребует модификации экспрессии (регуляторного участка) второго гена, расположенного в другом локусе. Кроме того, не исключено, что у потомков-самцов и потомков-самок 1-го поколения (F_1) 2-й модифицированный локус окажется различным (будет наблюдаться половой диморфизм в отношении модификации 2-го локуса). Однако для того чтобы эта идея о возникновении 2-го модифицированного локуса в течение онтогенеза F_1 смогла объяснить выщепление 1/16 в F_2, необходимо, чтобы было справедливо следующее очень важное предположение: в процессе раннего онтогенеза F_1 модификации подвергается только один из двух гомологичных аллелей, расположенных в стволовых половых клетках развивающегося организма самца или самки. Если у самца и у самки в F_1 измененные локусы будут различны, то это не повлияет на расщепление в F_2, однако в обоих случаях должен быть изменен только один из двух гомологичных аллелей.

Аналогичный вопрос актуален применительно к поколению родителей, особенно когда период воздействия превосходит период развития сперматозоидов и интервал времени между окончанием воздействия и спариванием также превосходит длительность развития сперматозоидов: "Каковы основания считать, что одинаковой модификации подвергаются оба гомологичных аллеля? Быть может, модифицирован только один из них?"

Существует ещё более сильная версия подобного вопроса. Известно, что в течение сперматогенеза, подразделяемого обычно на стадию сперматогониев (9 сут.), стадию сперматоцитов (18-19 сут.) и стадию сперматид (20-21 сут.) будущие гаметы большую часть времени объединены в группы (в синцитий) посредством цитоплазматических мостиков. Синцитиальные связи между сперматогенными клетками существуют во всем царстве животных. Их обнаруживали между сперматогониями, сперматоцитами и сперматидами (Рузен-Ранге, 1980). Стволовые половые клетки в синцитий не объединены. Общий период развития сперматозоидов составляет 42 сут. для крыс (Friedler, 1996) и 34.5 сут. для мышей. Окончательно сформированные сперматозоиды могут находиться в половых путях самца ещё 10-14 дней (Friedler, 1985). На стадии гониев в течение 4 митотических делений сначала соединены посредством цитоплазматических мостиков 2

диплоидные клетки, потом 4, затем 8, затем 16 (в действительности параллельно протекает процесс дегенерации сперматогониев, поэтому у крысы четыре сперматогониальных деления дают в среднем только 5 "промежуточных" сперматогониев вместо 16 ожидаемых; все данные представлены для крысы; у крысы имеется 6 сперматогониальных поколений, включая поколение стволовых клеток). Далее, на стадии сперматоцитов, имеет место мейоз, в результате которого каждая диплоидная клетка порождает 4 гаплоидные сперматиды, и все эти клетки остаются объединенными в синцитий (Рузен-Ранге, 1980; Данилова, 1978; Райцина, 1985). Вопрос заключается в следующем: "Каковы основания считать, что одинаковой модификации подвергаются все клетки, объединенные в один синцитий? Быть может, модифицирована лишь одна из них?"

С другой стороны, синцитий может быть использован организмом как для изменения лишь в одной клетке из нескольких, так и для распространения удачного или редкого изменения на множество клеток. В свете последней возможности транспорт чего-либо из одного сперматогония в другой через цитоплазматический мостик кажется более вероятным процессом, чем гипотеза Стила о переносе иммунологической толерантности ретровирусами из лимфоцитов в половые клетки (Steele, 1980).

Эти вопросы на сегодня не имеют ответа. Различные спекуляции о возможной роли зачаткового отбора также не проясняют ситуации. Однако экспериментально можно проверить относительно простую гипотезу о том, что от контроля отличается только половина потомства F_1, и что эти отличия не связаны с принадлежностью к тому или иному помёту.

Эта простая гипотеза рассчитана на тот случай, если при воздействии на родителя-самца измененным оказывается только один из двух гомологичных аллелей. Такая ситуация приведет к тому, что в 1-м поколении 1/2 часть животных будет гетерозиготна по модифицированному локусу, а 1/2 часть будет иметь генотип дикого типа. Во 2-м поколении 1/16 часть будет гомозиготна по модифицированному локусу, 6/16 будут гетерозиготны и 9/16 будут генетически нормальны. В этом случае придется допустить, что во 2-м поколении гетерозиготы имеют отличающийся от нормального фенотип и их некоторая часть погибла в период раннего онтогенеза (поскольку сумма из гомозигот и гетерозигот, составляющая 7/16, все-таки значительно превосходит число экспериментально наблюденных животных с необычным фенотипом, составляющее примерно 4/16, максимум 5/16).

Данные предположения основываются на совокупности довольно произ-

вольных допущений. Опустим предположение об отсутствии сцепления между локусами r и y, поскольку данная идея ничему не противоречит и описывает высоковероятную ситуацию. Среди оставшихся следует выделить предположение о том, обсуждаемые аллели нормально менделируют, т.е. а) аллели классическим способом распределяются среди гамет и б) гаметы с любым генотипом имеют равную вероятность слияния и образования потомка. В настоящее время известно, что для многих экспериментальных ситуаций это предположение несправедливо. Второе допущение заключается в том, что модифицированные аллели R и Y являются в F_2 полностью рецессивными и, будучи в гомозиготном состоянии, проявляются в фенотипе у 100% особей. Такая идеализированная ситуация также встречается в природе лишь изредка.

Кроме того, трактовка полученного экспериментального результата, заключающаяся в том, что при 1-м тесте повышенную чувствительность имеет 1/4 часть животных, при 2-м - 1/8 часть, а их пересечение дает 1/16 часть, может быть подвергнута критике на основе факта диффузности границ между этими группами животных. Надежность полученного результата может быть подвергнута сомнению из-за недостаточного количества животных в опытной популяции для проверки двухлокусной модели, в соответствии с которой необходимо условно разделять популяцию до 1/16 части включительно (в нашей опытной популяции самцов, состоящей из 80 особей, 1/16 часть была представлена всего 5 животными). В опытной популяции самок все тенденции были выражены в меньшей степени (видимо, вследствие большей фенотипической пластичности самок, что само по себе является известным проявлением полового диморфизма). Данный факт исключает возможность простого объединения самцов и самок в одну анализируемую группу.

Однако, несмотря на все возможные возражения, мы считаем описанную нами ситуацию более вероятной по сравнению с альтернативными. Поэтому нами представлен ниже анализ результатов тестирования F_2 с учетом предполагаемого расщепления.

Результаты тестирования с учетом расщепления

Формирование физической зависимости

В течение 5.5-дневной морфинизации потомков-самцов поколения F_2 у 1/4 животных, показавших повышенную чувствительность к анальгетическому действию морфина при его 1-м введении, наблюдалась сниженная потеря веса ($P < 0.011$, рис.38А); у остальных 3/4 особей потеря веса не отли-

чалась от контроля ($P < 0.31$, рис.38А). Интересно отметить, что у опытных животных из этой же популяции, морфинизированных по гораздо более мягкому протоколу - в течение 7 суток дозой 10 мг/кг один раз в сутки, наблюдалась аналогичная, но формально недостоверная тенденция (см. рис.38$А_1$). Отсюда следует вывод, что большая интенсивность морфинизации (с повышением 10-60 мг/кг в течение 5.5 суток, 2 раза в сутки) является очень важным фактором в данном тесте. При аналогичном условном выделении 1/4 из контрольной популяции животных, разница в потере веса в период 5.5-дневной морфинизации полностью отсутствовала ($P < 0.92$, рис.40Б). Данный результат свидетельствует о том, что выделение 1/4 животных из опытной популяции, осуществленное по критерию повышенной чувствительности к анальгетическому действию морфина при его 1-м введении, имеет генетический базис, наблюдаемый в опытной, но не в контрольной популяции животных. О наличии такого генетического базиса свидетельствуют результаты независимого теста - теста на потерю веса в период 5.5-дневной морфинизации (сравните рис.38А и рис.40Б). Таким образом, существование по крайней мере одного модифицированного локуса в опытной популяции можно считать доказанным.

Об этом же свидетельствуют результаты простого взвешивания животных (см. рис.39А,В и рис.40А). Все потомки хронически морфинизированных самцов в поколении F_2 имеют увеличенный вес относительно контроля (рис.39А - самцы и рис.39В - самки). Однако животные опытной популяции, имеющие повышенную чувствительность к анальгетическому действию морфина при его 1-м введении (1/4 часть популяции), имеют тот же вес, что и остальные 3/4 ($P < 0.96$ в случае самцов, и $P < 0.64$ в случае самок). Данный факт служит, кроме всего прочего, дополнительным аргументом в пользу того, что опытные самцы и самки имеют одинаково модифицированные генотипы. Животные контрольной популяции, разделенные по тому же критерию на 1/4 и 3/4, оказались имеющими разный вес в этих двух подгруппах: животные из 1/4 имели достоверно меньший вес, чем животные из 3/4 популяции ($P < 0.024$, рис.40А). Данный результат свидетельствует о том, что в процессе отбора 1/4 из опытной популяции, и в процессе отбора 1/4 из контрольной популяции, оказались выбранными подгруппы животных, обладающие различными физиологическими, и быть может генетическими, особенностями.

Обратим внимание на ещё одну деталь: животные опытной популяции оказались имеющими больший вес и большую чувствительность к анальгетическому действию морфина. Если мы сравним в этом отношении друг с дру-

гом две известные линии крыс - инбредную линию Fischer 344 и использованный нами аутбредный сток Wistar, то окажется, что линия Fischer имеет существенно меньший вес и значительно большую чувствительность к морфину по сравнению со стоком Wistar. При сравнении Lewis и Wistar эта закономерность будет ещё более выпуклой. Данный результат свидетельствует о том, что если бы мы взяли в качестве родителей-самцов опытной группы крыс линии Fischer или Lewis, спарили бы их с самками Wistar и сравнили бы полученное потомство с потомством, полученным от самцов Wistar и самок Wistar, то мы могли бы получить вышеописанный результат в отношении чувствительности к морфину, но не могли бы получить вышеописанный результат в отношении веса животных (гибриды Fischer и Wistar могли бы иметь промежуточный вес, из чего следует, что вес опытных животных мог бы быть меньше веса контрольных).

В отношении собственно физической зависимости (потери веса после введения налоксона) различия между всеми группами и подгруппами, выделенными по критерию повышенной чувствительности к анальгетическому действию морфина при его 1-м введении, отсутствовали (см. рис.38А,40Б). Результаты тестирования двигательной активности потомства F_2 в настоящей работе не представлены.

Таким образом, существование одного модифицированного локуса кажется очень правдоподобным. Посмотрим, можно ли с такой же уверенностью говорить о существовании 2-го модифицированного локуса.

В течение 5.5-дневной морфинизации потомков-самцов поколения F_2 все животные, имевшие повышенную чувствительность к морфину при его 1-м и/или 2-м введении, показали в совокупности уменьшенную потерю веса по сравнению с контролем ($P < 0.0067$, рис.38Б). Условно разделенные на аналогичные подгруппы животные контрольной популяции продемонстрировали полное совпадение между подгруппами (рис.40Г). При рассмотрении физической зависимости (потери веса после введения налоксона) оказалось, что: 1) животные, имевшие повышенную чувствительность к морфину как при 1-м, так и при 2-м введении, имеют уменьшенную физическую зависимость как в опытной, так и в контрольной популяции; 2) животные, имевшие повышенную чувствительность к морфину только при 2-м введении, имеют повышенную физическую зависимость в опытной популяции и сниженную физическую зависимость в контрольной популяции; 3) животные, имевшие повышенную чувствительность к морфину только при 1-м введении, в отношении физической зависимости не отличались от основной массы в опытной и контрольной популяциях (рис.38Б,40Г). Пункт "1)" не свиде-

тельствует в пользу 2-го локуса; пункт "2)" свидетельствует в пользу этой идеи; пункт "3)" не имеет отношения к вопросу о 2-м локусе.

При рассмотрении веса животных упомянутых подгрупп установлено следующее: 1) животные, имевшие повышенную чувствительность к морфину как при 1-м, так и при 2-м введении, имеют уменьшенный вес как в опытной популяции самцов ($P < 0.042$) и в опытной популяции самок ($P < 0.10$), так и в контрольной популяции самцов ($P < 0.035$); 2) животные, имевшие повышенную чувствительность к морфину только при 2-м введении, имеют нормальный для популяции вес в случае опытных самцов ($P < 0.99$), чуть-чуть увеличенный вес в случае опытных самок ($P < 0.26$), и уменьшенный вес в случае контрольных самцов ($P < 0.18$). Пункт "1)" не свидетельствует в пользу 2-го локуса; пункт "2)" свидетельствует в пользу гипотезы о 2-м локусе.

Обращают на себя внимание следующие закономерности: 1) в контрольной популяции увеличение чувствительности к анальгетическому действию морфина хорошо скоррелировано со снижением веса животных; аналогичная корреляция в опытной популяции выражена гораздо хуже; 2) не возникает проблемы с объяснением существования животных, показавших повышенную чувствительность к морфину в обоих тестированиях (если бы во втором тестировании обнаружились бы только такие животные, то мы бы склонились в пользу существования только одного модифицированного локуса); однако животные, показавшие повышенную чувствительность к морфину только во втором тестировании, составляют 1/16 часть популяции и выглядят странно, поскольку свойства этой подгруппы, выделенной из опытной популяции, не совпадают со свойствами аналогичной подгруппы, выделенной из контрольной популяции; 3) сам по себе факт существования уменьшенного веса и уменьшенной потери веса (физической зависимости) у животных опытной и контрольной популяции, имеющих увеличенную чувствительность к морфину в обоих тестированиях, не означает, что в двух названных популяциях это уменьшение вызвано одной и той же исходной причиной. Гипотеза об общей исходной причине является правдоподобной, но необязательно верной, поскольку одно и то же фенотипическое изменение, тем более такое генерализованное как уменьшенный вес животного, может быть обеспечено несколькими различными генетическими особенностями. Одни особенности могут обеспечивать уменьшенный вес у 1/16 части животных в контрольной популяции, и совсем другие - аналогичный результат в опытной популяции.

Таким образом, существование 2-го модифицированного локуса в

принципе не исключено, однако аргументы в пользу этой гипотезы выглядят пока малоубедительно.

Чувствительность к анальгетическому действию морфина

Поскольку в качестве критерия выделения гомозигот в настоящем исследовании была выбрана чувствительность к анальгетическому действию морфина в тесте отдергивания хвоста, то имеет смысл анализировать чувствительность к морфину и фоновые пороги болевой чувствительности у выделенных подгрупп только в тесте горячая пластинка, поскольку данный тест является формально независимым.

Животные опытной популяции, показавшие повышенную чувствительность к анальгетическому действию морфина в тесте отдергивания хвоста при 1-м введении морфина, показали в этот же день повышенную чувствительность к морфину и в тесте горячая пластинка (рис.41Б,Г). При сопоставлении животных внутри опытной популяции увеличение чувствительности к морфину в тесте горячая пластинка было недостоверным среди самцов ($P < 0.21$, рис.41Б) и формально достоверным среди самок ($P < 0.016$, рис.41Г). При аналогичном разбиении на подгруппы самцов и самок контрольной популяции аналогичные различия не наблюдались ни в случае самцов ($P < 0.71$, рис.42Б), ни в случае самок ($P < 1.00$, рис.42Г). Данный факт свидетельствует в пользу генетической природы разделения в первом случае и отсутствие таковой во втором.

Далее рассмотрим разделение животных с учетом предположения о двух независимых модифицированных локусах и, соответственно, с учетом 1-го и 2-го тестирований (в тесте отдергивания хвоста, обозначение "tw" - tail withdrawal).

Скорость изменений показателей между 1-м и 2-м тестированиями представлены на рис.43-45. Под скоростью понимается отношение результата 1-го тестирования к одноименному результату 2-го тестирования, что обозначено как отношение d1/d2 ("day1"/"day2"). Показатели интересующего нас теста горячая пластинка (обозначение "hp" - hot plate) представлены на рис.43-45 заштрихованными столбиками. Обсуждаемыми показателями являются фоновый порог болевой чувствительности (I), ненормированный анальгетический эффект морфина (A) и нормированный на фоновый порог анальгетический эффект морфина (R). Подпись под столбиком, например "1(d1H,d2L)", расшифровывается следующим образом: "1"-я группа (потомки хронически морфинизированных самцов), "day 1 High, day 2 Low" (имевшие высокую чувствительность к анальгетическому действию

морфина /в тесте отдергивания хвоста/ при его 1-м введении и низкую чувствительность к его анальгетическому действию при 2-м введении /через 24/).

На горячей пластинке среди опытных самцов во всех подгруппах скорости изменения фоновых порогов, ненормированного эффекта и нормированного эффекта морфина были формально одинаковыми при сравнении одноименных показателей разных подгрупп (достоверные отличия отсутствовали, рис.43).

Среди опытных самок на горячей пластинке у подгруппы, показавшей повышенную чувствительность к анальгетическому действию морфина в 1-й, но не во 2-й день /группа "1(d1H,d2L)"/, имела место увеличенная скорость снижения фонового порога болевой чувствительности ($P < 0.031$, рис.45А) и увеличенная скорость снижения ненормированного анальгетического эффекта морфина ($P < 0.037$, рис.45Б). Аналогичные результаты среди опытных и контрольных самцов отсутствуют. Данный результат может свидетельствовать о сцепленной с полом повышенной пластичности системы восприятия боли у животных, являющихся предположительно гетерозиготными по 2-му обсуждаемому локусу и гомозиготными по 1-му локусу (RRYy).

Среди контрольных самцов на горячей пластинке у подгруппы, показавшей повышенную чувствительность к анальгетическому действию морфина при 1-м и 2-м введении в тесте отдергивания хвоста /группа "2(d1H,d2H)"/, имела место уменьшенная скорость снижения фонового порога болевой чувствительности относительно подгруппы, показавшей низкую чувствительность к анальгетическому действию морфина при его 2-м введении /группа "2(d1H,d2L)"/ ($P < 0.017$, рис.44А). Данный результат совершенно не похож на аналогичное измерение в опытной популяции, где имеется даже противоположная тенденция (рис.43А). Видимо, в процессе подбора этой подгруппы по результатам двух тестирований чувствительности к морфину в тесте отдергивания хвоста, оказались отобранными животные с очень стабильным фоновым порогом болевой чувствительности в тесте горячая пластинка. Кроме того, у подгруппы, показавшей повышенную чувствительность к анальгетическому действию морфина только при 2-м введении /группа "2(d1L,d2H)"/, оказалась увеличенная скорость формирования толерантности в тесте горячая пластинка при измерении ненормированного анальгетического эффекта ($P < 0.038$, рис.44Б). Видимо, в данную подгруппу подобрались животные, имеющие увеличенную пластичность центральных компонентов в отношении выработки толерантности к морфину. Описанный эффект в опытной популяции не наблюдался.

Различия в свойствах животных, отбираемых среди опытной и контрольной популяции по одним и тем же критериям, свидетельствует о различии механизмов, подпадающих под этот отбор в двух упомянутых случаях. Последнее не означает, что особенности механизмов в обоих случаях являются генетическими (наследственными). Не исключено, что отбор происходит среди различий, обусловленных по крайней мере 3-мя различными факторами: 1) исходной генетической неоднородностью популяции (Wistar является аутбредным стоком, а не инбредной линией); 2) вариабельностью раннего онтогенетического опыта (например, различным питанием крысят в помете) и различным статусом животного в группе (животные содержались по 6-10 шт. в клетке); 3) вариабельностью поведения - если процедура тестирования хотя бы в малейшей степени затрагивает центральную нервную систему животного.

Последний (третий) пункт нуждается в пояснениях, которые, правда, сильно уводят нас от основной темы настоящей работы. Но мы все-таки решили представить краткое пояснение. В процессе формирования любого навыка происходит образование нескольких десятков в значительной степени взаимозаменяемых фенокопий центральных компонентов функциональной системы. Эти фенокопии отличающихся друг от друга в деталях, но являются в определенной мере изофункциональными и частично изоморфными в своей организации (содержат одинаковое по порядку величины количество клеток и связей между ними). Фенокопии функциональной системы имеют не только общие периферические компоненты, но и достаточное количество общих компонентов на уровне центра. Процесс формирования (точнее, выделения из предсуществующего разнообразия) нескольких фенокопий происходит и при однократном обучении, но только в этом случае взаимно-тормозные отношения между фенокопиями оказываются развитыми слабо и возможна одновременная активация нескольких из них. В случае же хорошо закрепленного навыка всегда существует несколько фенокопий, практически полностью вытормаживающих друг друга, и среди них обычно имеется главная (наиболее часто активируемая). Формирование нового навыка в большинстве случаев происходит путем рекрутирования и модификации сателлитных (не главных) фенокопий ранее образованных функциональных систем, что позволяет, с одной стороны, не разрушать ранее приобретенные навыки, а, с другой стороны, использовать их в качестве основы для создания навыков новых. Вполне эффективно в смысле Уголева. Различные аспекты этой точки зрения были описаны (в несколько отличающихся терминах) Н.А.Бернштейном (1966, 1998), Дж.Эделменом (1981), К.В.Анохиным

(1997), и, со слов Анохина, D.C.Dennet (1991); и от себя я тоже чуть-чуть добавил. Возможно, существуют более ранние или более полные гипотезы аналогичной направленности - мы этот вопрос специально не исследовали. Термин "фенокопия" заимствован нами из теории эволюции, где он был предложен Рихардом Гольдшмидтом и имеет совсем другой смысл.

Для нас важно лишь, что в процессе тестирования поведения животного, животное будет как бы "предъявлять для тестирования" ту или иную фенокопию функциональной системы, причем выбор этой фенокопий с большой вероятностью будет определяться факторами, не контролируемыми исследователем. Поэтому вклад этой вариабельности в общую дисперсию будет эквивалентен случайной ошибке измерения.

В случае тестирования потомства F_2 о вкладе упомянутого 3-го фактора можно судить по корреляции между параметром, служащим основой для отбора, и другими, формально независимыми, параметрами: если корреляция высока, то вклад 3-го фактора невелик; если же корреляция отсутствует, то тогда 3-й фактор в совокупности с обычной ошибкой измерения определяет всю картину процесса.

С этих же позиций рассмотрим чувствительность к анальгетическому действию морфина в тесте горячая пластинка (рис.46Б-54Б).

Фоновый порог болевой чувствительности.

При 1-м тестировании наблюдался увеличенный фоновый порог болевой чувствительности в тесте горячая пластинка у опытных самцов, показавших увеличенную чувствительность к анальгетическому действию морфина в 1-й, но не во 2-й день, в тесте отдергивания хвоста (группа "1(d1H,d2L)" ($P < 0.042$, рис.46Б). При 2-м тестировании данный эффект отсутствовал ($P < 0.15$). Среди контрольной популяции самцов наблюдалась очень слабая аналогичная тенденция (группа "2(d1H,d2L)") ($P < 0.56$ и $P < 0.48$ соответственно, рис.47Б). Однако среди самок опытной популяции эта закономерность, касающаяся фоновых порогов болевой чувствительности, была выражена очень сильно (группа "1(d1H,d2L)") ($P < 0.0093$ и $P < 0.98$ соответственно, рис.48Б). Кроме того, при 2-м тестировании наблюдался увеличенный фоновый порог болевой чувствительности у самок, показавших повышенную чувствительность к морфину во 2-й, но не в 1-й, день тестирования (группа "1(d1L,d2H)") ($P < 0.035$, рис.48Б). Аналогичной тенденции среди контрольной популяции самцов не наблюдали.

Ненормированный анальгетический эффект морфина.

При 1-м тестировании популяции самцов все опытные самцы показали более-менее в одинаковой степени увеличенную чувствительность к морфину в тесте горячая пластинка. При 2-м тестировании эти различия исчезли, за исключением различий между контрольной популяцией и самой многочисленной опытной подгруппой "1(d1L,d2L)" ($P < 0.053$, рис.49Б). При 1-м тестировании популяции контрольных самцов, различия между подгруппой, показавшей высокую чувствительность в обоих тестах "2(d1H,d2H)", и подгруппой, показавшей высокую чувствительность к морфину только во 2-м тесте "2(d1L,d2H)" различия приближались к достоверным ($P < 0.083$, рис.50Б). Среди опытной популяции тенденция была противоположна. При 2-м тестировании различия между упомянутыми подгруппами полностью исчезли ($P < 0.56$, рис.50Б). При 1-м тестировании популяции опытных самок полученная картина полностью повторила ситуацию тестирования опытных самцов, только с ещё более выраженными достоверностями (сравните белые столбики на рис.49Б и рис.51Б). При 2-м тестировании самки, в отличие от самцов, сохранили хорошую достоверность отличий между контрольной популяцией и самой многочисленной опытной подгруппой "1(d1L,d2L)" ($P < 0.0051$, рис.51Б) - чувствительность к ненормированному анальгетическому действию морфина у самок опытной группы была больше, чем у контрольной.

Нормированный на фоновый порог анальгетический эффект морфина.

Среди опытной и контрольной популяций самцов отличия в тесте отдергивания хвоста в 1-й и 2-й дни тестирования в отношении чувствительности к анальгетическому эффекту морфина, нормированному на фоновый порог болевой чувствительности, отсутствовали (рис.52Б и рис.53Б). Среди опытных самок аналогичная ситуация имела место в 1-й день тестирования, хотя увеличенный анальгетический эффект в двух наиболее многочисленных подгруппах 1(d1H,d2L) и 1(d1L,d2L) опытной популяции приближался к уровню формальной достоверности при сопоставлении с контрольными животными ($P < 0.064$ и $P < 0.056$ соответственно, рис.54Б). Во 2-й день тестирования самок было установлено, что животные, имевшие повышенную чувствительность к морфину во 2-й, но не в 1-й, день тестирования в тесте отдергивания хвоста "1(d1L,d2H)", имеют сниженную чувствительность к анальгетическому действию морфина в тесте горячая пластинка как по отношению к контрольной группе ($P < 0.035$), так и по отношению наиболее многочисленной подгруппе опытных животных, имевших

сниженную чувствительность к морфину в обоих тестах отдергивания хвоста "1(d1L,d2L)", ($P < 0.028$). Таким образом, у этих животных во 2-й день тестирования повышенная чувствительность к морфину в тесте отдергивания хвоста сочетается с пониженной чувствительностью к морфину в тесте горячая пластинка (рис.54А,Б), что необычно. Среди опытной популяции самцов такая же тенденция имела место, но была выражена предельно слабо (рис.52А,Б). Следует также отметить, что при сравнении во 2-й день тестирования наиболее многочисленной подгруппы опытных самок "1(d1L,d2L)" с контрольными животными, первые продемонстрировали увеличенную чувствительность к анальгетическому действию морфина в тесте горячая пластинка ($P < 0.034$), хотя в 1-й день тестирования формальная достоверность между этими группами не была достигнута ($P < 0.056$).

Общим заключением, сделанным на основе анализа расщепления в тесте горячая пластинка с учетом всех обсуждавшихся показателей, может быть утверждение о том, что 2-й модифицированный локус все-таки существует в опытной популяции. Мы не можем до конца поручиться за это положение, поэтому провели все вышеприведенные рассуждения даже не столько с целью доказательства этого тезиса, сколько с целью демонстрации возможностей, существующих у организмов в живой природе при наличии двух локусов, модифицированных одним внешним воздействием.

Ранее наш анализ был обращен на животных, являющихся по предположению гомозиготными по тому или по другому модифицированному локусу. Однако не меньший интерес в действительности представляют и гетерозиготные особи, поскольку на основе их фенотипа возможно судить о степени доминирования модифицированного аллеля в сравнении с гомологичным аллелем дикого типа.

В нашем случае необходимо сравнить наиболее представительную подгруппу из опытной популяции, представленную животными, имевшими низкую чувствительность к морфину при его 1-м и 2-м введении в тесте отдергивания хвоста "1(d1L,d2L)", с контрольной популяцией. При этом возможно использовать данные не только теста горячая пластинка, но и теста отдергивания хвоста, поскольку суммарная численность всех гетерозигот в совокупности с особями дикого типа, также имеющимися в опытной популяции, составляет 68.75%, что значительно превосходит число всех гомозигот, исключенных нами из рассмотрения в данном случае и составляющих всего 31.25%.

Результаты по сравнения предполагаемых гетерозигот "1(d1L,d2L)" с диким типом удобно суммировать в сводной таблице. В популяцию гетеро-

зигот безусловно попали и гомозиготы дикого типа, причем отделить их на данном этапе исследования обоснованно не представляется возможным. В таблице представлены результаты, полученные при тестировании самцов (Male) и самок (Female), в тестах отдергивания хвоста (tw) и горячая пластинка (hp), в 1-й день тестирования (d1) и во 2-й день (d2): фоновые пороги болевой чувствительности (I), ненормированный анальгетический эффект морфина (A) и нормированный на фоновый порог болевой чувствительности анальгетический эффекта морфина (R). Результаты представлены в виде достоверностей отличий, вычисленных по непараметрическому критерию Вилкоксона-Манна-Уитни (это ранговый метод, поэтому возможность его использования не зависит от вида распределения и по результатам его применения можно судить о "расстоянии" между сравниваемыми группами). **Все показатели опытной группы в рамках приведенной таблицы превосходят одноименные показатели контрольной группы**, поэтому направление различий в каждом конкретном случае в таблице не указано (в справедливости выделенного жирным шрифтом утверждения можно убедиться глядя на рис.46,48-49,51-52,54).

Таблица. Сравнение "1(d1L,d2L)" с контролем.

		Фон (I)		Аналгезия (A)		Анал./Фон (R)	
		d1	d2	d1	d2	d1	d2
Male	tw	10^{-5}	0.24	0.0046	0.82	0.80	0.42
	hp	0.12	0.40	0.036	0.053	0.21	0.53
Female	tw	0.42	0.79	0.0018	0.90	0.0023	0.88
	hp	0.084	0.42	0.0023	0.0051	0.056	0.034

Доминирование модифицированных аллелей у F_2 более выражено у гетерозиготных самок, чем у гетерозиготных самцов.

Если мы вспомним результаты тестирования F_1-1, то там ситуация была противоположной: доминирование модифицированных аллелей было более выражено у самцов, чем у самок.

У непосредственных родителей потомства F_2, обозначенных как F_1-2, никаких отличий среди самцов во всех тестах не наблюдалось, а самки не

тестировались. Самцы F_1-2 тестировались в гораздо большем возрасте, чем животные F_1-1 и F_2.

Однако нет оснований считать, что генетические изменения в 1-м и во 2-м исследованных поколениях идентичны, поскольку, например, основным признаком потомков-самцов в 1-м поколении была увеличенная физическая зависимость после стандартной морфинизации, но во 2-м поколении измененную физическую зависимость не удалось наблюдать даже у животных, считающихся гомозиготными по двум модифицированным локусам. Существует множество аргументов, направленных на то, что генофонд опытной популяции в 1-м и 2-м исследованных поколениях различен. Я специально подчеркиваю слово "исследованных", поскольку существуют различия в возрасте тестирования животных и интервале времени между окончанием морфинизации и спариванием животных для получения потомства.

Однако, прежде чем перейти к более детальному анализу полученных данных, имеет смысл обратиться к результатам ещё одного тестирования потомства 2-го поколения, проведенного по необычному для настоящей работы протоколу.

Животные-самцы 2-го поколения получали в течение 7 суток морфин в дозе 10 мг/кг один раз в сутки. При этом животные тестировались в моделях отдергивания хвоста и горячая пластинка 1,2,3,5,7 сутки (всего 5 тестирований). Данное исследование было предпринято для изучения динамики формирования толерантности при слабой морфинизации, т.е. когда морфинизация осуществляется фиксированной дозой, оптимальной для исследования анальгетического эффекта у интактного животного.

Результаты этого исследования представлены на рис.55-57. Сравним результаты тестирования в 1-й и 7-й дни морфинизации животных самой многочисленной опытной подгруппы "1(d1L,d2L)" (предположительно гетерозиготных) с животными контрольной популяции.

Фоновые пороги. В 1-й день морфинизации животные опытной группы имели увеличенный фоновый порог болевой чувствительности в тесте отдергивания хвоста ($P < 0.0028$, рис.55А) и нормальный порог в тесте горячая пластинка ($P < 0.87$, рис.55Б) - этот результат нам уже известен. В 7-й день морфинизации животные опытной группы имели нормальный порог в тесте отдергивания хвоста ($P < 0.82$, рис.55А) и сниженный фоновый порог болевой чувствительности в тесте горячая пластинка ($P < 0.022$, рис.55Б). Последний результат необычен не только тем, что фоновый порог оказался у опытной группы меньше, чем у контрольной, чего ранее не наблюдалось, но и тем, что эти различия образовались в процессе морфи-

низации, что опровергает всеобщность тезиса о том, что с течением времени и в процессе морфинизации все различия между опытной и контрольной группами улетучиваются. Некоторый свет на сущность этого процесса может пролить динамика изменения фонового порога во время морфинизации: до 3-го дня включительно, когда тестирования осуществляли ежедневно, отличия между группами отсутствовали; однако начиная с 5-го дня тестирования, когда тестирования стали осуществлять через 1 день, продолжая ежедневную морфинизацию, фоновый порог у контрольной, но не у опытной, группы стал увеличиваться, приближаясь к показателю 1-го дня тестирования (фоновый порог у опытной группы продолжал оставаться на относительно низком уровне, см. рис.55Б). Данный результат также свидетельствует о том, что сама процедура тестирования в модели горячая пластинка является важным фактором, по-разному влияющим на динамику изменения фонового порога у различных животных.

Ненормированный анальгетический эффект морфина. В 1-й день морфинизации животные опытной группы имели несколько увеличенный анальгетический эффект морфина в тесте отдергивания хвоста ($P < 0.023$, рис.56А) и нормальный анальгетический эффект в тесте горячая пластинка ($P < 0.34$, рис.56Б). В 7-й день морфинизации различия между группами по данному показателю отсутствовали ($P < 0.53$ - отдергивание хвоста; $P < 0.75$ - горячая пластинка).

Нормированный на фоновый порог анальгетический эффект морфина. В 1-й день морфинизации животные опытной группы показали нормальный нормированный анальгетический эффект морфина в тесте отдергивания хвоста ($P < 0.97$, рис.57А) и недостоверно увеличенный эффект в тесте горячая пластинка ($P < 0.12$, рис.57Б). В 7-й день морфинизации животные опытной группы показали нормальный нормированный анальгетический эффект в тесте отдергивания хвоста ($P < 0.64$, рис.57А) и увеличенный нормированный анальгетический эффект в тесте горячая пластинка ($P < 0.013$, рис.57Б). Возможно, как и в случае с фоновым порогом, этот результат определен переходом от каждодневного тестирования к тестированию через день. И если в тесте отдергивания хвоста динамика выработки толерантности выглядит очень плавно (рис.57А), то в тесте горячая пластинка на аналогичный результат (рис.57Б) существенное влияние оказало необычное изменение фонового порога, вызванное сменой частоты тестирования. Последнее ещё раз подчеркивает очевидный вклад центральных компонентов в результат на горячей пластинке и отсутствие такового в тесте отдергивания хвоста.

Заметим дополнительно, что результаты изменения веса животных в период этой 7-дневной морфинизации представлены на рис.38$А_1$ - отличия между обсуждавшимися двумя группами отсутствовали. Животные проходили эту морфинизацию будучи в молодом возрасте (60-75 суток).

Таким образом, возвращаясь к таблице, отметим, что только самцы (предполагаемые гетерозиготы) имели полностью нормальный фенотип в отношении чувствительности к морфину в тесте отдергивания хвоста и горячая пластинка в 1-й и во 2-й дни морфинизации. Однако уже на 7-й день их морфинизации достоверные отличия между этими животными и контролем обнаружились в тесте горячая пластинка - чувствительность к морфину у опытных животных была повышена. Свойства гетерозиготных самцов по таким показателям, как фоновый порог болевой чувствительности и ненормированный анальгетический эффект, отличались от свойств контрольной популяции. Свойства гетерозиготных самок отличались от свойств контрольно популяции во многих тестах. Всё это свидетельствует о том, что свойства гетерозиготных особей 2-го поколения отличаются от контроля.

Кратко, и несколько упрощенно, суммируем полученные результаты и повторим логику нашего анализа.

Результаты тестирования потомства F_2 были проанализированы на наличие классического менделевского расщепления (1/3). Поскольку, при предположении о наличии наследственных изменений у хронически морфинизированных родителей-самцов, после их спаривания с интактными самками, полученное потомство должно быть гетерозиготно по модифицированному аллелю (одновременная модификация нескольких генов, расположенных в разных локусах и дающих примерно равный вклад в общий результат, кажется нам маловероятной). Отсюда следует, что в поколении F_2 должно наблюдаться расщепление: 1/4 всех особей должна быть гомозиготна по модифицированному аллелю, 1/4 должна быть гомозиготна по аллелю дикого типа, и оставшиеся 2/4 животных должны быть гетерозиготны.

Результаты такого анализа F_2 представлены на рис.13. На рис.12 для сравнения представлены данные по F_1 1-го спаривания, обработанные идентичным способом.

Представленные на рис.12 результаты свидетельствуют о том, что у поколения F_1 1-го спаривания повышенная чувствительность к морфину в тесте отдергивания хвоста является доминантным признаком у самцов и рецессивным признаком у самок. Т.е. мы имеем дело с типичным признаком, "зависимым от пола". В тесте горячая пластинка потомки-самцы показали повышенный фоновый порог болевой чувствительности, наблюдаю-

щийся у сравнительно небольшого числа животных, что говорит о неполном доминировании данного признака и его низкой пенетрантности; у самок в этом тесте, так же как и в тесте горячая пластинка, отличия отсутствовали вовсе.

Потомки-самцы и потомки-самки поколения F_2 характеризуются следующим:

1) потомки-самцы и потомки-самки имеют повышенную чувствительность к анальгетическому эффекту морфина в тесте отдергивания хвоста как рецессивный признак (наблюдаемый у 1/4 животных);

2) потомки-самцы и потомки-самки имеют сниженную болевую чувствительность в тесте отдергивания хвоста как доминантный признак (наблюдаемый у 3/4 животных);

3) потомки-самцы не имеют повышенной чувствительности к анальгетическому эффекту морфина в тесте горячая пластинка, а потомки-самки имеют повышенную чувствительность к анальгетическому эффекту морфина в тесте горячая пластинка как доминантный признак (наблюдаемый у 3/4 животных);

4) потомки-самцы имеют сниженную болевую чувствительность в тесте горячая пластика как рецессивный признак (наблюдаемый у 1/4 животных), а потомки-самки - как доминантный признак (наблюдаемый у 3/4 животных).

Приведенные выводы основаны на применении к рассматриваемым данным непараметрического критерия Вилкоксона-Манна-Уитни. Данный метод, будучи ранговым, применим к любым выборкам вне зависимости от вида распределения (распределение может и не быть нормальным), но дает только информацию о наличии или отсутствии различий между группами без указания на причины этих различий. В частности, он не позволяет ответить на вопрос, является ли распределение бимодальным или унимодальным. Данный вопрос был изучен нами отдельно.

В частности, при рассмотрении вида распределения в контрольных группах животных F_2 применительно к тесту отдергивания хвоста выяснилось, что фоновая болевая чувствительность подчиняется нормальному распределению, а анальгетический эффект морфина становится распределенным нормально после применения операции логарифмирования $y = \ln x$.

При рассмотрении опытных групп F_2 оказалось, что распределение животных как в случае фоновой болевой чувствительности, так и в случае анальгетического эффекта (после логарифмирования последнего) подчиняются нормальному распределению. Данный факт одновременно свидетельст-

вует о том, что распределение является унимодальным и, соответственно, бимодальным не является. Этот вывод относится к самцам и самкам опытных групп F_2 в тесте отдергивания хвоста.

Конечно, для доказательства менделевского распределения было бы очень хорошо, если бы распределение в F_2 имело бы четко выраженную бимодальность с отношением количества животных 1/3, причем было бы ещё лучше, если бы 3/4 всех опытных животных были бы распределены идентично контролю. Бимодальности в нашем эксперименте не было обнаружено.

Однако для доказательства Менделевского распределения достаточно, чтобы в поколении F_2 от контроля отличалась 1/4 животных опытной группы при совпадении с контролем оставшихся 3/4 животных опытной группы. Данный факт продемонстрирован на рис.13 и подтвержден результатом применения непараметрического критерия Вилкоксона-Манна-Уитни (приведенные на рис.13 значения достоверностей вычислены именно по названному критерию).

В тесте горячая пластинка существенное влияние на вид распределения оказало ограничение времени тестирования, равное 30 сек. (животные, которые не облизывали лапы в течение 30 сек. нахождения на пластине, далее снимались с горячей пластинки и им приписывалось значение "30 сек."). По этой причине в опытных (но не в контрольных) группах самцов и самок F_2 существует определенное количество животных, чье пребывание на горячей пластине после введения морфина было ограничено сроком именно 30 сек., что и привело к появлению на графиках в координатах "фоновая болевая чувствительность - анальгетический эффект морфина" (рис.13Б,Г) характерной кривой вида $y = 1/x$.

Далее было решено изучить содержание синаптофизина у самцов потомства F_2 в различных структурах мозга. Для этой цели было решено использовать только предположительно гетерозиготных по всем признакам самцов, поскольку любое другое решение требовало бы увеличения количества тестируемых групп как минимум вдвое (например, если бы было решено тестировать полных гомозигот, то аналогичных по признакам животных пришлось бы выделить и из контрольной популяции; при этом в качестве контролей пришлось бы тестировать и наиболее многочисленные подгруппы животных опытной и контрольной популяций - тех же гетерозигот). Поэтому мы решили ограничиться проведением количественного анализа синаптофизина в различных структурах мозга у предполагаемых гетерозигот (самцов).

Результаты исследования содержания синаптофизина (p38)

В поколении F_2 для исследования синаптофизина были отобраны 4 самца из опытной группы, имевшие нормальную реакцию на 1-е и 2-е введение морфина, и 4 контрольных самца. Выбранные животные отмечены на рис.13А,Б и рис.34,35 кружками.

Анализ количества p38 показал изменение его содержания у экспериментальной группы в прилежащем ядре, гиппокампе, а также соматосенсорной коре. В этих структурах количество p38 достоверно уменьшено по сравнению с контролем (рис.58А). Наиболее выраженное уменьшение количества p38 (на 38.3%) обнаружено в гиппокампе. В прилежащем ядре количество p38 снижено на 27.1%, а в соматосенсорной коре на 26.3% и 18.6% в III и в V слое соответственно. В соматомоторной коре, вентролатеральных ядрах таламуса, хвостатом ядре достоверных изменений в количестве синаптофизина обнаружено не было (рис.58А).

Уменьшение количества p38 в обозначенных структурах по-видимому может быть связано либо с уменьшением синаптической плотности (Masliah et al., 1991), либо с угнетением синаптической передачи в этих регионах мозга (Greengard et al., 1993), либо и с первым, и со вторым одновременно.

Обнаруженное нами изменение количества p38 в прилежащем ядре по-видимому неслучайно. Прилежащее ядро является проекционной зоной вентральной покрышки среднего мозга (Koob, 1992). Последняя содержит скопление тел катехоламиновых нейронов, образующих группу А10, которая является началом проекционных путей мезокортиколимбической дофаминэргической системы к прилежащему ядру и фронтальной коре (Fallon & Moore, 1978). Эта система играет важную роль в механизмах формирования зависимости и в реализации подкрепляющих эффектов опиатов (Nestler, 1996). Животным, в мозге которых обнаружены описанные количественные изменения p38, наркотик не вводился хронически. Они являлись потомством второго поколения, полученным от самцов, которые в течение 40 дней получали морфин. Тем не менее у них обнаружены изменения в структурах, имеющих отношение к мезокортиколимбической "системе награды". Можно предполагать, что уменьшение количества p38 в прилежащем ядре отражает изменения функционального состояния этой структуры мозга, являющейся одной из центральных в реализации острых и хронических эффектов опиатов. Известно, что у животных, - потомков хронически морфинизированных самцов, нарушена реакция привыкания к новой среде (Fried-

ler, 1996). Возможно, этот факт, по крайней мере частично, может быть связан с измененным состоянием нейрональных контактов в коре и гиппокампе, обнаруженном в настоящем исследовании.

Особого внимания заслуживает обнаруженное нами уменьшение количества p38 в соматосенсорной коре. В этой области коры интегрируется информация от проприо- и экстерорецепторов. Уменьшение синаптической плотности в этой области коры, видимо, может говорить об изменении процессов афферентного синтеза, сопряженных с анализом тех свойств окружающей среды, которые воспринимаются рецепторами соответствующих модальностей. Снижение уровня p38 было зафиксировано в III и V слоях соматосенсорной коры, которые богаты концевыми разветвлениями проекционных и ассоциативных афферентных волокон. В соматомоторной коре не было обнаружено достоверных количественных изменений p38. С участием этой области формируется моторный ответ соматосенсорной коры. Исходя из этого, можно предположить, что описанные в литературе изменения поведения потомства получавших наркотики родителей (Friedler, 1996), как раз связаны с изменениями в афферентных процессах.

ОБЩЕЕ ОБСУЖДЕНИЕ:

Таким образом, у потомства самцов с опийной зависимостью среди первых поколений наибольшие изменения обнаружены у потомства F_1-1, полученного от самца с зависимостью от морфина в период потребления наркотика. В потомстве F_1-2 практически никаких изменений обнаружено не было. В потомстве F_1-3 имелась повышенная чувствительность к морфину в тесте горячая пластинка.

Данная часть эксперимента показывает, что потребление опиата самцом приводит к изменению чувствительности к морфину у его потомства.

Наибольший интерес представляют результаты исследования потомства второго поколения F_2. Как было указано выше, эти животные получены от самцов F_1-2, у которых не обнаружилось никаких отклонений в реакциях на морфин по сравнению с контролем. Тем не менее у 1/4 их потомства F_2 выявлены отчетливые сдвиги практически во всех тестах по определению чувствительности к морфину. Данный факт свидетельствует о том, что мы имеем дело с типично рецессивным признаком, который можно обнаружить только по фенотипу 1/4 животных поколения F_2 (1/4 особей F_2 гомозиготна по соответствующему аллелю). В настоящее время известно, что повышенная чувствительность к морфину, по крайней мере у мышей, может быть обеспечена приблизительно с равным успехом изменением нескольких различных генов, расположенных в разных локусах (Mogil et al., 1995). Од-

нако в нашем конкретном случае, в нашем эксперименте, изменение локализовано, по-видимому, в одном локусе или в нескольких близлежащих локусах, поскольку в противном случае менделевское расщепление в поколении F_2 не удалось бы обнаружить.

Кроме того, следует помнить, что одно и то же генетическое изменение может порождать множество признаков, среди которых некоторые могут быть доминантными, а некоторые - рецессивными (Митрофанов, 1994). Данный факт перестает казаться удивительным, если учесть, что один и тот же ген может экспрессироваться на разных стадиях развития организма и/или в разных его структурах.

Существование в отдельных тестах значительных изменений у 3/4 самок в поколении F_2 при отсутствии каких-либо эффектов в поколении F_1 свидетельствует о некоторой целесообразности в организации тех процессов, которые мы имели честь наблюдать. Эволюционный смысл упомянутой целесообразности становится ясным при рассмотрении процесса с позиций представлений В.А.Геодакяна (Геодакян, 1989) о дифференциации полов, согласно которым самцы характеризуются более широким "сечением канала" связи с потомством (одна мужская особь может оплодотворить много женских), а самки - более широкой нормой реакции.

Другой важнейший аспект полученных результатов касается того, что чувствительность к морфину у потомков морфинистов оказалась **выше**, чем у контрольных животных. В то же время хорошо известно, что у хронически морфинизированных животных чувствительность к морфину всегда ниже, чем у контрольных. В известных работах Eriksson et al (1989) и Cicero et al. (1995) были получены результаты, качественно сходные с нашими. Если сопоставить эти результаты с фактом исчезновения упомянутой повышенной чувствительности к морфину у самцов потомства F_1 после одной инъекции морфина 10 мг/кг и, кроме того, если учесть, что эти самцы более легко и быстро по сравнению с контрольными приобретают физическую зависимость, то становится ясно, что наследуемый компонент приобретенного признака входит в состав механизма, формирующего физическую зависимость, в то время как повышенная чувствительность к морфину является по-видимому следствием вторичной адаптации (т.е. адаптации, направленной на компенсацию нежелательных эффектов унаследованного изменения). Высокая пластичность чувствительности к анальгетическим эффектам морфина и относительно низкая пластичность физической зависимости, о чем свидетельствуют характерные времена выработки толерантности и физической зависимости, являются косвенными аргументами в

пользу того, что наследуемый компонент приобретенного признака будет входить в состав механизма формирования физической зависимости и не будет непосредственного входить в состав механизма формирования толерантности к анальгетическому действию морфина.

Настоящая работа в части чувствительности потомства F_1 к анальгетическому действию морфина может быть сопоставлена с тремя известными исследованиями: (Friedler, 1974), (Eriksson et al., 1989) и (Cicero et al., 1995).

В работе (Friedler, 1974) крысы Holtzman (Sprague-Dawley-derived), самки, морфинизировались подкожно в течение 5.5 дней по следующему протоколу: сначала крысы получили одну дозу 10 мг/кг; затем крысы получали 15 мг/кг дважды в день со 2 по 5 дни, затем одну дозу 22 мг/кг в последний день морфинизации (протокол морфинизации приведен в работе: Friedler & Cochin, 1972). Через 5 дней после последней инъекции крысы были спарены с интактными самцами. Полученное от этого спаривания потомство F_1 в возрасте 9 недель было протестировано в тесте "горячая пластинка" при введении тестовой дозы морфина 10 мг/кг. Самцы и самки потомства F_1 показали сниженную чувствительность к морфину ($P < 0.001$ и $P < 0.01$ соответственно). Кроме того, особо интересен тот факт, что самки, но не самцы, из этого потомства имели повышенную смертность в период с 4 по 7 неделю жизни (29% против 3% в контроле, $P < 0.01$). Данный факт не является случайным, поскольку при взвешивании животных в возрасте 4, 5 и 6 недель был также зарегистрирован значительный половой диморфизм: вес потомков-самок в возрасте 4 и 6 недель отличался от веса соответствующего контроля в меньшую сторону с достоверностью $P < 0.05$, в то время как вес потомков-самцов был нормальным; в возрасте 5 недель вес потомков-самок отличался от веса соответствующего контроля в меньшую сторону с достоверностью $P < 0.001$, в то время как вес потомков-самцов был меньше нормы только с достоверностью $P < 0.05$.

В работе (Eriksson et al., 1989) крысы Sprague-Dawley, самцы, с первоначальным весом 300 г., были помещены в индивидуальные клетки, где сначала в течение 2-х дней получали специальную жидкую пищу (90 мл) один раз в сутки в интервале 16.00-17.00 часов, а затем в эту жидкую пищу в течение 8 дней добавлялся морфин в возрастающих дозах, причем последние две дозы (соответственно, принятые в течение двух последних суток морфинизации) составляли 340 мг/кг каждая (т.е. 340 мг

морфина на 1 кг веса крысы). Через 5 суток после окончания хронической морфинизации крысы-самцы были спарены с интактными самками. Полученные потомки-самцы F_1 в возрасте 90 суток были протестированы в тесте "горячая пластинка" при введении 7.5 мг/кг морфина (потомки-самки в данном тесте не были исследованы). Потомки-самцы показали несколько увеличенные фоновые пороги болевой чувствительности и значительно повышенную чувствительность к анальгетическому эффекту морфина ($P < 0.01$ при совместной оценке эффектов повышения фоновых порогов болевой чувствительности и повышения чувствительности к анальгетическому эффекту морфина - в наших терминах "ненормированный анальгетический эффект"). В течение первых 8 суток постнатальной жизни наблюдалась повышенная смертность среди потомков опытной группы (34.8% +/- 17%) при нулевой смертности в контроле ($P < 0.01$). Различий между самцами и самками в отношении смертности обнаружено не было. Кроме того, потомки морфинизированных животных имели сниженный вес в момент рождения ($P < 0.001$), который, однако, довольно быстро приближался к норме в период с 4 по 16 день постнатальной жизни.

В работе (Cicero et al., 1995) крысы Sprague-Dawley, самцы, в возрасте 60-75 суток получили внутрибрюшинно одну дозу морфина 25 мг/кг и через 24 часа после её введения были спарены с интактными самками. Полученное потомство F_1 в возрасте 60-75 суток было протестировано в тесте "горячая пластинка" при введении 10 или 12.5 мг/кг самцам и 15 мг/кг самкам. Самцы, но не самки. этого потомства показали значительно повышенную чувствительность к анальгетическому эффекту морфина ($P < 0.01$). При этом каких-либо изменений фоновых порогов болевой чувствительности обнаружено не было. В течение первых 7 суток постнатальной жизни наблюдалась повышенная смертность среди потомков морфинизированных самцов (12.7% против 2.03% в контроле, $P < 0.05$). В данном эксперименте пол погибших животных не регистрировался, но исходя из соотношения полов среди взрослых особей можно предположить, что количество погибших самцов превосходило количество погибших самок. Отношение самцы/самки среди взрослых потомков F_1 составило 5.17/5.4 среди опытной группы и 6.45/5.5 среди контроля.

Существенные отличия.

Настоящая работа отличается от исследования Friedler по протоколу тем, что у нас морфинизировались самцы, а не самки.

По результатам имеются следующие отличия: в нашей работе чувстви-

тельность потомков-самцов к морфину оказалась выше, а не ниже контрольной; чувствительность к анальгетическому действию морфина у потомков-самок в нашем эксперименте оказалась нормальной, а не пониженной; смертность оказалась увеличенной среди самцов, а не среди самок; гибель животных происходила в возрасте 0-7 суток, а не 4-7 недель.

Настоящая работа отличается от исследований Eriksson et al. по протоколу следующим.

1. У нас самцы морфинизировались в течение 1 месяца и 1 недели, из них 1 месяц дозой 60 мг/кг, вводившейся 2 раза в сутки, а не путем потребления морфина совместно с жидкой пищей в течение 8 суток.

2. В нашей работе в период спаривания самцы продолжали морфинизироваться, в то время как в исследовании Eriksson et al. имел место 5-дневный период отмены введения морфина до момента спаривания.

3. В нашей работе чувствительность к морфину исследовалась не только у самцов, но и у самок.

4. В нашей работе у потомков-самцов исследовалась не только чувствительность к морфину, но и физическая зависимость, регистрируемая после их предварительной 5.5-дневной морфинизации.

5. При тестировании толерантности к морфину использовался не только тест "горячая пластинка", но и тест "отдергивание хвоста".

Настоящая работа отличается от исследований Cicero et al. по протоколу следующим.

1. У нас самцы морфинизировались в течение 1 месяца и 1 недели, из них 1 месяц дозой 60 мг/кг, вводившейся 2 раза в сутки, а не путем одной инъекции морфина в дозе 25 мг/кг.

2. В нашей работе у потомков-самцов исследовалась не только чувствительность к морфину, но и физическая зависимость, регистрируемая после их предварительной 5.5-дневной морфинизации.

3. При тестировании чувствительности к морфину использовался не только тест "горячая пластинка", но и тест "отдергивание хвоста".

По результатам между нашим исследованием и двумя упомянутыми работами (Eriksson et al, 1989; Cicero et al, 1995) имеются следующие различия.

1. В нашем эксперименте в тесте "горячая пластинка" потомки-самцы показали нормальную и даже чуть-чуть сниженную чувствительность к мор-

фину, в то время как в работах Eriksson et al. и Cicero et al. в этом же тесте потомки-самцы продемонстрировали сильно увеличенную чувствительность ($P < 0.01$).

2. С другой стороны, в нашем эксперименте потомки-самцы имели очень сильно повышенную чувствительность к морфину в тесте "отдергивание хвоста" ($P < 0.0005$) /данный тест в работах Eriksson et al. и Cicero et al не приведен/.

3. В нашем эксперименте в тестах на физическую зависимость, применявшихся к потомка-самцам после их предварительной морфинизации, установлено наличие более глубокой физической зависимости по сравнению с контролем; данный факт установлен в двух независимых тестах: тест на потерю веса в течение 24 часов после введения 2 мг/кг налоксона ($P < 0.001$) и тест на увеличение двигательной активности после введения 60 мг/кг морфина ($P < 0.005$) /в работах Eriksson et al. и Cicero et al. данные о физической зависимости потомков-самцов отсутствуют/.

По результатам между нашей работой и исследованиями Eriksson et al. и Cicero et al. имеются следующие общие моменты.

1. Во всех 3-х исследованиях чувствительность к морфину потомков-самцов, но не потомков-самок, была повышенной.

2. Во всех 3-х исследованиях была зарегистрирована повышенная смертность среди потомков опытной группы в первые 7 суток их жизни.

Можно сделать следующее заключение: несмотря на разительные различия в протоколах морфинизации родителей-самцов, в нашей работе среди потомков морфинизированных самцов продемонстрирован тот же половой диморфизм в отношении чувствительности к морфину и смертности, что и в работах Eriksson et al. и Cicero et al.

3.3. Выводы

Фенотипы всех исследованных потомков (F_1-1, F_1-2, F_2), полученных от хронически морфинизированных самцов и интактных самок, отличаются друг от друга существенным образом в отношении реакций на острое и хроническое введение морфина. При этом в поколении F_1-1 доминирование изменений более выражено у самцов, а в поколении F_2 - у самок, однако во 2-м поколении у предположительно гомозиготных самцов изменения выражены сильнее, чем у предположительно гомозиготных самок. Существуют изменения, четко выраженные в F_1-1, но не проявляющиеся ни у одной подгруппы, включая предположительно гомозиготных животных, в поколении F_2. Кроме того, следует учитывать, что обсуждаемое потомство F_2 было получено не от F_1-1, а от F_1-2 - от самцов, не имевших в зрелом возрасте никаких фенотипических отличий. В целом, сравнение F_1-1 и F_2 в отношении наличия существенных различий между 1-м и 2-м поколениями оказалось похожим на результаты экспериментов с LSD и бабочками-капустницами, описанные во введении к настоящей работе. Однако следует иметь ввиду, что в работе с LSD потомство F_2 было получено путем скрещивания F_1 с интактными особями (backcrossing), а в нашей работе поколение F_2 было получено путем скрещивания особей F_1 друг с другом (incrossing). Сравнение F_1-2 и F_2 в отношении доминантности и рецессивности похоже на результаты Каммерера, полученные на жабе-повитухе и также приведенные во Введении.

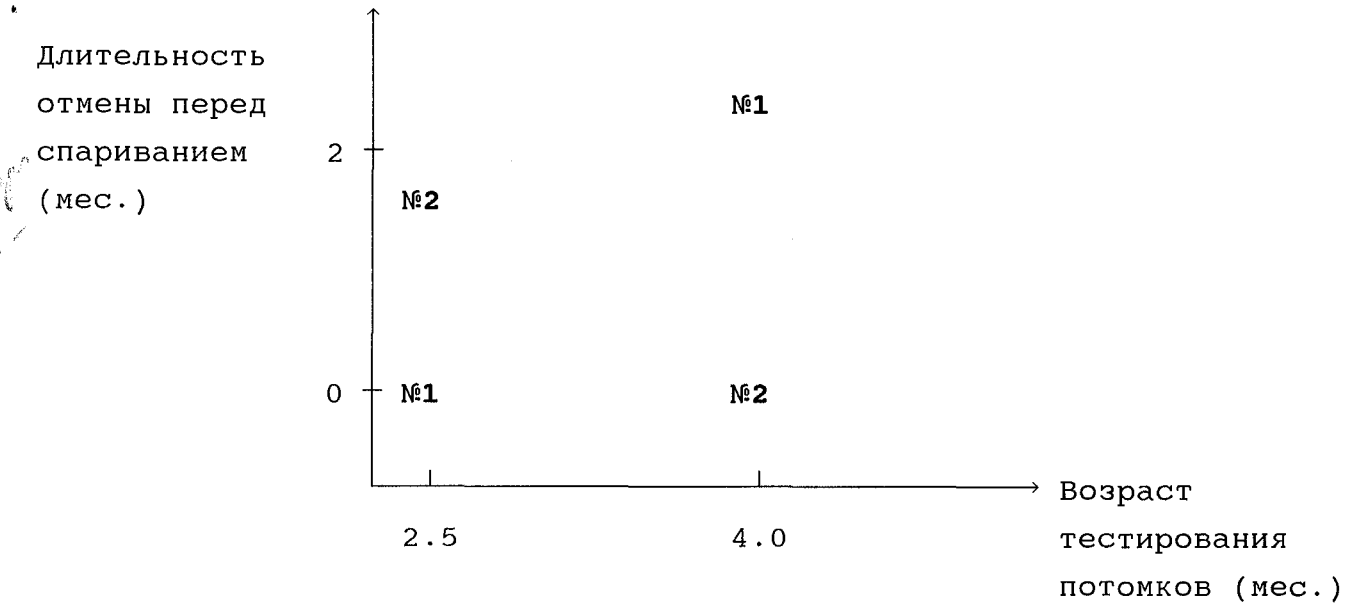
4. ЭКСПЕРИМЕНТ № 2 (1997-1998г.)

4.1. Материалы и методы (2 эксп.)

Во втором эксперименте использовались крысы стока Wistar, полученные из вивария Кардиологического научного центра (Москва). Основные этапы эксперимента отражены в Таблице 2. В эксперименте участвовали 3 группы крыс-самцов: 1) хронически морфинизированные; 2) получившие одну дозу морфина 25 мг/кг за 24 часа до спаривания (протокол Cicero et al., 1995); 3) интактные. Впоследствии все три группы рассматривались раздельно, т.к. различия между ними наблюдались во множестве тестов.

Исследование проводили таким образом, что от опытных самцов получали 2 помёта потомства F_1: 1-й помёт получен от самцов со сформированным синдромом зависимости от морфина (F_1-1), 2-й помёт - через 42 дня после окончания приёма морфина (F_1-2). Потомство F_1-1 тестировалось в тестах с введением морфина в возрасте 3.5-4.5 месяца, потомство F_1-2 - в возрасте 2-3 месяца (см. Табл.2). Данные сроки тестирования потомков были выбраны по принципу зеркального отражения протокола 1-го эксперимента (в первом эксперименте потомство F_1-1 тестировалось в возрасте 2-3 месяца, а потомство F_1-2 - 3.5-4.5 месяца /см. Табл.1/, а в данном эксперименте - наоборот /см. Табл.2/).

Таким образом в результате двух описанных в данной работе экспериментов (№1 и №2) оказались изучены четыре точки в двумерном пространстве "длительность отмены перед спариванием - возраст тестирования потомков".



Методика морфинизации родителей-самцов (2 эксп.)

Самцам массой 190-275 г (12 шт.) внутрибрюшинно вводили гидрохлорид морфина в течение 47 суток. Данный период был выбран исходя из длительности созревания сперматозоидов у крыс (42 дня, см. Friedler, 1996) и длительности периода спаривания (5 дней), определенного нашим протоколом. Использовался сухой морфин, разводимый в концентрации, зависящей от используемой дозы следующим образом: в диапазоне доз 10-30 мг/кг крысы получали 1 мл/кг раствора (1 мл раствора морфина на 1 кг веса крысы); а в диапазоне 40-60 мг/кг - 2 мл/кг. Первые 6 суток морфинизация проводилась возрастающими дозами от 10 до 60 мг/кг, увеличение дозы осуществлялось с шагом 10 мг/кг в сутки, введение каждой дозы производилось 2 раза в сутки - утром и вечером:

День морфинизации:	1	2	3	4	5	6
Дата (декабрь 1997г.):	11	12	13	14	15	16
Доза утром (мг/кг):	10	20	30	40	50	60
Доза вечером (мг/кг):	10	20	30	40	50	60

Интервал времени между "утром" и "вечером" составлял в данном эксперименте 12 часов с точностью до 1 часа (в Эксперименте №1 интервал между утренней и вечерней дозой был равен примерно 8 часам).

Оставшийся 1 месяц с небольшим животные получали 60 мг/кг также 2 раза в сутки - утром и вечером, с интервалом 12 часов. Потенциальные родители-самцы группы №2 (12 шт.) получили дозу морфина 25 мг/кг внутрибрюшинно за 24 часа перед спариванием, при этом их вес на момент введения морфина варьировал в пределах 355-460 г. Контролем служили интактные (не получавшие никаких инъекций) самцы (11шт.). В период морфинизации животные содержались в клетках Т4 (размер по днищу 34.5*56.0 см., высота 19 см.) по 5-6 шт. в каждой при свободном доступе к стандартному корму и воде.

Методика получения потомства (2 эксп.)

Хронически морфинизированные самцы на последних 5 сутках морфинизации ссаживались с интактными самками Wistar. Самцы, получавшие одну дозу морфина 25 мг/кг, через 24 часа после введения этой дозы ссаживались с интактными самками на период 5 суток. Контрольные животные также спаривались в течение этого периода. Все животные спаривались в отношении 1 самец/1 самка в клетках Т3. От этого спаривания было получе-

но потомство, называемое ниже "потомство F_1 1-го спаривания" (см. Табл.2).

После окончания спаривания введение морфина самцам было прекращено, они получили налоксон в дозе 2 мг/кг через 6 часов после введения последней дозы морфина и были посажены в клетки Т4 по 5-6 шт. в каждую на срок 42 дня (этот срок был также выбран из соображений равенства длительности созревания сперматозоидов). По прошествии этого срока самцы были спарены с новыми интактными самками. От этого спаривания было получено потомство, называемое ниже "потомство F_1 2-го спаривания" (см. Табл.2).

Методика исследования потомства и родителей-самцов (2 эксп.)

Методика изучения чувствительности к анальгетическому действию морфина не отличалась от использованной в эксперименте №1.

Методика изучения зависимости отличалась от использованной в эксперименте №1 следующим.

1. После введения налоксона вес животных измеряли в течение последующих 2 сут. с 6-часовыми интервалами, а не только через 12 и 24 ч.

2. Отличались технические детали регистрации двигательной активности: вместо компьютера AT 286/287, 14 MHz, 2 Mb RAM был использован более современный компьютер AT 386 DX/387, 40 MHz, 8 Mb RAM, что позволило использовать более совершенную программу для регистрации двигательной активности животных и одновременно регистрировать в виварии температуру в 3-х точках, влажность и освещенность. Таким образом, оборудование позволяло регистрировать двигательную активность 54 животных одновременно и непрерывно (вместе с температурой в виварии, влажностью и освещенностью).

Методика определения содержания катехоламинов и их метаболитов в среднем мозге и гипоталамусе.

Применялась для исследования самцов F_1-1 (2 эксп.).

Определение содержания свободных катехоламинов и их метаболитов в среднем мозге и гипоталамусе экспериментальных животных проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией (ВЭЖХ-ЭД) на хроматографе СС-4, фирмы BAS, США.

Катехоламины и метаболиты разделяли на обращенно-фазной колонке

Nucleosil-C_{18} или Adsorbosphere-C_{18}, 5 мкм, 150*4.6 мм (Alltech, США) с преколонкой - Adsorbosphere-C_{18}, 5 мкм, 10*4.6 мм (Alltech), и определяли электрохимически, используя амперометрический детектор LC-4B с рабочим электродом - MF1000 или MF1046 (BAS, США).

Животных декапитировали, быстро на холоду выделяли средний мозг и гипоталамус и замораживали при -70^0 С до момента определения КА. Гомогенизацию осуществляли в холодной (t = 0 - 4^0 С) 0.1 Н $HClO_4$ с добавлением внутреннего стандарта - дигидроксибензиламина (ДГБА) - 100 нг/мл. Гомогенизацию проводили в стеклянном гомогенизаторе с тефлоновым пестиком, помещенном в ледяную баню; при 5000 об/мин, 30 сек.

Пробы центрифугировали при 10000g, 20 минут, (t = 0 - 4^0 С). Отбирали аликвоту надосадочной жидкости и фильтровали центрифугированием через капроновые фильтры, 0.2 мкм, d = 8.5 мм. Отбирали 20 мкл фильтрата и вводили в хроматографическую систему.

а). Для разделения катехоламинов - норадреналина (НА), адреналина (А), дофамина (ДА) в качестве подвижной фазы использовали 70 мМ натрий-фосфатный буфер (Na_2HPO_4), содержащий 33 мМ лимонной кислоты, 1 мМ Na_4ЭДТА, 0.5 мМ гептансульфоната натрия, 8% метанола (v/v), pH=5.2 (Krstulovic, 1981).

Определение КА осуществляли на стеклоуглеродном электроде (MF1000 или MF1046) при потенциале + 0.6 В относительно хлорсеребряного Ag/AgCl электрода сравнения (MW2021, BAS). Скорость протока подвижной фазы составляла 0.6 мл/мин.

б). Для разделения метаболитов катехоламинов - 3-метокси, 4-оксифенилгликоля (МОФЭГ), норметанефрина (НМН), 3,4-диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК), гомованилиновой кислоты (ГВК) использовали подвижную фазу следующего состава: 0.1 М натрий-фосфатный буфер (pH=3.2), содержащий 0.15 мМ ЭДТА, 0.3 мМ гептансульфоната натрия и 18% метанола (v/v).

Детекцию осуществляли на стеклоуглеродном электроде при потенциале + 0.85 В против хлорсеребряного электрода сравнения. Скорость потока составляла 0.8 мл/мин.

Обработку данных проводили на интеграторе CJ4100 (LDC/Milton Roy), или на компьютере *Hyundai HCM1420* (AT 286/287) с использованием хроматографической программы - 712 (ф. Gilson, Франция).

Система ВЭЖХ включала также следующие составные части: манометрический модуль - 802C, насос-302, систему сопряжения хроматографа с компьютером - 506B (ф. Gilson, France).

В качестве сравнения использовали смесь катехоламинов или метаболитов, при концентрации каждого компонента в смеси 50 нг/мл 0.1 Н хлорной кислоты.

В исследованиях использовали следующие реактивы: норадреналин, адреналин, дофамин, 3.4-дигидроксибензиламин, гомованилиновая кислота, ванилиновая кислота, 3,4-диоксифенилуксусная кислота, норметанефрин, 3-метокси,4-оксифенилгликоль (Sigma, США). Лимонная кислота, натриевая соль гептансульфоновой кислоты, Na_2HPO_4, NaH_2PO_4, ЭДТА, Na_2 ЭДТА, Na_4ЭДТА (Serva, ФРГ). Метанол (Chemapol, ЧССР), $HClO_4$ (ДИА-М, СССР).

В опытах использовали воду, получаемую перегонкой дистиллированной воды через систему фильтров Milli-Q, Reagent Grade Water System (Millipore, France). Подвижную фазу перед использованием фильтровали через нейлоновые мембраны 0.2 мкм, 47 мм (Alltech).

4.2. **Результаты и обсуждение** (2 эксп.)

Результаты тестирования родителей-самцов (2 эксп.)

Для того, чтобы убедиться, что у родителей-самцов имелся выраженный синдром зависимости, их фоновые пороги болевой чувствительности были исследованы в тестах "отдергивание хвоста" и " горячая пластинка". Кроме того, уровень их физической зависимости регистрировался путем измерения потери веса после введения налоксона в дозе 2 мг/кг (налоксон был введен только животным, подвергнутым ранее хронической морфинизации; животным, получившим одну дозу морфина 25 мг/кг перед спариванием, а также контрольным животным, налоксон не вводился).

Кроме того, регистрировался вес животных в период морфинизации, спаривания, и после введения налоксона.

Результаты тестирования родителей-самцов представлены на рис.6.

На рис.6А, 6Б изображены для сравнения данные по 1-му эксперименту: на рис.6А изображен вес в момент начала морфинизации, в момент начала периода спаривания с самками, в момент окончания периода спаривания, в момент 24 часа после введения налоксона и в момент 48 часов после введения налоксона. Достоверные отличия между группами отсутствуют, однако видно, что хронически морфинизированные животные (группы №1 и №2) имели в конце морфинизации на 20 г. меньший вес, чем контрольные животные (группа №3). Кроме того, видно, что животные, имевшие в период спаривания суточную отмену введения морфина (группа №2), в

период спаривания не изменили свой вес, в то время как животные, чья морфинизация продолжалась без перерыва (группа №1) за этот же период увеличили свой вес приблизительно на 10 грамм. Еще более яркая разница наблюдалась между группами №1 и №2 после введения налоксона: группа №1 через 24 часа после его введения потеряла более 20 г. веса на крысу, в то время как потеря веса у крыс, имевших непродолжительную отмену незадолго до введения налоксона (группа №2), составила менее 10 г. на крысу ($P < 0.0017$). Обсуждаемая потеря веса в период спаривания и после введения налоксона изображена отдельно на рис.6Б.

На рис.6В, 6Г, 6Д, 6Е и 6Ж представлены данные по 2-му эксперименту. Хронически морфинизированные животные за 40 дней морфинизации приобрели в среднем 80 г., в то время как контрольные животные увеличили свой вес в среднем на 160 г. (см.рис.6В). Различия в весе становились достоверными на уровне $P < 0.05$ начиная с 8-го дня морфинизации. Различия в весе престали быть достоверными лишь через 42 дня после окончания хронической морфинизации, но не через 15 дней после её окончания (см.рис.6Г). Изменения в весе после введения 25 мг/кг морфина животным группы №2 свидетельствуют о том, что в течение последующих 6 дней после введения этой дозы животные группы №2 не приобретали вес, как хронически морфинизированные и интактные животные, а теряли его (см.рис.~~2Г, 2Д~~).

Можно видеть, что сразу же по окончании периода морфинизации и, соответственно, окончания периода 1-го спаривания с самками (см. рис.6Е, 6Ж), родители-самцы имели достоверно сниженные относительно контрольной группы фоновые пороги болевой чувствительности в тесте отдергивания хвоста (рис.6Е) и формально недостоверно сниженные фоновые пороги болевой чувствительности в тесте горячая пластинка (рис.6Ж). Введение тестовой дозы морфина 10 мг/кг в этом эксперименте родителям-самцам не производилось, чтобы сохранить животных контрольной группы интактными для будущего спаривания №2.

После введения налоксона хронически морфинизированным животным потеря веса в этой опытной группе на сроке 24 часа с большой достоверностью превосходила соответствующую потерю в контрольной группе (рис.6Д). Описанная группа фактов свидетельствует о том, что родители-самцы группы №1 после окончания морфинизации имели сниженные фоновые пороги болевой чувствительности и четко выраженный абстинентный синдром после отмены введения анальгетика.

Таким образом, родители-самцы непосредственно после окончания пе-

риода хронической морфинизации имели выраженный синдром зависимости со всеми его проявлениями.

Результаты тестирования потомства F_1-1 (2 эксп.)

Результаты тестирования потомства F_1 1-го спаривания приведены на рис.7-9, рис.17, рис.26-29, рис.59-60 и рис.87. Самцы из этого потомства были протестированы на фоновые пороги болевой чувствительности в двух возрастах: 2.5 месяца и 3.5 месяца (в тестах "отдергивание хвоста" и "горячая пластинка" на каждом сроке), что изображено на рис.7. Тестирование реакций этих самцов на острое введение морфина было осуществлено в возрасте 3.5 мес., морфинизация и введение налоксона - в возрасте 4 мес.; результаты приведены на рис.8. Тестирование самок F_1 1-го спаривания на острое введение морфина было осуществлено в возрасте 4 месяца; результаты представлены на рис.9.

Фоновые пороги болевой чувствительности

В тесте отдергивания хвоста самцы и самки двух опытных групп (№1 и №2) показали обычные фоновые пороги болевой чувствительности (рис.7А-Г). Причем данные пороги в процессе взросления животных существенным образом не изменялись и были одинаковыми в возрасте 2.5-3.0 и 3.5-4.0 мес.

Но в тесте горячая пластинка самцы из групп №1 и №2 (потомки хронически морфинизированных и однократно морфинизированных самцов) показали в возрасте 2.5 мес. увеличенные фоновые пороги болевой чувствительности ($P < 0.00057$ и $P < 0.0015$, рис.7Д,Е). В возрасте 3.5 мес. эти же животные показали нормальные пороги болевой чувствительности ($P < 0.26$ и $P < 0.44$, рис.7Е). Обращает на себя внимание факт, что в течение этого же периода фоновые пороги болевой чувствительности животных контрольной группы никак не изменялись.

В интервале между 1-м и 2-м тестированием фоновых порогов болевой чувствительности часть животных из опытных и контрольных групп была декапитирована для исследования содержания катехоламинов и их метаболитов в среднем мозге и гипоталамусе (эти результаты представлены на рис.59-60). Для того, чтобы показать, что вышеупомянутые изменения фоновых порогов болевой чувствительности в тесте горячая пластинка действительно обусловлены взрослением животных, а не исключением части животных из популяции, мы отдельно представили результаты тестирования в возрасте 2.5 мес. тех животных, которые не были декапитированы и при-

няли участие во 2-м тестировании (рис.7Ж), и тех животных, которые были декапитированы для исследования содержания катехоламинов (рис.7К). Можно видеть, что отношения между подгруппами впоследствии декапитированных и недекапитированных животных подобны и, более того, различия остаются формально достоверными как среди недекапитированных ($P < 0.0039$ и $P < 0.031$, рис.7Ж), так и среди декапитированных (в последнем случае только при объединении двух опытных групп: $P < 0.049$, рис.7К). Данный результат свидетельствует о том, что изменения фоновых порогов опытных животных обусловлены именно взрослением последних.

Самки опытных групп в 1-м тестировании на горячей пластинке формально не отличались от контроля, хотя имели сильно выраженную тенденцию в сторону снижения фоновых порогов болевой чувствительности (рис.7"3"). Однако во втором тестировании (через 1 месяц) эти же животные показали достоверно сниженные фоновые пороги болевой чувствительности, причем наибольшее уменьшение порога было обнаружено у самок-потомков однократно морфинизированных самцов ($P < 0.029$), в то время как самки-потомки хронически морфинизированных самцов имели достоверные отличия от контроля только в совокупности с потомками однократно морфинизированных животных ($P < 0.049$). При этом следует иметь ввиду, что достоверные отличия во втором тестировании у самок были достигнуты по-видимому не за счет изменения средних, а за счет уменьшения дисперсий.

В любом случае обращает на себя внимание факт, что направленность изменений фоновых порогов болевой чувствительности в тесте горячая пластинка у потомков-самцов и потомков-самок противоположна по знаку и имеет противоположную динамику по модулю: в молодом возрасте потомки-самцы имеют повышенный порог болевой чувствительности, а потомки-самки - нормальный; в процессе взросления потомков-самцов фоновый порог уменьшается и становится нормальным, а в процессе взросления потомков-самок фоновый порог становится достоверно пониженным.

Полученные в эксперименте №2 данные по фоновым порогам болевой чувствительности в тестах отдергивания хвоста и горячая пластинка в возрасте 2.5 мес. у потомков-самцов поколения F_1-1 буквально совпадают с результатами тестирования потомков-самцов F_1-1 в эксперименте №1 (см.рис.2А,В).

Однако данные эксперимента №2 свидетельствуют также и о том, что значения фоновых порогов болевой чувствительности в тесте "горячая

пластинка" у потомков-самцов опытных групп по мере взросления животных, а именно к возрасту 3.5 мес., приближаются к показателям контрольных животных.

Интересно, что данная закономерность имеет место не только у потомков хронически морфинизированных самцов, но и у потомков, полученных от самцов, имевших одну дозу морфина 25 мг/кг за 24 часа перед спариванием. Однако обсуждаемые изменения выражены все-таки у потомков хронически морфинизированных самцов в значительно большей степени.

Чувствительность к анальгетическому эффекту морфина

Потомки-самцы обеих опытных групп показали несколько пониженную чувствительность к морфину в тестах отдергивания хвоста и горячая пластинка /формальная достоверность достигается в каждом из тестов только при объединении опытных групп/ (рис.8А-Б).

Данный результат (пониженная чувствительность к морфину) является диаметрально противоположным результату тестирования F_1-1(эксп.1), не совпадает с результатом тестирования F_1-2(эксп.1) и F_1-3(эксп.1) и как будто противоречит результатам (Cicero et al., 1995) и (Eriksson et al., 1989). Однако протоколы указанных экспериментов в действительности различались множеством параметров:

1) возрастом тестируемых потомков;
2) наличием отмены в группах хронической морфинизации;
3) возрастом родителей-самцов, получавших 25 мг/кг.

В отношении возраста потомков необходимо исследовать следующую гипотезу: в течение взросления животных-потомков изменение реакции на морфин может менять знак (в цитированных опытах тестировали животных при весе 300г., что соответствует возрасту 2-2.5 мес., в то время как животные F_1-1 (2 эксп.) тестировались в возрасте 3.5 мес. Однако данная гипотеза должна быть отброшена как неверная, поскольку животные F_1-2 также тестировались в возрасте порядка 4 мес. и не показали сниженной чувствительности к морфину.

В отношении отмены в группах хронической морфинизации необходимо проверить следующую гипотезу: отсутствие отмены введения морфина в течение всего периода морфинизации родителей-самцов является важным фактором, обусловливающим пониженную чувствительность к морфину у потомков (в цитированных работах имела место отмена введения морфина в течение периода от 24 часов (Эксперимент №1) до 5 суток (Eriksson et

al., 1989), в то время как только в Эксперименте №2 интервал между введениями морфина составлял строго 12 часов на протяжении всего периода морфинизации). Данная гипотеза может оказаться верной, однако она не объясняет различий между результатами (Cicero et al., 1995) и результатами тестирования соответствующей группы в Эксперименте №2.

В отношении возраста родителей-самцов, получавших 25 мг/кг, необходимо проверить следующую гипотезу: при введении названной дозы животным в возрасте 2.0-2.5 мес. у потомков наблюдается повышенная чувствительность к морфину, а при введении этой же дозы в возрасте 3.5-4.0 мес. у потомков наблюдается пониженная чувствительность к морфину. Данная гипотеза может оказаться верной, однако она имеет отношение только к группе родителей, получавшей одну дозу 25 мг/кг за 24 часа перед спариванием.

На основе двух вышеприведенных абзацев, содержащих частные выводы, может быть сформулировано общее заключение: если родитель-самец имел отмену введения морфина в молодом возрасте (2.0-2.5 мес.) или же в молодом возрасте получил одну дозу морфина 25 мг/кг, то его потомки-самцы в молодом возрасте характеризуются повышенной чувствительностью к морфину; если родитель-самец не имел отмены введения морфина в течение длительной (42-47 сут.) морфинизации или в же получил одну дозу морфина 25 мг/кг в зрелом возрасте (3.5-4.0 мес.), то его потомки-самцы в зрелом возрасте характеризуются пониженной чувствительностью к морфину.

Результаты тестирования самок F_1-1 (2 эксп.).

Результаты тестирования самок, представленные на рис.9, показали практически полное совпадение между животными опытных и контрольной групп в реакциях на введение тестовой дозы морфина 10 мг/кг, что в общем-то согласуется с результатами эксперимента №1 и данными Cicero et al. Единственное достоверное различие между группами, полученное в данном эксперименте, состоит в пониженном фоновом пороге болевой чувствительности в тесте горячая пластинка у потомков-самок, полученных от самцов, имевших одну дозу морфина 25 мг/кг за 24 часа перед спариванием ($P < 0.029$) (рис.9Б). Таким образом, у группы №2 пониженный порог болевой чувствительности у самок в возрасте 4 мес. в тесте горячая пластинка противоположен повышенному порогу болевой чувствительности самцов в возрасте 2.5 мес. (рис.7Д), но совпадает по направлению с недостоверно пониженным порогом болевой чувствительности этих же самцов в возрасте 3.5 мес. (рис.7Е).

Скорость выработки толерантности

У опытных самцов обеих групп в тесте отдергивания хвоста скорость изменения фонового порога болевой чувствительности (I), скорость изменения ненормированного анальгетического эффекта морфина (A) и скорость изменения нормированного на фоновый порог анальгетического эффекта морфина (R) между 1-м и 2-м введением морфина не отличались от аналогичных показателей контрольных животных (интервал времени между двумя инъекциями - 24 часа) (рис.26А). Однако у опытных самок - потомков хронически морфинизированных животных (группа №1) скорость выработки толерантности к морфину судя по ненормированному анальгетическому эффекту была снижена и приближалась к формальной достоверности ($P < 0.054$, рис.28А).

Однако в тесте горячая пластинка у опытных самцов и опытных самок, являющихся потомками хронически морфинизированных самцов, скорость выработки толерантности к морфину судя по ненормированному анальгетическому эффекту была существенно увеличена ($P < 0.047$ и $P < 0.017$ соответственно, рис.26Б, 28Б). Потомки однократно морфинизированных самцов не отличались от контрольных животных, и только у потомков-самок в тесте горячая пластинка скорость выработки толерантности судя по нормированному анальгетическому эффекту была несколько понижена ($P < 0.053$, рис.28Б).

Увеличенная скорость выработки толерантности к морфину, обнаруженная у потомков хронически морфинизированных самцов в настоящем эксперименте, совпадает с аналогичным результатом, достигнутом ранее в Эксперименте №1 /сравните F_1-1(1 эксп.) и F_1-1(2 эксп.)/. Однако в 1-м эксперименте такой результат был получен в тесте отдергивания хвоста, а во 2-м - в тесте горячая пластинка.

Отдельное рассмотрение 1-го и 2-го тестирований не проясняет, к сожалению, ситуацию, но позволяет получить дополнительную информацию к размышлению.

Во 2-м тестировании отдергивания хвоста потомки-самцы, полученные от однократно морфинизированных самцов и интактных самок, показали уменьшенную чувствительность к морфину судя по ненормированному анальгетическому эффекту ($P < 0.047$, рис.27А). При совместном рассмотрении опытных групп они показали и уменьшенный ненормированный анальгетический эффект, в точности такой же, как и при 1-м тестировании ($P < 0.046$, рис.27А). Во 2-м тесте на горячей пластинке потомки-самцы обеих опытных групп показали уменьшенную чувствительность к морфину судя по

ненормированному анальгетическому эффекту (хотя формально недостоверно - $P < 0.076$ и $P < 0.058$ соответственно). В случае нормированного на фоновый порог анальгетического эффекта, потомки-самцы, полученные от хронически морфинизированных самцов и интактных самок, во 2-м тестировании показали достоверно уменьшенную чувствительность к морфину ($P < 0.047$, рис.27Б). При рассмотрении объединения из 2-х опытных групп, уменьшенная чувствительность к морфину в тесте горячая пластинка становится очевидной как в случае нормированного, так и в случае ненормированного анальгетического эффекта ($P < 0.025$ и $P < 0.043$ соответственно, рис.27Б).

Во 2-м тестировании потомков-самок было установлено, что все опытные группы имеют нормальные показатели в тесте отдергивания хвоста. Однако в тесте горячая пластинка потомки-самки, полученные от однократно морфинизированных самцов и интактных самок, почему-то показали значительно уменьшенный фоновый порог болевой чувствительности ($P < 0.00097$, рис.29Б), при полностью нормальных остальных показателях. Уменьшенный фоновый порог проявлялся у этих животных и при 1-м тестировании ($P < 0.030$, рис.29Б). Но при 1-м тестировании он был сопряжен с уменьшенным ненормированным анальгетическим эффектом морфина ($P < 0.032$), чего при 2-м тестировании не наблюдалось ($P < 0.29$).

Таким образом, было установлено, что потомки однократно или хронически морфинизированных самцов в разных тестах и в различной степени имеют сниженную чувствительность к анальгетическому действию морфина. Данный факт сочетается с увеличенной скоростью выработки толерантности, но только у потомков (самцов и самок), полученных от хронически морфинизированных самцов. Кроме того, сниженная чувствительность к морфину более выражена у самцов, чем у самок, и более при 2-м тестировании, чем при 1-м. Забегая несколько вперед отметим, что данный факт удивительным образом сочетается у самцов обеих опытных групп с увеличенной скоростью приобретения физической зависимости в процессе проведения стандартной морфинизации.

Формирование физической зависимости

Потомки-самцы F_1-1 хронически морфинизированных животных при морфинизации в течение 5.5 суток потеряли достоверно меньше веса ($P < 0.022$, рис.8В), чем потомки контрольных животных. Этот результат качественно совпадает с результатом тестирования самцов F_1-1 1-го эксперимента, хотя в последнем случае формальная достоверность не была дос-

тигнута ($P < 0.099$, рис.2Д).

Потомки-самцы F_1-1, полученные от самцов, имевших одну дозу морфина 25 мг/кг за 24 часа до спаривания, при морфинизации в течение 5.5 суток также имели значительно пониженную потерю веса по сравнению с контрольными животными, хотя результат не достиг формальной достоверности ($P < 0.086$, рис.8В).

При тестировании физической зависимости после предварительной морфинизации самцы F_1 1-го спаривания обеих опытных групп показали значительно увеличенную потерю веса в течение 24 часов после введения налоксона в дозе 2 мг/кг ($P < 0.012$, $P < 0.029$ соответственно, в совокупности $P < 0.0040$, рис.8В). Этот результат в случае потомков хронически морфинизированных самцов буквально совпадает с результатом тестирования самцов F_1-1 в эксперименте №1 ($P < 0.00066$, рис.2Д).

В течение 5 суток, последовавших после введения отдельной дозы морфина 60 мг/кг, только потомки самцов, имевших одну дозу морфина, (группа №2) показали достоверное увеличение веса по сравнению с контрольными животными ($P < 0.045$), в то время как увеличение веса потомков хронически морфинизированных животных (группа №1) было формально недостоверно ($P < 0.17$). Данный параметр в Эксперименте №1 не тестировался, однако его хорошая (в данном эксперименте) корреляция с потерей веса в течение периода морфинизации привлекает к себе внимание.

На рис.87 потеря веса в течение морфинизации и после введения налоксона представлена для этих же животных более детально (с 6-часовыми интервалами времени между последовательными взвешиваниями после введения налоксона и с промежуточным взвешиванием в середине периода морфинизации). Небольшие различия в значениях достоверностей между рис.8Б и рис.87А объясняются чуть-чуть разным количеством животных и являются непринципиальными (после введения отставленной дозы морфина 60 мг/кг погибло по 1 особи из каждой опытной группы - эти 2 самца исключены из рис.8В, но присутствуют на рис.87).

Из более детального рассмотрения потерь веса животными в период 5.5-дневной морфинизации следует, что в этот период различия между потомками однократно морфинизированных самцов и контролем появились только во 2-ю половину периода морфинизации, но были выражены там довольно сильно ($p < 0.0047$, рис.87Б), в то время как различия между потомками хронически морфинизированных самцов и контролем возрастали равномерно в течение всего периода морфинизации и достигли достоверности только за весь этот период ($p < 0.015$, рис.87А).

В период после введения налоксона более детальное рассмотрение с методической точки зрения свидетельствует о том, что период 24 часа после введения налоксона является самым показательным для данного протокола - за этот период потери веса достигают максимальных различий между опытными и контрольной группами. С исследовательской точки зрения обращает на себя внимание факт, что, по крайней мере в рамках данного эксперимента, различия между опытными и контрольной группами заключались не в различиях максимально достижимых для каждой группы потерь веса за весь рассмотренный период, а скорее в скоростях потерь веса в течение первых 24 часов после введения налоксона - потомки морфинизированных животных теряли вес достоверно быстрее потомков контрольных животных в 1-е 24 часа, но к 36 часам после инъекции различия между группами снижались и достоверности пропадали (потомки контрольной группы догоняли по потере веса опытных самцов на интервале 24-42 часа) (рис.87А).

При тестировании двигательной активности на фоне введения 60 мг/кг морфина (рис.17) потомки-самцы, полученные от хронически морфинизированных родителей-самцов, показали сниженную двигательную активность в течение 2-х часов после введения морфина (угнетение двигательной активности) и повышенную двигательную активность в период 3.5-5.5 часов после введения (рис.17А). Потомки-самцы, полученные от крыс-самцов, имевших одну дозу морфина за 24 часа перед спариванием (рис.17Б), показали паттерн двигательной активности, практически совпадающий с паттерном двигательной активности контрольных животных (рис.17В). Особо интересно при этом, что паттерн двигательной активности самих контрольных животных буквально совпал с паттерном двигательной активности контрольных животных F_1-1 в Эксперименте №1 (сравните контрольные группы на рис.17В (группа 3) и рис.3В (группа 2)). Данный факт будет специально обсужден после описания результата аналогичного тестирования животных F_1-2 (эксп. №2).

Таким образом, при тестировании физической зависимости у самцов F_1-1 в эксперименте №2 мы не только подтвердили результат эксперимента №1 - убедились в наличии увеличенной физической зависимости у опытных животных после стандартной морфинизации, но и подтвердили наше предположение о том, что увеличенная физическая зависимость не является результатом увеличенной чувствительности к анальгетическому действию морфина. Рассмотрим далее результаты биохимических исследований потомства F_1-1 в Эксперименте №2.

Результаты определения содержания катехоламинов и их метаболитов в среднем мозге и гипоталамусе у самцов F_1-1 (2 эксп.)

Результаты

Результаты определения дофамина (ДА), норадреналина (НА) и их метаболитов в среднем мозге и гипоталамусе потомства представлены на рис.59,60. В среднем мозге потомства самцов с опиатной зависимостью содержание ДА и НА не отличалось достоверно от показателей потомства контрольных животных (рис.59А). Однако, содержание МОФЭГ и норметанефрина (см. схему метаболизма катехоламинов на рис.58Б) было достоверно ниже контрольного уровня ($P < 0.016$ и $P < 0.031$ соответственно, рис.59А). В группе потомства самцов, получавших однократную инъекцию морфина перед спариванием, достоверных изменений содержания метаболитов катехоламинов в среднем мозге обнаружено не было.

В гипоталамусе потомства самцов, длительно получавших морфин, содержание дофамина было достоверно повышено ($P < 0.037$), а норадреналина снижено ($P < 0.024$) по сравнению с контролем (рис.59Б,60). У этих животных было также повышено содержание в гипоталамусе МОФЭГ ($P < 0.0039$) и ГВК ($P < 0.037$). Содержание МОФЭГ в гипоталамусе было также достоверно увеличено и у потомства однократно морфинизированных самцов, но в значительно меньшей степени ($P < 0.010$). При совместном рассмотрении двух опытных групп содержание МОФЭГ в гипоталамусе оказывается увеличенным с достоверностью $P < 0.0014$ (рис.59Б).

Обсуждение

Наиболее важный путь инактивации синаптического дофамина (около 90%) - обратный захват медиатора. Внутри нейрона дофамин либо депонируется в везикулах, либо разрушается с помощью моноаминоксидазы (МАО), превращаясь в ДОФУК и далее в неактивный метаболит. Оставшиеся 10% дофамина, не поступившие в нейрон, превращаются с помощью катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ) в 3-метокситирамин (3-МТ), а затем с помощью МАО в ГВК. Концентрации дофамина и продуктов его разрушения ДОФУК и ГВК рассматриваются как индикаторы дофаминергической активности. Норадреналин с помощью КОМТ превращается в норметанефрин (НМН), а с помощью МАО - в диоксифенилгликоль и далее - в МОФЭГ (см. рис.58Б).

В нашей работе показано, что в среднем мозге потомства самцов с опиатной зависимостью снижено содержание как норадреналина, так и его метаболитов НМН и МОФЭГ при неизменных показателях содержания дофамина и его метаболитов.

В гипоталамусе потомства длительно морфинизированных самцов обна-

ружено снижение содержания норадреналина, сопровождающееся ростом концентрации его метаболита МОФЭГ, что может свидетельствовать об активации катаболизма норадреналина с помощью МАО и КОМТ. В гипоталамусе также было установлено повышение содержания дофамина и его метаболита ГВК. Эти изменения могут быть вызваны несколькими причинами - усилением синтеза медиатора при неизменной скорости катаболизма, снижением активности фермента синтеза норадреналина из дофамина - дофамин-β-гидроксилазы (DBH). Последнее предположение представляется логичным в связи с фактом пониженного содержания норадреналина в гипоталамусе потомства длительно морфинизированных самцов (рис.60).

Наши данные согласуются с результатами исследования содержания метаболитов дофамина и активности DBH в крови подростков - сыновей потребляющих наркотики отцов (Gabel et al., 1994). Было показано, что эти подростки имели достоверно более высокие показатели содержания ГВК и сниженную активность DBH по сравнению с группой контрольных испытуемых. Показано, что в гипоталамусе и крови происходят однонаправленные сдвиги содержания дофамина и его метаболитов при некоторых фармакологических воздействиях, что позволяет с большой долей осторожности проводить аналогию между полученными нами в эксперименте данными и результатами исследования Gabel et al.

Показано, что хроническое введение морфина крысам приводит к увеличению содержания дофамина в гипоталамусе (Martinez-Pinero et al., 1994). Считают, что гиперактивность катехоламинергических нейронов гипоталамуса представляет один из физиологических механизмов, участвующих в формировании "синдрома отмены" на уровне гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Согласно полученным в настоящей работе данным, в гипоталамусе потомства хронически морфинизированных самцов наблюдаются изменения фонового содержания дофамина, однонаправленные с изменениями этого показателя у их отцов, возникающие в результате длительного действия морфина.

Результаты тестирования потомков F_1-2 (2 эксп.)

Результаты тестирования самцов и самок F_1 2-го спаривания представлены на рис.10-11, рис.18 и рис.30-33.

Чувствительность к анальгетическому эффекту морфина

Животные-самцы продемонстрировали полное совпадение между опытными и контрольной группами в отношении фоновых порогов болевой чувствительности и реакции на введение 10 мг/кг морфина (хотя имеется видимая

глазом, но формально недостоверная тенденция в направлении снижения чувствительности к морфину у обеих опытных групп в тесте горячая пластинка, рис.10Б).

Результаты тестирования самок, представленные на рис.11, показали практически полное совпадение между животными опытных и контрольной групп как в фоновых порогах болевой чувствительности, так и в реакциях на введение тестовой дозы морфина.

Результаты тестирования самцов, полученные в настоящем эксперименте, в совокупности с данными эксперимента №1 позволяют заключить, что наличие или отсутствие повышенного анальгетического эффекта морфина у потомков хронически морфинизированных самцов при тестировании последних в молодом возрасте обусловлено отсутствием или наличием интервала времени между окончанием хронической морфинизации родителей-самцов и спариванием последних с интактными самками. В частности, если интервал времени между концом морфинизации и спариванием равен нулю, то потомки в молодом возрасте имеют повышенную чувствительность к морфину, а если этот интервал времени превосходит 42 дня, то потомки обладают нормальной чувствительностью к морфину. Этот вывод отчасти подтвержден также результатом тестирования самцов F_1-3 (1 exp.).

Формально существуют различия между опытными самками группы №1 и №2 (потомками хронически морфинизированных самцов и потомками самцов, получивших одну дозу морфина 25 мг/кг): группа №1 продемонстрировала относительно ослабленный анальгетический эффект морфина в тесте отдергивания хвоста ($P < 0.034$, рис.11А) и относительно усиленный анальгетический эффект в тесте горячая пластинка ($P < 0.014$, рис.11Б).

Данный факт пока не имеет объяснения. Однако можно отметить, что аналогичные различия, но с обратным знаком, уже встречались в рамках настоящей работы, в случае тестирования потомков-**самцов**, полученных от хронически и однократно морфинизированных родителей-самцов. В частности, в Эксперименте №1 потомки-самцы группы F_1-1 показали повышенную чувствительность к морфину в тесте отдергивания хвоста, но не горячая пластинка, в то время как в работе (Cicero et al., 1995) потомки-самцы показали повышенную чувствительность к анальгетическому эффекту морфина именно в тесте горячая пластинка.

Скорость выработки толерантности

Потомки-самцы, полученные от хронически и однократно морфинизированных самцов, при совместном рассмотрении показали чуть-чуть умень-

шенную скорость выработки толерантности к морфину в тесте отдергивания хвоста ($P < 0.041$, рис.30А). Среди потомков-самок, а также среди потомков-самцов в тесте горячая пластинка, достоверные отличия между опытными и контрольными группами в отношении скорости выработки толерантности и скорости изменения фоновых порогов болевой чувствительности отсутствовали (рис.30Б и рис.32).

При отдельном рассмотрении 1-го и 2-го тестирований было установлено, что потомки-самцы не имеют значимых отличий между опытными и контрольной группами в тестах отдергивания хвоста и горячая пластинка ни в 1-й, ни во 2-й день тестирования (рис.31). Однако при 2-м тестировании потомков-самок обнаружилось, что эти животные показали чуть-чуть увеличенный фоновый порог болевой чувствительности в тесте отдергивания хвоста ($P < 0.058$, рис.33А) и достоверно уменьшенную чувствительность к анальгетическому действию морфина в тесте горячая пластинка, что можно было наблюдать при рассмотрении ненормированного и нормированного анальгетического эффекта ($P < 0.053$ и $P < 0.015$ соответственно, рис.33Б).

Формирование физической зависимости

Однако несмотря на то, что у потомков-самцов F_1-2 фоновые пороги и реакции на острое введение морфина не отличались от контроля, в процессе их последующей морфинизации в течение 5.5 суток и в период после введения налоксона в дозе 2 мг/кг выявились относительно неожиданные различия между группами (рис.10В).

Во-первых, только потомки хронически морфинизированных самцов в период морфинизации приобрели достоверно больше веса по сравнению с контрольными животными ($P < 0.048$).

Во-вторых, только потомки самцов, получивших одну дозу морфина 25 мг/кг перед спариванием, потеряли достоверно **меньше** веса после введения налоксона по сравнению с контрольными животными ($P < 0.0076$), т.е. их физическая зависимость после прохождения стандартного протокола морфинизации оказалась меньше контрольной. Замечательно, что данный факт противоположен результату тестирования животных этой же группы 1-го спаривания (рис.8В), где животные потеряли достоверно **больше** веса ($P < 0.029$), что свидетельствует о протекании определенных процессов, отражающихся на потомстве, в организме родителя-самца после введения 25 мг/кг морфина в течение нескольких суток или недель.

В-третьих, только потомки хронически морфинизированных самцов в

течение 5 суток после введения отдельной дозы морфина 60 мг/кг приобрели меньше веса, чем контрольные животные, хотя данный результат формально недостоверен ($P < 0.084$).

На рис.88 потеря веса в течение морфинизации и после введения налоксона представлена для этих же животных более детально (с 6-часовыми интервалами времени между последовательными взвешиваниями после введения налоксона и с промежуточным взвешиванием в середине периода морфинизации). Гибели животных после введения отставленной дозы морфина 60 мг/кг в данном случае не наблюдалось и указанные значения достоверностей на рис.10В и рис.88А совпадают полностью.

Из более детального рассмотрения потерь веса животными в период 5.5-дневной морфинизации следует, что в этот период различия между потомками хронически морфинизированных самцов и контролем возрастали приблизительно равномерно в течение всего периода морфинизации, как и в случае животных от 1-го спаривания (рис.87А), и достигли достоверности за весь упомянутый период ($p < 0.048$, рис.88А). В течение всего периода морфинизации различия между потомками однократно морфинизированных самцов и контролем отсутствовали.

В период после введения налоксона более детальное рассмотрение свидетельствует о том, что потомки однократно морфинизированных самцов в данном эксперименте обладали не только замедленной скоростью нарастания потерь веса, но и уменьшенной максимально достижимой потерей веса за весь рассмотренный период (42 ч., рис.88А). В течение всего этого периода различия между потомками хронически морфинизированных самцов и контролем отсутствовали. То есть в данном эксперименте потомки хронически морфинизированных самцов отличались от контроля только в период морфинизации, а потомки однократно морфинизированных - только в период после введения налоксона, что уже было отмечено выше (рис.10В).

Тестирование двигательной активности у самцов F_1-2 на фоне введения 60 мг/кг морфина также выявило определенные различия между группами (рис.18). В частности, у обеих экспериментальных групп, т.е. у потомков хронически и однократно морфинизированных самцов, наблюдалось четко выраженное угнетение двигательной активности в течение первых двух часов после введения морфина (рис.18А,Б). При этом интересно, что при тестировании самцов F_1-1 в этом же эксперименте, угнетение двигательной активности наблюдалось только у потомков хронически морфинизи-

рованных животных, в то время как паттерн двигательной активности потомков однократно морфинизированных животных совпал с контролем (рис.17А,Б). Данные два результата тестирования потомков однократно морфинизированных самцов (F_1-1 и F_1-2) свидетельствуют о том, что в организме их родителей-самцов после введения 25 мг/кг морфина происходило в течение нескольких суток как бы созревание некоторого эффекта, проявляющегося у потомства при тестировании двигательной активности. Если говорить более строго, то необходимо констатировать, что при спаривании самца через 24 часа после введения ему 25 мг/кг морфина с интактной самкой полученное потомство (самцы) в тесте двигательной активности на фоне введения 60 мг/кг морфина не отличались от контрольного, в то время как при спаривании этого же самца через 47 дней после введения этой же дозы, полученное потомство характеризовалось угнетенной двигательной активностью в течение 2-х часов после введения 60 мг/кг морфина (здесь мы опускаем описание протокола, предшествовавшего введению 60 мг/кг морфина, поскольку он является стандартным для нашей работы и описан в Табл.1 и Табл.2).

Вообще говоря, паттерны двигательной активности животных всех групп, приведенных на рис.18, отличаются друг от друга, но интерпретировать эти отличия в настоящее время представляется затруднительным.

Обращает на себя внимание паттерн двигательной активности контрольной группы F_1-2 (2 эксп.), поскольку он очень похож на F_1-2 1-го эксперимента и разительно отличается от F_1-1 (2 эксп.) и F_1-1 1-го эксперимента (сравните рис.2В, рис.14Б, рис.17В и рис.18В). Данные эксперименты проводились в различное время и, естественно, не являются синхронными со всеми вытекающими отсюда последствиями. Однако если проигнорировать этот момент, то придется признать следующий факт исключительной важности: двигательная активность потомка-самца на фоне введения морфина зависит от возраста родителя-самца в момент спаривания. При этом данная двигательная активность слабо зависит от возраста самого потомка в момент тестирования и слабо зависит от возраста матери.

В отношении влияния возраста матери следует заметить, что контрольные животные F_1-1, F_1-1 (2 эксп.) и F_1-2 (2 эксп.) получены от молодых, ранее не рожавших самок, в то время как контрольные животные F_1-2 и F_1-3 получены от ранее рожавших самок, имеющих значительный возраст. Совместное рассмотрение двигательной активности этих групп на

фоне введения морфина не позволяет признать возраст самки объясняющим наблюденные различия фактором.

В отношении влияния возраста самих потомков следует отметить, что контрольные группы на рис.3 и рис.17 отличаются возрастом тестирования практически в 2 раза, но демонстрируют идентичные паттерны двигательной активности. Одновременно с этим, контрольные группы на рис.14 и рис.18 также примерно в 2 раза различаются по возрасту тестирования, но демонстрируют совпадающие между собой паттерны двигательной активности. Однако паттерн двигательной активности контрольных групп рис.3 и рис.17 разительно отличается от паттерна двигательной активности рис.14 и рис.18. Единственное существенное отличие между двумя сопоставляемыми парами контрольных групп заключается в возрасте родителей самцов в момент спаривания.

Таким образом, если спаривание интактного родителя-самца произошло в относительно молодом возрасте (2.5-3.0 мес.), то его потомки-самцы демонстрируют отсутствие повышения двигательной активности на фоне введения 60 мг/кг морфина, а если спаривание этого же родителя-самца произошло в зрелом возрасте (4.5-6.0 мес.), то потомки-самцы демонстрируют повышенную двигательную активность в период 3.5-5.5 часов после введения 60 мг/кг морфина. Данный эффект практически не зависит от возраста самих тестируемых потомков и возраста родителей-самок.

Эксперимент №2 в части чувствительности потомства F_1 к острым и хроническим эффектам морфина может с пользой для дела быть сопоставлен с работой (Cicero et al., 1995) и с Экспериментом №1.

Между экспериментом (Cicero et al., 1995) и Экспериментом №2 по протоколу существуют следующие отличия.

Опытная группа №2 Эксперимента №2 отличается от исследований Cicero et al. тем, что в нашем эксперименте родители-самцы получили дозу морфина 25 мг/кг за 24 часа до спаривания будучи в возрасте **3.5 мес.**, а не в возрасте **2 мес.**; кроме того, в нашем эксперименте потомки тестировались в возрасте **3.5 мес.**, а не **2 мес.** Кроме того, в нашем эксперименте исследовалась дополнительная группа потомков вместе с соответствующим контролем, полученная от спаривания родителей-самцов с молодыми интактными самками через 47 суток после введения 25 мг/кг морфина.

Опытная группа №1 Эксперимента №2 отличалась от соответствующей группы эксперимента Cicero et al. тем, что родители-самцы морфинизировались в течение 42 суток, а не путем введения одной дозы морфина 25 мг/кг. Остальные различия между группой №1 и экспериментом Cicero et al. идентичны описанным в предыдущем абзаце.

Между Экспериментом №1 и Экспериментом №2 по протоколу имеются следующие отличия.

В эксперименте №2 использовались крысы стока Wistar, полученные из **Кардиологического** научного центра (Москва), в то время как в Эксперименте №1 использовались животные, полученные из **Онкологического** научного центра (Москва).

В эксперименте №2 родители-самцы опытной группы №1 морфинизировались в течение 47 суток с интервалом 12 часов между соседними инъекциями (т.е. практически непрерывно), в то время как в Эксперименте №1 аналогичная группа через 7.5 суток аналогичной морфинизации получила **налоксон** в дозе 2 мг/кг, после чего через 24 часа морфинизация была продолжена.

Кроме того, в эксперименте №2 от каждого самца было получена два помета потомства: первый помет был получен от спаривания на последних 5 сутках хронической морфинизации и тестировался в зрелом возрасте, второй помет был получен от спаривания с новыми интактными самками через 42 после окончания хронической морфинизации и был протестирован в молодом возрасте.

В Эксперименте №1, как уже неоднократно упоминалось, от каждого самца было получено три помета: первый помет был получен от спаривания на последних 5 сутках хронической морфинизации и был протестирован в молодом возрасте, второй помет был получен от спаривания со старыми самками через 3 мес. после окончания хронической морфинизации и был протестирован в зрелом возрасте; третий помет был получен от спаривания со старыми самками через 7 мес. после окончания хронической морфинизации и был протестирован в молодом возрасте.

По результатам между экспериментом (Cicero et al., 1995) и Экспериментом №2 существуют следующие отличия.

Группа (самцы), полученная от спаривания через 24 часа после введения 25 мг/кг морфина при тестировании во взрослом возрасте показала

пониженную чувствительность к анальгетическому эффекту морфина, а не повышенную, как в опыте Cicero et al. После хронической морфинизации животные показали повышенную физическую зависимость, выражавшуюся в увеличенной потере веса после введения налоксона.

Группа (самцы), полученная от спаривания через 42 дня после введения 25 мг/кг морфина при тестировании в молодом возрасте показала нормальную чувствительность к анальгетическому эффекту морфина. После хронической морфинизации животные показали сниженную относительно контроля физическую зависимость - судя по потере веса после введения налоксона. Т.е. скорость выработки физической зависимости у этих животных была меньше, чем у контрольных. Это единственный в настоящей работе случай, когда физическая зависимость животных опытной группы меньше, чем физическая зависимость контрольных.

По результатам между Экспериментом №1 и Экспериментом №2 существуют следующие отличия.

Группа (самцы), полученная от спаривания на последних 5 сутках хронической морфинизации при тестировании во взрослом возрасте показала нормальную чувствительность к анальгетическому эффекту морфина, а не повышенную, как в Эксперименте №1. После хронической морфинизации животные показали повышенную физическую зависимость, выражавшуюся в увеличенной потере веса после введения налоксона.

Группа (самцы), полученная от спаривания через 42 дня после окончания хронической морфинизации, при тестировании в молодом возрасте показала нормальную чувствительность к анальгетическому эффекту морфина и нормальную физическую зависимость после хронической морфинизации.

По результатам между Экспериментом №2 и Экспериментом №1 имеются следующие общие моменты.

Наиболее универсальным изменением, минимально зависящем от возраста тестируемых животных и интервала времени между окончанием хронической морфинизации и спариванием, оказался такой показатель, как изменение веса у потомков-самцов 1-го поколения в период 5.5-дневной морфинизации. В частности, в случае тестирования молодых животных, потомки хронически морфинизированных самцов приобретали больше веса за этот период относительно контроля, а при тестировании зрелых животных, потомки хронически морфинизированных самцов теряли меньше веса, чем потомки контрольных животных. Исключение из этого правила для 1-го по-

коления составил только случай тестирования в зрелом возрасте потомков-самцов, полученных от спаривания, имевшего место через длительный срок после окончания хронической морфинизации родителей-самцов, - там опытная и контрольная группы не отличались друг от друга. В случае 2-го поколения этот показатель оказался измененным аналогичным образом у предположительно гомозиготных животных, составляющих 1/4 популяции.

Вторым по универсальности изменением оказался такой показатель, как потеря веса за 24 часа после 5.5-дневной морфинизации и введения 2 мг/кг налоксона. Потомки-самцы, полученные от спаривания на последних 5 сутках хронической морфинизации их родителей-самцов, показали увеличенную потерю веса за этот период независимо от возраста их тестирования. Однако потомки-самцы, полученные от спариваний, осуществленных через длительные сроки после окончания хронической морфинизации родителей-самцов, не отличались по этому показателю от контрольных независимо от возраста их тестирования.

Третьим по универсальности изменением оказалась скорость выработки толерантности к анальгетическому действию морфина. Увеличенная скорость выработки толерантности наблюдалась среди самцов и самок 1-го и 2-го поколений либо в тесте отдергивания хвоста, либо в тесте горячая пластинка. Причем у 2-го поколения этот признак проявлялся и у предположительно гетерозиготных особей (как неполный доминант). Исключение составили животные 1-го поколения, полученные от спаривания, осуществленного через длительный период после окончания хронической морфинизации родителей-самцов.

Наименее универсальным изменением оказался анальгетический эффект морфина при его 1-м введении. Изменение этого показателя у потомков самцов 1-го поколения относительно контрольной группы оказалось способно даже менять знак в зависимости от протокола эксперимента. Кроме того, даже у экспериментальных животных, показавших повышенную чувствительность к анальгетическому эффекту морфина при его первом введении, при втором введении этой же дозы повышенная чувствительность не наблюдалась.

4.3. Выводы

Результаты Эксперимента № 2 позволяют высказать следующее предположение: несмотря на то, что в результате воздействия на родителя-самца оказывается измененным по-видимому один регуляторный участок одного гена, выбор этого гена, выбор его регуляторного участка и характер изменения этого регуляторного участка зависят от множества конкретных условий воздействия на родителя-самца.

Кроме того, оказалось, что возможно подобрать показатель, показывающий наличие различий между потомками-самцами, полученными от интактных родителей-самцов, имевших различный возраст в момент спаривания с интактными самками. Данный факт не имеет непосредственного отношения к проблеме наследования приобретенного, но интересен сам по себе.

5. РОЖДАЕМОСТЬ, СМЕРТНОСТЬ И РАЗВИТИЕ ПОТОМСТВА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ №1 и ЭКСПЕРИМЕНТЕ №2

5.1. Материалы и методы

Методика определения рождаемости

Под рождаемостью в настоящем контексте понимаются два параметра: а) процент успешных спариваний (отношение числа родившихся помётов к числу спаривавшихся пар); б) среднее количество крысят в помёте.

При определении отношения числа родившихся помётов к числу спаривавшихся пар родившимся считался помёт, если хотя бы один крысенок из этого помёта прожил более одного дня. Если же самка погибла в период беременности или же весь помёт оказался погибшим в течение первых суток, то такой помёт считался "не родившимся". При определении среднего количества крысят в помёте подсчитывалось количество крысят в каждом конкретном помёте и полученные цифры, каждая из которых характеризовала отдельный помет, использовались для дальнейшей статистической обработки.

Для оценки достоверностей в случае определения количества помётов использовался критерий χ-квадрат. Для оценки достоверностей в случае определения среднего количества крысят в помёте использовался непараметрический критерий Вилкоксона-Манна-Уитни.

Методика определения смертности

Под смертностью в настоящем контексте понимается процент погибших крысят в определенный интервал времени (отношение количества погибших крысят в рассматриваемый интервал времени к количеству всех родившихся крысят). В работе в качестве таких интервалов рассматривались: а) весь период, в течение которого происходила гибель животных; б) интервалы длительностью 2 сут., разделяющие упомянутый период на соответствующее число частей.

Подсчет количества крысят в каждом помёте осуществлялся в день рождения и далее с интервалом в 2 сут. в случае эксперимента №1 и с интервалом в 1 сут. в случае эксперимента №2.

Для оценки достоверностей использовали критерий χ^2, при этом учитывалась только принадлежность каждого крысенка к той или иной экспериментальной или контрольной группе, но не к конкретному помёту.

Методика определения развития

Единственным показателем развития в настоящем исследовании являлся вес крысят. Вес каждого крысенка определялся с точностью до 3-х значащих цифр (напр.: 7.62 г., на весах *Sartorius L610D*). Взвешивание крысят производили одновременно с процедурой подсчета их количества, т.е. в эксперименте №1 с интервалом в 2 сут., а в эксперименте №2 - с интервалом в 1 сут.

Для оценки достоверностей использовался непараметрический критерий Вилкоксона-Манна-Уитни, при этом учитывалась только принадлежность каждого крысенка к той или иной экспериментальной или контрольной группе, но не к конкретному помёту.

5.2. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования рождаемости

Результаты исследования рождаемости представлены на рис.61А,Б. В эксперименте №1 количество родившихся помётов составило 60-80% от общего количества спаривавшихся пар и различия между опытными и контрольными группами отсутствовали как в случае 1-го, так и в случае 2-го спаривания (см. группы M, S (F_1-1); M, S (F_1-2) на рис.61А).

Однако в эксперименте №2 в группе хронически морфинизированных животных (M1) при их первом спаривании (F_1-1) количество родившихся помётов составило только 33% от числа спаривавшихся пар, в то время как в контрольной группе данная величина была равна 73% и различия между этими группами приближались к достоверным ($P < 0.059$). Различия между однократно морфинизированными самцами и контролем по данному показателю отсутствовали (63% и 73% соответственно, $P < 0.65$).

Относительно рождаемости при 2-м спаривании в эксперименте №2 каких-либо выводов сделать нельзя из-за относительно низкого выхода помётов в контрольной группе (45%).

В эксперименте №1 среднее количество крысят в помёте в день рождения составило 9 шт. в случае 1-го спаривания и 12 шт. в случае 2-го спаривания, различия между соответствующими опытными и контрольными группами отсутствовали ($P < 0.73$ и $P < 0.16$ соответственно, рис.61Б). Однако из-за последующей гибели крысят, что наблюдалось преимущественно в опытных группах, примерно к 15-му дню размеры помётов стали дос-

товерно различаться ($P < 0.026$ и $P < 0.041$ соответственно).

В эксперименте №2 формальные различия между средними размерами помётов отсутствовали, однако в группе, полученной от однократно морфинизированных самцов (М2) в случае 1-го спаривания имела место слабая тенденция к уменьшению среднего числа крысят в помёте ($P < 0.22$), а в случае 2-го спаривания - к увеличению их числа ($P < 0.10$).

Результаты исследования смертности

В эксперименте №1 основная гибель животных опытных групп (как в случае 1-го, так и в случае 2-го спаривания) пришлась на интервал 9-11 сут. постнатальной жизни (14% и 22% соответственно, $P < 0.0004$ и $P < 0.0028$ соответственно, рис.62А,Б).

В эксперименте №2 в случае 1-го спаривания гибель животных в 9-11 сутки отсутствовала полностью (у всех групп), однако имела место заметная гибель в первые 2-е суток постнатальной жизни, причем примерно одинаковая у всех групп (рис.63А). Кроме того, в группе, полученной от однократно морфинизированных самцов, наблюдалась повышенная гибель в интервале 3-7 сутки постнатальной жизни ($P < 0.0084$, рис.63Б). Интересно, что гибель в этот период полностью отсутствовала у потомков хронически морфинизированных животных. При 2-м спаривании в эксперименте №2 различия между группами в отношении смертности отсутствовали (рис.63Б).

Не исключено, что различие между экспериментом №1 и экспериментом №2 в отношении гибели крысят в 1-й день постнатальной жизни может быть частично (но не полностью) объяснено методическими причинами, связанными с измерением смертности: в эксперименте №2 гибель регистрировалась ежедневно, тогда как в эксперименте №1 - через 1 день, поэтому в эксперименте №1 часть рано погибших крысят могла быть зачислена в категорию "не родившиеся".

Результаты исследования развития

В эксперименте №1 вес новорожденных крысят опытной группы несколько превосходил вес контрольных животных как в случае 1-го спаривания, так и в случае 2-го, однако во 2-м спаривании формальная достоверность не была достигнута ($P < 0.015$ и $P < 0.13$ соответственно, см. рис.64А и рис.65Б соответственно).

Однако в течение последующих 5 суток вес крысят опытной группы превосходил вес контроля с очень большой достоверностью ($P < 0.00006$ и

$P < 0.0008$ соответственно).

Далее, в интервале 7-11 сут. различия между опытной и контрольной группами исчезли полностью, после чего проявились вновь (рис.64Б и рис.66А). Данный интервал в точности совпадает с периодом повышенной гибели крысят опытной группы (9-11 сутки). Очевидно, два данных факта связаны между собой и, по-видимому, взаимообусловлены, что позволяет сформулировать следующий вывод: гибель каждого умершего крысенка не являлась мгновенным событием, а занимала некоторый интервал времени, в течение которого погибающий крысенок терял в весе.

Раздельное рассмотрение самцов и самок в случае 1-го спаривания эксперимента №1 проводилось начиная с возраста 11 сут. Оказалось, что самцы опытной группы начинают обгонять в весе контрольных самцов начиная с возраста 39 суток, в то время как самки опытной группы начинают обгонять самок контрольной группы начиная с возраста 60 суток, т.е. позже (рис.65А). Полученная разница (в достоверностях) между совместным и раздельным рассмотрением разнополых животных не является удивительной, поскольку при совместном рассмотрении в каждой из групп животных оказывается примерно в 2 раза больше, что дает лучшие значения достоверностей.

Раздельное рассмотрение самцов и самок в случае 2-го спаривания эксперимента №1 было проведено первый раз только в возрасте 31 сут. При этом было зарегистрировано, что как самцы, так и самки опытной группы, имеют достоверно повышенный вес относительно контрольных (рис.66Б).

В эксперименте №2 исследованы 3 группы животных: потомки хронически морфинизированных самцов (группа М1); потомки однократно морфинизированных самцов (группа М2); потомки интактных самцов (группа S).

В случае 1-го спаривания эксперимента №2 вес новорожденных крысят группы М1 значительно превосходил вес контроля ($P < 0.0081$), в то время как вес новорожденных крысят группы М2 был также больше веса контрольных животных, но эта разница была менее выраженной ($P < 0.033$), см. рис.67А.

Вес крысят группы М1 в период 2-10 сутки значительно превосходил вес контрольных животных, в то время как вес крысят группы М2 формально не отличался от веса контроля (рис.67Б).

Далее, вес крысят группы М1 в период 11-16 сутки совпадал с весом контрольных животных, в то время как вес крысят группы М2 в период

11-16 сутки был достоверно меньше веса контроля (рис.67Б).

В случае 2-го спаривания эксперимента №2 вес новорожденных крысят группы М2 чуть-чуть превосходил вес контроля ($P < 0.22$), в то время как вес новорожденных крысят группы М2 был чуть-чуть меньше веса контрольных ($P < 0.096$), см. рис.70А. Вышеприведенные различия не являются формально достоверными, однако при сравнении групп М1 и М2 друг с другом оказалось, что вес новорожденных крысят группы М1 достоверно превосходил вес новорожденных крысят группы М2 ($P < 0.0071$). Далее различия между группами М1, М2 и S колебались вокруг названных значений, время от времени достигая формальной достоверности, особенно при сопоставлении групп М1 - М2 и М2 - S (рис.69А).

Раздельное рассмотрение самцов и самок в случае 1-го спаривания эксперимента №2 проводилось начиная с возраста 19 суток. Оказалось, что самцы обеих опытных групп (М1 и М2) имеют уменьшенный относительно контроля вес в интервале 19-65 суток, тогда как самки обеих опытных групп (М1 и М2) имеют уменьшенный относительно контроля вес лишь в интервале 19-33 сут. (рис.69А,Б). Далее в случае самцов отличия между всеми группами перестали быть достоверными, а в случае самок достоверность колебалась в окрестности $P < 0.05$ (рис.68А,Б).

Раздельное рассмотрение самцов и самок в случае 2-го спаривания эксперимента №2 было проведено только в возрасте 60 сут. Среди самцов в этом возрасте достоверные отличия отсутствовали, хотя имеющиеся тенденции повторяли относительное расположение групп в день рождения этих крысят (рис.69Б). Среди самок, при сравнении групп М2 - S наблюдалась та же картина - отсутствие формальных достоверностей, крайне слабые тенденции; однако самки группы М1 (потомки хронически морфинизированных самцов) оказались имеющими достоверно сниженный вес относительно контроля ($P < 0.031$). Последний факт может быть следствием случайности, т.к. значение достоверности, равно как и количество животных в группах, невелико.

Следует отметить, что взаимное расположение групп в случае 2-го спаривания в эксперименте №2 качественно повторяет расположение в случае 1-го спаривания этого же эксперимента, хотя во втором спаривании формальные достоверности зачастую не были достигнуты.

Потомство F_2, полученное от спаривания самцов и самок F_1-2 в эксперименте №1, было исследовано только в возрасте 60 суток. При этом оказалось, что, так же как и в случае их родителей F_1-2, самцы и самки

опытной группы имели больший вес по сравнению с контрольными животными ($P < 0.00042$ и $P < 0.0040$ соответственно, рис.70А).

Потомство F_1-3, полученное от 3-го спаривания в эксперименте №1, было исследовано также только в возрасте 60 сут. При этом достоверных отличий между группами выявлено не было (рис.70А).

Соотношение полов среди потомства (отношение числа самцов к числу самок) во всех спариваниях эксперимента №1 и эксперимента №2 в опытной и контрольной группах было примерно одинаковым (достоверные отличия отсутствовали, рис.70Б). Однако в контрольной группе эксперимента №1 при 2-м спаривании среди потомства наблюдался почему-то несколько сниженный процент самцов. При этом в поколении F_2, полученном именно от вышеупомянутых родителей, соотношение полов было обычным (рис.70Б).

Настоящие результаты с пользой для дела могут быть сопоставлены с тремя известными работами: (Friedler, 1974), (Eriksson et al., 1989) и (Cicero et al., 1995).

В работе Friedler мыши-самцы линии Charles River морфинизировались в течение 5 суток, затем, через 5-суточный интервал, были спарены с интактными самками.

Новорожденные мышата, полученные от морфинизированных самцов, имели меньший по сравнению с контролем вес ($P < 0.01$). На 7-й и 14-й дни постнатальной жизни достоверность различий в весе составила $P < 0.001$. При раздельном рассмотрении самцов и самок (что было осуществлено в возрасте 3, 6, 12 недель), различия были достоверны как среди самцов ($P < 0.01$; $P < 0.001$; $P < 0.05$ - соответственно указанным возрастам), так и среди самок ($P < 0.001$, $P < 0.05$, $P < 0.05$ соответственно). Данные по поводу числа помётов и числа спаривавшихся пар, а также среднего числа мышат в помёте и их смертности, в работе Friedler не приведены.

Вышеописанные данные Friedler диаметрально противоположны практически всем нашим результатам (у нас вес потомков морфинизированных самцов в день рождения и в дальнейшем был больше, а не меньше, веса контрольных животных).

В работе Eriksson et al. крысы-самцы Sprague-Dawley потребляли морфин в течение 8 суток вместе с жидкой пищей, после чего, через

5-суточный интервал, были спарены с интактными самками.

Новорожденные крысята опытной группы имели сниженный вес ($P < 0.001$). Различия в весе сохраняли достоверность в период 4-16 сутки. Далее достоверность была утрачена. В опытной группе наблюдалась повышенная смертность (34.8%+/-17% против 0% в контроле, $P < 0.01$), распределенная в течение первых 8 суток. Далее гибели животных не наблюдалось.

Полученные Eriksson et al. данные в отношении смертности отличаются от наших данных периодом гибели основной массы животных (1-8 сут. - у Eriksson et al., 9-11 сут. - у нас), но совпадают по знаку (и у Eriksson et al., и у нас смертность животных в опытной группе была больше, чем в контрольной). В отношении веса животных в день рождения и далее полученные Eriksson et al. данные противоположны нашим результатам (у Eriksson et al. вес опытных новорожденных крысят был меньше веса контрольных, а у нас - больше). Данные о среднем размере помёта и успешности спаривания в работе Eriksson et al. не приведены.

В работе Cicero et al. крысы-самцы Sprague-Dawley получили одну дозу морфина 25 мг/кг и через 24 часа были спарены с интактными самками.

Вес новорожденных опытных крысят в работе Cicero et al. был несколько больше веса контрольных (9.4 г. против 7.98 г.), однако в возрасте 21 сут. вес опытных крысят был, наоборот, меньше веса контрольных животных (40.3 г. против 44.8 г.). Соотношение полов (отношение "самцы/самки") в опытной группе составляло 48.9%, в контрольной - 53.9%. Упомянутые три результата представлены Cicero et al. как недостоверные. Процент успешных спариваний в опытной и контрольной группах был одинаков. Средний размер помёта в опытной группе в день рождения был достоверно меньше, чем в контрольной ($P < 0.01$). Смертность составила 12.7% в опытной группе против 2.03% в контроле ($P < 0.05$), причем гибель животных наблюдалась только в интервале 1-7 сутки.

В нашем эксперименте №2 участвовали две группы, сопоставление которых с данными Cicero et al. возможно: а) потомки хронически морфинизированных самцов; б) потомки однократно морфинизированных (протокол Cicero et al.).

Вес новорожденных крысят в обеих наших экспериментальных группах в эксперименте №2 при 1-м спаривании был больше веса контрольных животных, причем эти различия формально достоверны и в случае с группой,

полученной по протоколу Cicero et al. (в частности, в последнем случае $P < 0.033$). Таким образом, в отношении веса новорожденных животных наши данные совпали с результатами Cicero et al. В возрасте 21 сут. наши опытные крысята, полученные по протоколу Cicero et al., имели, наоборот, достоверно сниженный относительно контроля вес, что также совпадает с результатами упомянутой группы авторов.

Однако обращает на себя внимание факт, что если крысы-самцы, получившие одну дозу морфина 25 мг/кг, спаривались с интактными самками не через 24 часа (1-е спаривание), а через 42 сут. (2-е спаривание), то вес их новорожденных потомков был не больше, а меньше веса контрольных животных (формальная достоверность, к сожалению, в последнем случае не достигнута - $P < 0.096$). Вес взрослых животных в указанном случае не отличался от контроля.

Различие в соотношении полов между экспериментальной и контрольной группами в наших двух экспериментах приближается к достоверным только в случае поколения F_2 (за счет большого количества животных, $P < 0.085$). При этом среди опытной группы преобладают самки, а среди контрольной - самцы (44.5% и 53.8% соответственно). Этот результат очень хорошо совпадает с полученным Cicero et al. (48.9% и 53.9% соответственно), хотя при сопоставлении этих данных необходимо помнить о совершенно различных протоколах получения экспериментальных животных. Однако можно предположить, что наблюденное преобладание самок в экспериментальном потомстве в обоих случаях может быть следствием морфинизации родителей-самцов.

В нашем эксперименте №1 процент успешных спариваний не отличался от данных Cicero et al. (отсутствие отличий между экспериментальной и контрольной группами в обоих случаях). Однако в нашем эксперименте №2 хронически морфинизированные самцы спарились существенно менее успешно ($P < 0.059$); в этом же эксперименте различий между однократно морфинизированными и интактными самцами в отношении успешности спаривания не наблюдалось ($P < 0.65$). Последнее совпадает с результатами Cicero et al.

В работе Cicero et al., в отличие от нашей, наблюдалось сниженное число крысят в помёте в день рождения, хотя в нашей работе наблюдались схожие по знаку, но формально недостоверные тенденции. Достоверные различия в размере помётов были получены у нас только вследствие гибели части животных опытной группы.

В работе Cicero et al. период основной гибели животных совпал с

периодом гибели животных в эксперименте Eriksson et al., будучи представленным интервалом 1-7 сут., в то время как в нашем эксперименте №1, где изучались потомки хронически морфинизированных самцов, основная гибель животных, как уже было отмечено выше, произошла между 9 и 11 сутками. Интересно, что в нашем эксперименте №2 группа М2, полученная от однократно морфинизированных самцов (по протоколу Cicero et al.), имела повышенную гибель в точности как в эксперименте Cicero et al., если исключить из рассмотрения 1-е сутки постнатальной жизни (тогда у нас: смертность 15% против 2.5%, $P < 0.0084$; у Cicero et al.: смертность 12.7% против 2.03%, $P < 0.05$).

В отношении эксперимента Cicero et al. обращает на себя внимание ещё один факт: средний вес новорожденных крысят в контрольной группе составил у Cicero et al. 8 г., в то время как во всех наших экспериментах, равно как и в эксперименте Eriksson et al., средний вес новорожденных крысят был всего 6 г., что на целых 25% меньше. Данный факт свидетельствует о том, что несмотря на то, что использованные животные формально одинаковы, по крайней мере у Eriksson et al. и Cicero et al. - сток Sprague-Dawley, в действительности экспериментаторы имели дело либо с совершенно генетически различными стоками (что наиболее вероятно), либо с радикально отличными условиями их содержания. Заметим, кстати, что использованные нами животные стока Wistar, полученные из Онкологического и Кардиологического научных центров, также немного отличались друг от друга как по кривой увеличения веса в процессе развития (последние набирали вес чуть-чуть быстрее), так и по поведению на горячей пластинке (последние в относительно большем числе случаев совершали прыжки, а не облизывали лапы).

В заключение необходимо отметить следующие особенности нашей работы: 1) работа выполнена на гетерозиготных животных, причем исходная выборка животных, использовавшаяся в качестве родителей, была крайне невелика; 2) в качестве единицы для статистического анализа были использованы параметры отдельного животного, а не средние значения, вычисленные для одного помёта. Первый фактор делает наблюденные отличия потенциально случайными, обусловленными случайным распределением животных в самом начале эксперимента между экспериментальной и контрольной группами. Второй фактор заставляет говорить о полученных значениях вероятности не как о реальной вероятности, предполагающей истинно независимые измерения, а как о некоторой оценке "расстояния" между расс-

матриваемыми группами. Вычисленные значения вероятности были бы справедливыми, например, в том случае, если бы в качестве единицы анализа было бы взято, к примеру, среднее значение для одного помёта, или же когда каждый помёт был бы представлен одним случайно выбранным животным. В отношении двух названных факторов выполненная нами работа больше похожа на исследования Eriksson et al., чем на эксперименты Cicero et al. В работе (Cicero et al., 1995) упомянутые трудности были преодолены, во-первых, путем использования необычно большого количества животных в опытной и контрольной группах (40 и 40 спаривающихся пар соответственно) и, во-вторых, посредством получения крысят, - будущих родителей, в собственной лаборатории, с последующим разделением каждого помёта на опытных и контрольных животных - для выравнивания опытной и контрольной групп и избегания в дальнейшем случайного инбридинга при спаривании. Единицей статистического анализа в работе Cicero et al. были выбраны средние значения по каждому помёту, что формально корректно. Однако следует отметить, что многие видимые глазом различия при таком строгом подходе выпали из обсуждения (последнее в особенности касается веса крысят в возрасте 1 и 21 день, а также соотношения полов).

5.3. Выводы

Рождаемость, смертность и развитие потомства зависят как от протокола морфинизации, так и от интервала времени между окончанием морфинизации и спариванием. Причем существуют показатели, в большей степени зависящие от протокола морфинизации, и существуют параметры, в большей степени зависящие от интервала времени между окончанием морфинизации и спариванием.

В случае с однократно морфинизированными родителями-самцами наши результаты в основном совпали с результатами (Cicero et al., 1995). Имеющиеся различия могут быть объяснены тем, что у Cicero et al. животные получали дозу морфина и спаривались в возрасте 2 мес., а в нашем эксперименте - в возрасте 3.5 мес.

6. КОРРЕЛЯЦИИ И ВНУТРИПОМЁТНЫЕ И МЕЖПОМЁТНЫЕ СРЕДНЕКВАДРАТИЧНЫЕ ОТКЛОНЕНИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ №1 И ЭКСПЕРИМЕНТЕ №2

Введение.

В настоящем разделе рассматриваются только потомки 1-го поколения (F_1), для анализа потомков 2-го поколения (F_2) требуются иные методы, поскольку там возможно расщепление, и они были использованы в соответствующем предыдущем разделе.

В результате морфинизации родителей-самцов у потомства можно ожидать не только изменений средних значений тех или иных параметров, но и разрушение некоторых старых корреляций и образование корреляций новых, а также изменение среднеквадратичных отклонений ("разбросов") по обычно измеряемым параметрам. Не исключено, что в результате вторичной адаптации (процесса, протекающего в течение онтогенеза потомка) многие средние значения показателей будут нормализованы и о протекавшем процессе будут свидетельствовать лишь разрушенные корреляции и увеличенные среднеквадратичные отклонения, поскольку для нормализации корреляций и среднеквадратичных отклонений требуются быть может более длительные периоды времени.

Теоретически, в результате воздействий на родителей-самцов, возможны по крайней мере две причины наблюдения увеличенных среднеквадратичных отклонений. Первая из них заключается в том, что наследственные изменения произойдут только у части самцов - и только у этой части потомство будет отличаться от контроля. Вторая причина может заключаться в том, что у одного и того же самца только часть сперматозоидов будет как-то отличаться от нормальных - и только у соответствующих потомков будут наблюдаться некоторые изменения. При наблюдении первого случая в чистом виде мы должны ожидать увеличенных межпомётных среднеквадратичных отклонений и отсутствие изменений внутрипомётных среднеквадратичных отклонений. При наблюдении в чистом виде второго случая мы должны ожидать увеличенных внутрипомётных среднеквадратичных отклонений и отсутствие изменений межпомётных отклонений. На практике, разумеется, возможна любая комбинация этих эффектов.

С другой стороны, не исключено, что у потомков 1-го поколения по одним параметрам будет наблюдено изменение средних при отсутствии уве-

личения среднеквадратичных отклонений, в то время как по другим параметрам у этих же животных будет наблюдаться сильно увеличенные среднеквадратичные отклонения, причем эти отклонения будут независимыми от принадлежности отдельных животных к тому или иному помёту (как будто бы каждое измеренное значение было домножено на некоторый коэффициент, несколько больший единицы и одинаковый для всех значений, - и за счет этого было получено увеличение среднеквадратичных отклонений в опытной группе относительно контрольной). В таком случае внутрипомётные и межпомётные среднеквадратичные отклонения будут увеличены примерно в равной мере. Такая ситуация возможна, когда у всех опытных родителей-самцов все сперматозоиды, использованные для оплодотворения, оказались измененными в равной мере, что привело к изменению средних, но отсутствию увеличения среднеквадратичных отклонений у показателей, связанных непосредственно с унаследованным самым низкопластичным компонентом приобретенного признака, в то время как многие другие показатели, являющиеся в действительности индикаторами вторичной адаптации, могут иметь сильно увеличенные среднеквадратичные отклонения за счет того, что вторичная адаптация достигает разных степеней и протекает с несколько разной скоростью у разных особей, и быть может чуть-чуть разными путями, что обусловлено особенностями их индивидуальной истории и генотипа (в последнем случае - если речь идет об аутбредном стоке).

6.1. Материалы и методы

Методика вычисления корреляций

В настоящей работе корреляции исследованы только в случае потомков-самцов, поскольку потомки-самки не морфинизировались и наиболее интересная информация, - о потере веса в период морфинизации и потере веса при налоксоновой отмене, применительно к самкам отсутствует.

В работе использованы только парные корреляции - по каждой из двух осей отложен один показатель. Рассчитаны значимости корреляций в опытной и контрольной группах. Для каждой пары показателей достоверность отличий корреляции в опытной группе относительно корреляции в контрольной не вычислялась.

В настоящем разделе рассмотрены следующие корреляции:

1) корреляция между анальгетическим эффектом морфина в тесте отдергивания хвоста и потерей веса в течение 5.5-дневной морфинизации;

2) корреляция между анальгетическим эффектом морфина в тесте отдергивания хвоста и потерей веса в течение 24 часов после предшествовавшей 5.5-дневной морфинизации и введения налоксона в дозе 2 мг/кг;

3) корреляция между потерей веса в течение 5.5-дневной морфинизации и потерей веса в течение 24 часов после введения налоксона;

4) корреляция между скоростью выработки толерантности к анальгетическому эффекту морфина в тесте отдергивания хвоста и потерей веса в течение 5.5-дневной морфинизации (под скорость выработки толерантности здесь понимается отношение порога болевой чувствительности на фоне действия анальгетика при его 1-м введении к аналогичному порогу при введении 2-й такой же дозы через 24 часа после 1-й инъекции);

5) корреляция между скоростью выработки толерантности в тесте горячая пластинка и потерей веса в течение 5.5-дневной морфинизации;

6) корреляция между скоростью выработки толерантности в тесте отдергивания хвоста и потерей веса в течение 24 часов после предшествовавшей 5.5-дневной морфинизации и введения налоксона с дозе 2 мг/кг;

7) корреляция между скоростью выработки толерантности в тесте горячая пластинка и потерей веса в течение 24 часов после предшествовавшей 5.5-дневной морфинизации и введения налоксона в дозе 2 мг/кг.

Методика вычисления среднеквадратичных отклонений

В настоящей работе вычислялись 3 вида среднеквадратичных отклонений: общее, внутрипомётное и межпомётное.

Общее среднеквадратичное отклонение вычислялось по всем животным в каждой соответствующей группе без учета принадлежности того или иного животного к тому или иному помёту. Достоверность отличий этих общих среднеквадратичных отклонений проверялась тестом Brown & Forsythe (1974).

Внутрипомётное среднеквадратичное отклонение вычислялось как отклонение от среднего значения по помёту. Достоверность отличий внутрипомётных среднеквадратичных отклонений определялась путем вычисления среднеквадратичных отклонений в каждом помёте с последующей оценкой значимости различий между группами с помощью критерия Вилкоксона-Манна-Уитни.

Межпомётные среднеквадратичные отклонения были вычислены по формуле:

$$б_{меж} = \sqrt{б_{общ}^{2} - б_{вн}^{2}} ,$$

где $б_{меж}$ - межпомётное среднеквадратичное отклонение;
$б_{общ}$ - общее среднеквадратичное отклонение;
$б_{вн}$ - внутрипомётное среднеквадратичное отклонение.

Данная оценка справедлива в предположении независимости и аддитивности отклонений внутри каждого помёта и среднего значения помёта от среднего значения группы:

$$A = A_0 + \xi_1 + \xi_2 ,$$

где A - случайная величина (измеряемый параметр);
A_0 - среднее значение группы;
ξ_1 и ξ_2 - случайные величины, $\xi_1 \in N(0,б_{меж}^2)$, $\xi_2 \in N(0,б_{вн}^2)$,
где $N(0,б^2)$ - множество нормально распределенных случайных величин со среднеквадратичным отклонением б и нулевым смещением.

В случае межпомётных среднеквадратичных отклонений достоверности отличий между группами не представлены (эти вероятности оцениваются сложно). В некоторых случаях на рисунках можно видеть, что общее среднеквадратичное отклонение оказывалось чуть-чуть меньше внутрипомётного - в таком случае мы приписывали межпомётному среднеквадратичному отклонению нулевое значение. Данная ситуация являлась следствием того, что выбранная нами модель расчета межпомётных отклонений оказывалась в некоторых случаях не вполне адекватной наличной ситуации.

6.2. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования корреляций

В эксперименте №1 у потомков-самцов, полученных от 1-го спаривания (F_1-1) наблюдались следующие корреляции.

Среди контрольной группы обнаружилась явная зависимость между анальгетическим эффектом морфина в тесте отдергивания хвоста и потерей веса в течение 5.5-дневной морфинизации: чем больше анальгетический эффект морфина, тем меньше потеря веса в период морфинизации ($p < 0.014$, рис.72А). Причем, поскольку в данном тестировании использовались молодые животные (2 мес.), то они в действительности не теряли вес в период морфинизации, а приобретали его. В результате для этого

тестирования можно сказать, что в контрольной группе наблюдалась следующая корреляция: чем больше анальгетический эффект морфина в тесте отдергивания хвоста, тем больше приобретение веса в период 5.5-дневной морфинизации. Среди опытной группы, которая должна была бы представлять наибольший интерес, аналогичная корреляция полностью отсутствует ($p < 0.47$, рис.72).

При изучении зависимости между анальгетическим эффектом морфина в тесте отдергивания хвоста и потерей веса в течение 24 часов после введения налоксона было установлено, что корреляции между этими показателями отсутствуют как в случае контрольной группы, так и в случае опытных животных ($p < 0.24$ и $p < 0.83$ соответственно, рис.72Б).

При исследовании же зависимости между потерей веса в период морфинизации и потерей веса после введения налоксона было показано, что в контрольной группе существует сильная корреляция между этими параметрами: чем больше потеря веса в период морфинизации, тем меньше потеря веса в период налоксоновой отмены ($p < 0.001$, рис.72В). Среди опытной группы наблюдалась схожая тенденция, но с более низким углом наклона ($k < - 0.425$ против $k < - 0.789$) и не достигающая формальной достоверности ($p < 0.069$, рис.72В).

В случае этих же животных (самцов F_1-1) корреляций между потерей веса в вышеупомянутые периоды и скоростью выработки толерантности в тестах отдергивания хвоста и горячая пластинка обнаружить не удалось как в контрольной, так и в опытной группе (рис.73Д, рис.74).

Предварительный вывод из этих результатов может заключаться в том, что в результате морфинизации родителей-самцов у потомков-самцов происходит разрушение корреляций, существующих у контрольных животных и связанных с реакцией на морфин. В частности, происходит полное разрушение корреляции между анальгетическим эффектом морфина и потерей веса в период морфинизации, а также частичное разрушение корреляции между потерей веса в период морфинизации и потерей веса в течение налоксоновой отмены.

В эксперименте №1 у потомков-самцов, полученных от 2-го спаривания (F_1-2) наблюдались следующие корреляции.

Предварительно отметим, что животные, полученные от 2-го спаривания, имели не только длительный период отмены между окончанием морфинизации и спариванием, что актуально только для опытной группы, но и значительно более взрослый возраст тестирования по сравнению с обсуж-

давшимися выше (4.5 мес. против 2 мес.), что актуально и для контрольной группы.

У контрольной группы (аналогично у опытной) в данном случае не обнаружилось никакой зависимости между анальгетическим эффектом в тесте отдергивания хвоста и потерей веса в период морфинизации (рис.76А).

Однако при исследовании корреляции между потерей веса в период морфинизации и потерей веса после введения налоксона было установлено, что у контрольной группы имеется достоверная зависимость между потерей веса в период морфинизации и потерей веса после введения налоксона: чем больше потеря веса в период морфинизации, тем больше и потеря веса в период введения налоксона ($p < 0.032$, рис.76В). Данный результат кажется противоположным полученному в случае тестирования контрольных животных, полученных от 1-го спаривания, - однако возраст и вес обсуждаемых животных в действительности отличается практически в 2 раза. И действительно, молодые животные приобретают вес в течение морфинизации, а старые - теряют его, что и порождает изменение знака обсуждаемой корреляции. Опытные животные, полученные от 2-го спаривания, показали отсутствие корреляции между потерей веса в период морфинизации и потерей веса в течение налоксоновой отмены ($p < 0.11$, рис.76В), причем направление имеющейся недостоверной зависимости практически перпендикулярно корреляции в случае контрольных животных ($k = - 0.303$ - опытная группа и $k = 0.537$ - контроль, рис.76В).

Корреляций между потерей веса в вышеупомянутые периоды и скоростью выработки толерантности в тестах отдергивания хвоста и горячая пластинка в случае опытной и контрольной групп потомства F_1-2 обнаружить не удалось, так же как и в случае тестирования потомства F_1-1 (рис.77Д, рис.78).

Предварительный вывод из изучения корреляций у потомства F_1-2 подобен аналогичному выводу для потомства F_1-1: морфинизация родителей-самцов порождает разрушение корреляций у потомков-самцов, причем это разрушение может быть обнаружено и при тестировании очень взрослых потомков (4.5 мес.) в случае существования очень большого периода (3 мес.) между окончанием морфинизации и спариванием. В частности, разрушенной оказывается корреляция между потерей веса в период 5.5-дневной морфинизации и потерей веса в течение 24 часов после упомянутой морфинизации и введения налоксона в дозе 2 мг/кг.

В эксперименте №2 у потомков-самцов, полученных от 1-го спаривания (F_1-1) наблюдались следующие корреляции.

Предварительно отметим, что в этом эксперименте принимали участие 2 опытные группы - потомки хронически морфинизированных самцов и потомки однократно морфинизированных самцов. Животные поколения F_1-1 (2 exp.) тестировались в возрасте 3.5 мес. и были получены от спаривания в конце периода морфинизации (1-я опытная группа) или через 24 часа после введения одной дозы морфина 25 мг/кг (2-я опытная группа).

Как и в эксперименте №1, у потомков хронически морфинизированных самцов корреляция между анальгетическим эффектом морфина и потерей веса в период морфинизации и корреляция между потерей веса в период морфинизации и потерей веса при налоксоновой отмене оказались отсутствующими (рис.80A,B). Однако потомки однократно морфинизированных самцов (2-я опытная группа) показали точно такие же корреляции, как и потомки интактных животных в эксперименте №1, полученные от 1-го спаривания (сравните рис.80A,B с рис.72A,B). Правда, у этих потомков однократно морфинизированных самцов F_1-1 (2 exp.) корреляция между анальгетическим эффектом морфина в тесте отдергивания хвоста и потерей веса в период 5.5-дневной морфинизации чуть-чуть не достигла формальной достоверности ($p < 0.074$, рис.80A), но зато корреляция между потерей веса в период морфинизации и потерей веса при налоксоновой отмене оказалась достоверной вполне ($p < 0.001$, рис.80). Данные корреляции в случае группы потомков контрольных животных оказались незначимыми (видимо, из-за большего возраста этих животных по сравнению с экспериментом №1: 3.5 мес. в этом эксперименте против 2 мес. в эксперименте №1; хотя действительная причина как всегда остается неизвестной).

Как и в эксперименте №1, значимых корреляций между потерей веса в вышеупомянутые периоды и скоростью выработки толерантности в тестах отдергивания хвоста и горячая пластинка в случае всех исследованных групп потомства F_1-1 (2 exp.) обнаружить не удалось (рис.81Д, рис.82).

Вывод заключается в том, что потомки хронически морфинизированных самцов обладают отсутствующими (незначащими) зависимостями между анальгетическим эффектом морфина и потерей веса в период морфинизации и между потерей веса в период морфинизации и потерей веса при налоксоновой отмене, в то время как потомки однократно морфинизированных самцов имеют высокодостоверные корреляции между упомянутыми параметрами.

В эксперименте №2 у потомков-самцов, полученных от 2-го спаривания (F_1-2) наблюдались следующие корреляции.

Предварительно отметим, что животные поколения F_1-2 (2 exp.) тестировались в возрасте 2 мес. и были получены от спаривания через 42 дня после окончания периода морфинизации (1-я опытная группа) или через 47 суток после введения одной дозы морфина 25 мг/кг (2-я опытная группа).

Как и в эксперименте №1 (F_1-1) среди контрольной группы в F_1-2 (2 exp.) обнаружилась явная зависимость между анальгетическим эффектом морфина в тесте отдергивания хвоста и потерей веса в течение 5.5-дневной морфинизации, однако эта зависимость оказалась перпендикулярной корреляции в эксперименте №1: чем больше анальгетический эффект в тесте отдергивания хвоста, тем больше потеря веса в период морфинизации ($p < 0.014$, рис.84А), в то время как в эксперименте №1 было установлено, что чем больше анальгетический эффект морфина, тем меньше потеря веса в период морфинизации ($p < 0.014$, рис.72А) /уровни значимости корреляций совпадают буквально, но сами корреляции перпендикулярны друг другу/. Причем в обоих случаях речь идет об интактных животных, в обоих случаях возраст тестирования животных одинаков - 2 мес., в обоих случаях возраст родителей-самок одинаков - использовались молодые самки. Единственное отличие заключается в том, что в эксперименте №1 использовавшиеся для спаривания самцы имели возраст 3 мес., а в эксперименте №2 - 4.5 мес. Остается предположить, что возраст самца в период спаривания является важным параметром для определения реакции потомка-самца на хроническое введение морфина. К подобному же заключению подталкивают и результаты тестирования этих же животных в тесте на определение двигательной активности в клетках для одиночного содержания на фоне введения 60 мг/кг морфина (обсуждались в предыдущих разделах).

Однако независимо от того, является ли упомянутая связь между возрастом интактных родителей-самцов и реакцией на хроническое введение морфина у их потомков закономерностью или случайностью, факт заключается в том, что среди опытной группы (потомков хронически морфинизированных самцов) аналогичные корреляции отсутствуют полностью ($p < 0.55$, рис.84А).

При исследовании корреляции между анальгетическим эффектом морфина в тесте отдергивания хвоста и потерей веса в течение 24 часов после предшествовавшей 5.5-дневной морфинизации и введения налоксона в дозе 2 мг/кг было установлено, в противоположность всем обсуждавшимся выше

экспериментам, что в F_1-2 (2 exp.) при тестировании потомков интактных животных обнаружилась достоверная корреляция между анальгетическим эффектом морфина в тесте отдергивания хвоста и потерей веса после введения налоксона ($p < 0.007$, рис.84Б). При тестировании двух опытных групп подобных зависимостей не наблюдали ($p < 0.72$ и $p < 0.90$ соответственно, рис.84Б).

При изучении корреляции между потерей веса в течение 5.5-дневной морфинизации и в потерей веса в течение 24 часов после введения налоксона выявлено следующее. Потомки интактных родителей не показали значимой корреляции между упомянутыми параметрами ($p < 0.55$, $k = 0.167$, см. рис.84В), что является несколько удивительным, поскольку между каждым из этих параметров и анальгетическим эффектом морфина были выявлены четко выраженные корреляции ($p < 0.014$ и $p < 0.007$, см. рис.84А,Б). Потомки хронически морфинизированных самцов продемонстрировали достоверную корреляцию между потерей веса при морфинизации и после введения налоксона ($p < 0.020$, $k = - 0.717$, см. рис.84В). Потомки однократно морфинизированных самцов также показали подобную корреляцию, но формально не достигающую достоверности ($p < 0.060$, $k = - 0.535$, см. рис.84В). Полученный результат возможно сравнить с предшествующим потомством, полученных от этих же родителей-самцов (и от других самок) - с результатом тестирования F_1-1 (2 exp.).

Потомки хронически морфинизированных самцов, полученные от спаривания на последних днях морфинизации, - F_1-1 (2 exp.), имели незначимую корреляцию между потерей веса в течение 5.5-дневной морфинизации и потерей веса после введения налоксона ($p < 0.55$, $k = - 0.181$). Однако потомки этих же животных, полученные от спаривания, отставленного на 42 дня от момента окончания хронической морфинизации - F_1-2 (2 exp.), обладали достоверной корреляцией между упомянутыми параметрами ($p < 0.020$, $k = - 0.717$).

Потомки однократно морфинизированных самцов, полученные от спаривания, непосредственно следующего за введением одной дозы морфина 25 мг/кг, - F_1-1 (2 exp.), имели высокодостоверную корреляцию между потерей веса в течение 5.5-дневной морфинизации и потерей веса после введения налоксона ($p < 0.001$, $k = - 0.825$). Однако потомки этих же животных, полученные от спаривания, отставленного на 47 суток от момента получения упомянутой дозы морфина, показали уже корреляцию на грани достоверности между этими же параметрами (формально недостоверную) - ($p < 0.060$, $k = - 0.535$).

Результат тестирования потомков хронически морфинизированных самцов F_1-2 (2 exp.) может быть также сопоставлен с результатом тестирования потомков хронически морфинизированных самцов F_1-1 (1 exp.), поскольку возраст тестирования животных в двух случаях является приблизительно одинаковым (на самом деле в 1-м эксперименте возраст тестирования животных был чуть-чуть меньше) . Разница при таком сравнении оказывается весьма незначительной ($p < 0.069$, $k = - 0.524$) - в эксперименте №1 (рис.72В) и ($p < 0.020$, $k = - 0.717$) - в эксперименте №2 (рис.84В).

Анализ данной ситуации затрудняется тем, что обычно все результаты принято сравнивать в "нормой" - с синхронным интактным контролем. Однако в нашем случае корреляция между потерей веса в течение морфинизации и потерей веса при налоксоновой отмене оказывается в случае контрольных животных очень сильно зависящей от возраста их тестирования: очень молодые животные имеют отрицательную корреляцию (чем больше потеря веса при морфинизации, тем меньше потеря веса при налоксоновой отмене), в то время как в случае старых животных корреляция положительна (чем больше потеря веса при морфинизации, тем больше потеря веса при налоксоновой отмене), а животные среднего возраста имеют статистически незначимую ("промежуточную") корреляцию между обсуждаемыми показателями.

В такой ситуации остается просто констатировать факт, что потомки хронически морфинизированных и потомки однократно морфинизированных животных, полученные от спаривания через 42 и 47 дней после последнего получения морфина, отличались от контрольных животных наличием корреляции между потерей веса при морфинизации и потерей веса в течение 24 часов после введения налоксона.

Из всех исследованных нами экспериментальных групп наименее изученной является группа потомков, полученная от однократно морфинизированных самцов. Эта группа была позаимствована нами из работы (Cicero et al., 1995) и не принимала участия в нашем 1-м эксперименте. В нашем случае, правда, в отличие от эксперимента Cicero et al., самцы получали одну дозу морфина не в возрасте 2 мес., а в возрасте 3.5 мес., что является существенным отличием. Однако так или иначе, но в настоящее время мы не имеем адекватных объяснений тому феномену, что потомки этих животных, полученные от отставленного на 47 суток спаривания, показали достоверную положительную корреляцию между скоростью выработки толерантности в тесте горячая пластинка и потерей веса в период

5.5-дневной морфинизации ($p < 0.024$, $k = 0.621$, см. рис.86А) и достоверную отрицательную корреляцию между скоростью выработки толерантности в тесте отдергивания хвоста и потерей веса в течение 24 часов после предшествовавшей 5.5-дневной морфинизации и введения налоксона ($p < 0.015$, $k = - 0.654$). В контрольной группе и в группе потомков хронически морфинизированных самцов такие корреляции отсутствовали. Остается надеяться, что какие-либо последующие эксперименты прояснят эту ситуацию или заставят признать данный результат случайным.

Таким образом, предварительный вывод состоит в том, что морфинизация родителей-самцов может приводить не только к разрушению корреляций у их потомков, связанных с реакцией на введение морфина, но быть может и к появлению новых корреляций, хотя последнее относительно маловероятно. В основном, вследствие морфинизации родителя-самца, оказываются разрушенными ранее предсуществовавшие корреляции, что подтверждено в независимых спариваниях и независимых экспериментах, в то время как образование новых корреляций если и возможно, то встречается в относительно меньшем числе случаев.

Результаты исследования среднеквадратичных отклонений

В эксперименте №1 у потомков-самцов, полученных от 1-го спаривания (F_1-1) наблюдались следующие среднеквадратичные отклонения.

Анальгетическое действие морфина в тесте отдергивания хвоста имело у самцов опытной группы достоверно увеличенные общее среднеквадратичное отклонение ($p < 0.0015$, рис.89А), увеличенное внутрипомётное среднеквадратичное отклонение ($p < 0.058$, рис.89А) и увеличенное межпомётное среднеквадратичное отклонение. Причем все упомянутые виды отклонений были увеличены в опытной группе относительно контрольной с сохранением пропорций между ними (т.е. нельзя сказать, например, что увеличение общего среднеквадратичного отклонения было достигнуто в основном за счет увеличения внутрипомётного, но не межпомётного, среднеквадратичного отклонения) (см. рис.89А). В тесте горячая пластинка эти же закономерности были выражены в меньшей степени и сильно не достигали общепринятого уровня значимости (рис.90А).

Скорость формирования толерантности к морфину в тесте отдергивания хвоста имело у опытной группы самцов значимо увеличенное общее среднеквадратичное отклонение ($p < 0.029$, рис.91А), слегка увеличенное внутрипомётное отклонение ($p < 0.058$, рис.91А) и также слегка увеличенное межпомётное среднеквадратичное отклонение (рис.91А). В тесте

горячая пластинка аналогичные тенденции не имели формальной достоверности (рис.92А).

При исследовании потери веса при 5.5-дневной морфинизации и потери веса после введения 2 мг/кг налоксона было установлено, что все среднеквадратичные отклонения (общее, внутрипомётное и межпомётное) у опытной и контрольной групп совпадают буквально ($p < 0.48$ и $p < 0.58$, рис.93А,Б). Однако если взглянуть на средние значения, характеризующие эти же группы (рис.2Д), то можно видеть, что средние значения потерь веса в в течение морфинизации отличаются слегка ($p < 0.099$, рис.2Д), а средние значения потерь веса при налоксоновой отмене различаются между опытной и контрольной группами очень сильно ($p < 0.00066$, рис.2Д).

Значительное смещение среднего при отсутствии увеличения среднеквадратичного отклонения в рамках рассматриваемого эксперимента может произойти только в том случае, если морфинизация вызвала примерно одинаковые изменения у всех родителей-самцов и все сперматозоиды каждого самца, использованные для оплодотворения самки, оказались измененными одинаково. Только в этом случае возможно сохранение внутрипомётных и межпомётных среднеквадратичных отклонений неизменными. Полученный результат свидетельствует о том, что уменьшенная потеря веса в период морфинизации и увеличенная потеря веса при налоксоновой отмене наиболее тесно связаны с первичным фактором, вызывающим изменение фенотипа животного, в то время как увеличенное анальгетическое действие морфина и увеличенная скорость выработки толерантности к нему по всей видимости являются вторичными изменениями. Эти вторичные изменения имеют увеличенные среднеквадратичные отклонения, что вызвано по-видимому разнообразными флуктуациями в протекании процесса вторичной адаптации, подстраивающего высокопластичные части функциональной системы к наличию первичного низкопластичного изменения, переданного от родителя-самца.

У потомков-самок в эксперименте №1, полученных от 1-го спаривания (F_1-1) наблюдались следующие среднеквадратичные отклонения.

Анальгетическое действие морфина в тесте отдергивания хвоста имело увеличенное общее среднеквадратичное отклонение, как и в случае самцами, но достоверность не была достигнута ($p < 0.15$, рис.89Б). В тесте горячая пластинка среднеквадратичные отклонения опытной и контрольной групп совпадали ($p < 0.56$, рис.90Б).

Скорость формирования толерантности к морфину в тесте отдергивания хвоста имела у опытной группы самок, так же как и в случае самцов,

несколько увеличенное общее среднеквадратичное отклонение ($p < 0.063$ - самки, $p < 0.029$ - самцы, рис.91Б и рис.91А соответственно), достоверно увеличенное внутрипомётное отклонение ($p < 0.014$ - самки, $p < 0.058$ - самцы, рис.91Б и рис.91А соответственно) и также слегка увеличенное межпомётное среднеквадратичное отклонение (рис.91А,Б). В общем, по данному показателю отличия среднеквадратичных отклонений между опытной и контрольной группами в случае самцов и самок оказались идентичными - полового диморфизма обнаружено не было. В тесте горячая пластинка аналогичные тенденции существовали, но не имели формальной достоверности (рис.92А,Б).

В случае самок физическая зависимость не исследовалась.

В эксперименте №1 у потомков-самцов, полученных от 2-го спаривания (F_1-2) наблюдались следующие среднеквадратичные отклонения.

Анальгетический эффект морфина в тесте отдергивания хвоста имел у самцов опытной группы нормальное, совпадающее с контролем, общее среднеквадратичное отклонение ($p < 0.50$, рис.89А), однако чуть-чуть увеличенное относительно контроля внутрипомётное среднеквадратичное отклонение ($p < 0.064$), что подобно аналогичному результату в случае потомков-самцов от 1-го спаривания в этом же эксперименте №1 ($p < 0.058$). В обоих случаях значимость достоверности слегка недотянула до официального уровня. У этих же животных F_1-2 межпомётная дисперсия совпала с контролем точно, в отличие от самцов F_1-1 (см. рис.89А). В тесте горячая пластинка значимых отличий среднеквадратичных отклонений не наблюдалось, как и в случае F_1-1.

Скорость формирования толерантности к морфину в тесте отдергивания хвоста, равно как и в тесте горячая пластинка, имела совпадающие среднеквадратичные отклонения у опытной и контрольной групп.

Потеря веса в период 5.5-дневной морфинизации также обладала совпадающими общими среднеквадратичными отклонениями у опытной и контрольной групп ($p < 0.54$, рис.93А).

Однако потеря веса в период после введения налоксона (24 ч.) дала среднеквадратичные отклонения приближающиеся к достоверным - у потомков хронически морфинизированных самцов среднеквадратичное отклонение оказалось несколько больше ($p < 0.073$). Этот уровень значимости является невысоким, однако он является наилучшим среди всех сопоставляемых друг с другом групп в тесте на потерю веса в период после введения налоксона. Внутрипомётные и межпомётные отклонения оказались увеличенны-

ми с сохранением пропорции между ними (рис.93Б).

Если обратиться к средним значениям, то можно видеть (рис.4Д), что потомки хронически морфинизированных животных не имели отличий в потере веса в период морфинизации по сравнению с потомками интактных особей ($p < 0.85$, рис.4Д), и потеряли практически столько же веса, сколько и контрольные, в период налоксоновой отмены ($p < 0.56$, рис.4Д).

Создается впечатление, что некий компенсаторный процесс, протекавший в течение относительно долгой жизни этих мелких млекопитающих (зверьки тестировались в возрасте 4.5 месяца), либо в течение периода жизни их родителей-самцов между окончанием морфинизации и спариванием (3 месяца), сумел полностью выровнять средние значения даже в случае такого стабильного показателя, как потеря веса при налоксоновой отмене ($p < 0.56$, рис.4Д), и в результате о ранее существовавших различиях оказалось возможным судить лишь по увеличенному среднеквадратичному отклонению ($p < 0.073$, рис.93Б), да по разрушенной корреляции (рис.76В). Интересно, что в случае такого показателя, как потеря веса в период морфинизации, где средние значения оказались абсолютно выровненными ($p < 0.85$, рис.4Д), не было наблюдено и значимо увеличенных среднеквадратичных отклонений ($p < 0.54$, рис.93А).

Результаты тестирования потомков-самцов F_1-3, полученных от 3-го спаривания в эксперименте №1, качественно похожи на результаты тестирования самцов F_1-1, но поскольку имеющийся уровень значимости этих результатов очень далек от 0.05, обсуждать и серьезно учитывать их не приходится.

В эксперименте №2 у потомков-самцов, полученных от 1-го спаривания F_1-1 (2 exp.) и от 2-го спаривания F_1-2 (2 exp.), значимые отличия в среднеквадратичных отклонениях между всеми группами отсутствовали (рис.89А-93А). Поэтому решено начать обсуждение с самок, а к самцам возвращаться только в том случае, если достоверные отличия у самок оказываются сопряженными с подобными, но недостоверными тенденциями у самцов.

У потомков-самок, полученных в эксперименте №2 от 1-го спаривания F_1-1 (2 exp.) и от 2-го спаривания F_1-2 (2 exp.), среднеквадратичные отклонения в тесте отдергивания хвоста не имели достоверных различий, равно как и у потомков-самцов. В тесте горячая пластинка были выявлены различия в среднеквадратичных отклонениях между двумя опытными группа-

ми самок - между потомками хронически и однократно морфинизированных самцов. В потомстве от 1-го спаривания у потомков хронически морфинизированных самцов было практически достоверно увеличено внутрипомётное среднеквадратичное отклонение ($p < 0.052$, рис.90Б), а в потомстве от 2-го спаривания было достоверно увеличено общее среднеквадратичное отклонение ($p < 0.017$, рис.90Б). У потомков-самцов ничего подобного не наблюдалось (рис.90А).

Скорость выработки толерантности к анальгетическому действию морфина в тесте отдергивания хвоста у потомков-самок, полученных в эксперименте №2 от 1-го спаривания, имела уменьшенное общее и внутрипомётное среднеквадратичное отклонение у группы потомков хронически морфинизированных животных относительно интактного контроля (рис.91Б). Причем общее среднеквадратичное отклонение было уменьшено как относительно интактных животных ($p < 0.028$), так и относительно потомков однократно морфинизированных ($p < 0.036$), в то время как внутрипомётное среднеквадратичное отклонение было уменьшено только относительно интактного контроля ($p < 0.020$, рис.91Б). Последняя тенденция в недостоверном виде наблюдалась и у потомков-самцов из этих же помётов ($p < 0.089$, рис.91А). В потомстве от 2-го спаривания по данному показателю отличия как среди самцов, так и среди самок, отсутствовали (рис.91А,Б).

Скорость формирования толерантности в тесте горячая пластинка образовала несколько иную картину. Сниженное общее и внутрипомётное среднеквадратичное отклонение наблюдалось у самок - потомков однократно морфинизированных самцов, по сравнению с потомками хронически морфинизированных и интактных. В частности, разница в общем среднеквадратичном отклонении с потомками хронически морфинизированных имела значимость на уровне ($p < 0.0085$, рис.92Б), а с потомками контрольных - ($p < 0.039$, рис.92Б). Разница во внутрипомётном среднеквадратичном отклонении имела несколько меньшую достоверность: $p < 0.025$ - относительно хронически морфинизированных; $p < 0.068$ - относительно контрольных (рис.92Б). Последняя тенденция в недостоверном виде наблюдалась и у потомков-самцов из этих же помётов ($p < 0.053$, рис.92А). В потомстве от 2-го спаривания по данному показателю отличия как среди самцов, так и среди самок, отсутствовали (рис.92А,Б).

В целом, на основании эксперимента №2 можно предполагать, что, по крайней мере в случае потомков-самок, морфинизация (однократная или хроническая) родителей-самцов может приводить не только к увеличению

среднеквадратичного отклонения, но и к его снижению. Причем по одному показателю, например, по анальгетическому действию морфина в тесте горячая пластинка, у самок F_1-1 (2 exp.), среднеквадратичное отклонение может быть увеличено (рис.90Б), в то время как по другому показателю, например, по скорости выработки толерантности к морфину в тесте отдергивания хвоста, у этих же животных среднеквадратичное отклонение может быть снижено ($p < 0.028$, рис.91Б).

6.3. Выводы

Корреляции и среднеквадратичные отклонения являются важнейшими параметрами при экспериментальном изучении проблемы наследования приобретенного. У потомства, полученного от хронически морфинизированного самца и интактной самки, по отдельным параметрам, связанным с реакцией на введение морфина, могут наблюдаться совпадающие с контролем средние значения, но статистически достоверно увеличенные среднеквадратичные отклонения. Кроме того, у этого же потомства оказываются разрушенными корреляции, являющиеся статистически значимыми у нормальных животных. Примером может служить корреляция между потерей веса в период морфинизации и потерей веса в период налоксоновой отмены (в течение 24 часов после введения налоксона).

Случаи возникновения новых корреляций и случаи уменьшения среднеквадратичных отклонений у потомства вследствие воздействия на родителей-самцов тоже возможны, но встречаются относительно редко и на сегодня нельзя исключить, что они могут быть следствием случайного стечения обстоятельств несмотря на формально достигнутую значимость.

Разделение среднеквадратичного отклонения на внутрипомётное и межпомётное среднеквадратичное отклонение в рамках двух рассмотренных экспериментов дало весьма ограниченные результаты. Из-за небольшого количества помётов в каждой из исследованных групп, теоретически возможный анализ не удалось провести с достаточной полнотой на имеющемся массиве данных. Однако к полученным результатам следует отнести тот важный факт, что в эксперименте №1 увеличенные среднеквадратичные отклонения были обусловлены дополнительным фактором, а не дивергенцией среди самцов опытной группы или дивергенцией среди использованных для оплодотворения сперматозоидов у каждого из этих самцов.

7. Краткое описание экспериментальных результатов

При рассмотрении 1-го поколения (F_1) информация о потомках-самках заключена в круглые скобки "( )". Если такие скобки отсутствуют, то самки не проходили данного тестирования. Эффекты хронического введения морфина были изучены только на потомках-самцах, но не на потомках-самках. Родители-самки не тестировались.

Родители

0. Родители-самцы в период хронической морфинизации и после неё характеризовались следующим.

А. Непосредственно после:

1) сниженной чувствительностью к анальгетическому эффекту морфина в тесте отдергивания хвоста;

2) сниженным фоновым порогом болевой чувствительности в тестах отдергивания хвоста и горячая пластинка;

3) неизвестной скоростью выработки толерантности;

4) замедленным приобретением веса в период хронической морфинизации по сравнению с интактными контрольными животными;

Б. Через длительный период после окончания морфинизации:

1) сниженной чувствительностью к анальгетическому эффекту морфина в тестах отдергивания хвоста и горячая пластинка;

2) нормальным фоновым болевой чувствительности в тестах отдергивания хвоста и горячая пластинка;

3) сниженной скоростью выработки толерантности к анальгетическому эффекту морфина в тестах отдергивания хвоста и горячая пластинка;

4) уменьшенной потерей веса в период 5.5-дневной морфинизации (контрольные животные морфинизировались по идентичному протоколу);

5) чуть-чуть уменьшенной потерей веса после отмены морфинизации и введения налоксона.

Первое поколение

1. Потомки-самцы, полученные от спаривания родителей-самцов на последних днях периода хронической морфинизации с интактными самками, при тестировании в **молодом** возрасте характеризуются следующим:

1) повышенной чувствительностью к анальгетическому эффекту морфина в тесте отдергивания хвоста (самки-норм.);

2) увеличенным порогом болевой чувствительности в тесте горячая пластинка (самки - норм.);

3) увеличенной скоростью выработки толерантности к морфину в тесте отдергивания хвоста (самки - аналогично);

4) уменьшенной потерей веса в период 5.5-дневной морфинизации;

5) увеличенной потерей веса после отмены морфинизации и введения налоксона.

2. Потомки-самцы, полученные от спаривания животных на последних днях периода хронической морфинизации родителей-самцов при тестировании в **зрелом** возрасте характеризуются следующим:

1) сниженной чувствительностью к анальгетическим эффектам морфина в тестах отдергивания хвоста и горячая пластинка (самки - норм.);

2) нормальной болевой чувствительностью (самки - норм.);

3) увеличенной скоростью выработки толерантности к морфину в тесте горячая пластинка (самки - аналогично; но, кроме того, самки характеризуются сниженной скоростью выработки толерантности к морфину в тесте отдергивания хвоста);

4) уменьшенной потерей веса в период 5.5-дневной морфинизации;

5) увеличенной потерей веса после отмены морфинизации и введения налоксона.

3. Потомки-самцы, полученные от спаривания животных через длительный период после окончания хронической морфинизации родителей-самцов при тестировании в **молодом** возрасте характеризуются следующим:

1) нормальной чувствительностью к анальгетическому эффекту морфина (самки - норм.);

2) нормальной болевой чувствительностью (самки - норм.);

3) сниженной скоростью выработки толерантности к морфину в тесте отдергивания хвоста (самки - норм.)

4) уменьшенной потерей веса в период 5.5-дневной морфинизации;

5) нормальной потерей веса после введения налоксона.

4. Потомки-самцы, полученные от спаривания животных через длительный период после окончания хронической морфинизации родителей-самцов при тестировании в **зрелом** возрасте характеризуются следующим:

1) нормальной чувствительностью к анальгетическим эффектам морфина;

2) нормальной болевой чувствительностью;

3) нормальной скоростью выработки толерантности к морфину;

4) нормальной потерей веса в период 5.5-дневной морфинизации;

5) нормальной потерей веса после отмены морфинизации и введения налоксона.

5. Потомки-самцы, полученные от спаривания интактных самок с самцами, получившими одну дозу морфина 25 мг/кг в **молодом** возрасте за 24 часа до спаривания, при тестировании в **молодом** возрасте характеризуются следующим:

1) повышенной чувствительностью к анальгетическому эффекту морфина в тесте горячая пластинка (самки - норм.) /данные Cicero et al., 1995/;

2) нормальной болевой чувствительностью в тесте горячая пластинка (самки - норм.) /данные Cicero et al., 1995/;

3) неизвестной скоростью выработки толерантности к морфину;

3) неизвестной потерей веса в период 5.5-дневной морфинизации;

4) неизвестной потерей веса после введения налоксона.

6. Потомки-самцы, полученные от спаривания интактных самок с самцами, получившими одну дозу морфина 25 мг/кг в **зрелом** возрасте за 24 часа до спаривания, при тестировании в **зрелом** возрасте характеризуются следующим:

1) пониженной чувствительностью к анальгетическому эффекту морфина в тестах отдергивания хвоста и горячая пластинка (самки - норм.);

2) нормальной болевой чувствительностью в тестах отдергивания хвоста и горячая пластинка (самки характеризуются сниженным порогом болевой чувствительности в тесте горячая пластинка);

3) нормальной скоростью выработки толерантности к морфину (самки - норм.);

4) уменьшенной потерей веса в период 5.5-дневной морфинизации;

5) увеличенной потерей веса после отмены морфинизации и введения налоксона.

7. Потомки-самцы, полученные от спаривания интактных самок с самцами, получившими одну дозу морфина 25 мг/кг в **зрелом** возрасте за **47 суток** до спаривания, при тестировании в **молодом** возрасте характеризуются следующим:

1) нормальной чувствительностью к анальгетическому эффекту морфина в тестах отдергивания хвоста и горячая пластинка (потомки-самки характеризуются сниженной чувствительностью к анальгетическому эффекту морфина в тесте горячая пластинка);

2) нормальной болевой чувствительностью в тестах отдергивания хвоста и горячая пластинка (самки - норм.);

3) сниженной скоростью выработки толерантности к морфину в тесте отдергивания хвоста (самки - норм.);

4) нормальным приобретением веса в период 5.5-дневной морфинизации;

5) пониженной (!) потерей веса после отмены морфинизации и введения налоксона.

Второе поколение

8. Потомки-самцы и потомки-самки поколения F_2, полученного путем скрещивания в молодом возрасте животных поколения F_1, полученного в свою очередь от спаривания интактных самок с хронически морфинизированными самцами через длительный период после окончания хронической морфинизации, при тестировании в молодом возрасте характеризуются следующим (во всех пунктах, кроме п.8, под чувствительностью к анальгетическому действию морфина понимается чувствительность к его 1-му введению):

1) потомки-самцы и потомки-самки имеют повышенную чувствительность к анальгетическому эффекту морфина в тесте отдергивания хвоста как рецессивный признак (наблюдаемый у 1/4 животных);

2) потомки-самцы и потомки-самки имеют сниженную болевую чувствительность в тесте отдергивания хвоста как доминантный признак (наблюдаемого у 3/4 животных);

3) потомки-самцы имеют повышенную чувствительность к анальгетическому эффекту морфина в тесте горячая пластика как рецессивный признак (наблюдаемый у 1/4 животных), а потомки-самки - как доминантный признак (наблюдаемый у 3/4 животных);

4) потомки-самцы имеют сниженную болевую чувствительность в тесте горячая пластика как рецессивный признак (наблюдаемый у 1/4 животных), а потомки-самки - как доминантный признак (наблюдаемый у 3/4 животных);

5) потомки-самцы и потомки-самки имеют увеличенную скорость выработки толерантности к морфину в тесте отдергивания хвоста как доминантный признак (наблюдаемого у 3/4 животных);

6) потомки-самцы характеризуются уменьшенной потерей веса в период морфинизации в качестве рецессивного признака (наблюдаемого у 1/4 животных, причем именно у той 1/4, которая имела повышенную чувствительность к анальгетическому эффекту морфина в тесте отдергивания хвоста;

7) потомки-самцы характеризуются обычной потерей веса после отмены морфинизации и введения налоксона (обычная потеря веса характерна и для животных, считающимся гомозиготными по другим признакам /чувствительности к морфину и потере веса в период морфинизации/).

8) 1/8 часть самцов и самок при 2-м введении морфина показала повышенную чувствительность к его анальгетическому действию, причем половина из этих животных (1/16 часть популяции) имела повышенную чувствительность и при 1-м введении, в то время как вторая половина (другая 1/16 часть популяции) при 1-м введении показала нормальный фенотип (рецессивный признак, зависящий от двух локусов);

9. Исходя из справедливости п.10 необходимо заключить в отношении молодых потомков первого поколения, полученного от спаривания хронически морфинизированных самцов с интактными самками, следующее:

1) потомки-самцы, будучи гетерозиготными, имеют повышенную чувствительность к анальгетическому эффекту морфина в тесте отдергивания хвоста как доминантный признак;

2) потомки-самки, будучи гетерозиготными, имеют повышенную чувствительность к анальгетическому эффекту морфина в тесте отдергивания хвоста как рецессивный признак;

3) потомки-самцы, будучи гетерозиготными, имеют пониженную болевую чувствительность в тесте горячая пластинка как доминантный признак;

4) потомки-самки, будучи гетерозиготными, имеют пониженную болевую чувствительность в тесте горячая пластинка как рецессивный признак;

5) потомки-самцы, будучи гетерозиготными, имеют увеличенное по сравнением с контролем приобретение веса в период морфинизации как доминантный признак;

6) потомки-самцы, будучи гетерозиготными, имеют увеличенную потерю веса после отмены морфинизации и введения налоксона как доминантный признак;

Интактные животные

10. Потомки-самцы, полученные от интактных родителей, демонстрируют отсутствие повышенной двигательной активности на фоне введения 60 мг/кг морфина после предшествовавшей морфинизации, если самец спаривался в молодом возрасте (2.5-3.0 мес.), и демонстрируют повышенную двигательную активность через 4 часа после введения 60 мг/кг морфина после предшествовавшей морфинизации, если спаривание этого же родителя-самца происходило в зрелом возрасте (4.5-6.0 мес.). Данный эффект не зависит от возраста самих тестируемых потомков и возраста их родителей-самок.

Примечание. Если в данном тексте не содержится указаний на отличия между опытной и контрольной группами по ряду необсуждаемых показателей, то это не означает, что данные отличия отсутствовали или не регистрировались в эксперименте. Это в особенности касается показателей поведения в различных тестах: Сход с кубика (Step-down), Открытое поле (Open-field), Условно-рефлекторное замирание (Fear-conditioning), Раннее обучение ольфакторному различению отсека (One trial olfactory learning in neonate rats /Sullivan et al., 1991/), Двигательная активность в новой клетке (Moving activity in the new cage) и т.д. (etc.). Во многих работах, где исследовались потомки хронически или остро морфинизированных или алкоголизированных самцов, наблюдались те или иные отклонения в поведении или в способности к научению в те или иные периоды развития. Настоящая работа не составляет исключения.

Однако обсуждение поведенческих показателей не входит в задачу настоящего текста. Здесь мы сфокусировали своё внимание только на острых и хронических эффектах морфина, а также на обычных показателях развития животных.

? Почему же эти данные необсуждаются?

8. Выводы по экспериментальным результатам

Изменения, наблюдаемые у потомства 1-го поколения, полученного от морфинизированных самцов и интактных самок, зависят по крайней мере от 5-ти факторов, каждый из которых является существенным:

1) пол потомков;
2) интервал времени между окончанием морфинизации и спариванием;
3) возраст тестирования потомков;
4) возраст морфинизации родителей-самцов;
5) протокол морфинизации (в том числе наличие/отсутствие отмены в начальный период хронической морфинизации).

Данные факторы существенны как в случае хронической морфинизации родителей-самцов, так и в случае введения им одной большой дозы морфина (25 мг/кг внутрибрюшинно).

Изменения, наблюдаемые у потомства 2-го поколения, полученного от спаривания друг с другом самцов и самок 1-го поколения, не получавших морфин в течение собственной жизни, но являющихся потомками хронически морфинизированных самцов и интактных самок, представляют собой набор признаков, среди которых имеются как доминантные, так и рецессивные признаки, причем среди и тех, и других имеются признаки, зависимые от пола.

У потомков-самцов, полученных от интактных родителей, существуют фенотипические особенности, зависящие от возраста родителя-самца, но не самки, в момент спаривания.

9. З А К Л Ю Ч Е Н И Е

Во "Введении" к настоящей работе была развита идея о том, что благоприобретенный признак в течение эволюционного эпизода разделяется на наследуемые и не-наследуемые компоненты. Компонент рассматривался нами одновременно как часть генотипа и как часть фенотипа: мы говорили о его менделировании и доминировании, а также о пластичности и эластичности.

Применительно к хронической (40 сут.) морфинизации родителя-самца было высказано частное предположение о том, что наследуемый компонент, будучи наименее пластичным, входит в состав компонентов, определяющих физическую зависимость от наркотика - тяжесть абстинентного синдрома после отмены его введения, и не имеет непосредственного отношения к популяции компонентов, определяющих чувствительность к анальгетическому действию морфина при его 1-м введении. Предположением 2-го уровня была гипотеза о том, что физическая зависимость или способность к её ускоренному приобретению будет наследоваться в смысле Ламарка, а чувствительность к анальгетическому действию морфина будет наследоваться с обратным знаком - как следствие процесса вторичной адаптации.

Целью настоящего заключения является анализ того, насколько упомянутые ожидания оправдались в рамках проведенных экспериментов. Сразу отметим, что этот анализ не будет являться формальным, поскольку не все ожидания нашли своё экспериментальное подтверждение.

В течение эксперимента были исследованы (у родителей и разнообразных потомков) 5 формально независимых параметров, распложенных ниже в порядке их определения у какого-либо конкретного животного:

1) фоновый порог болевой чувствительности;

2) чувствительность к анальгетическому действию 1-й дозы морфина (10 мг/кг при внутрибрюшинном введении).

3) скорость выработки толерантности к анальгетическому действию морфина (отношение анальгетического действия первых 10 мг/кг морфина к аналогичному действию второй такой же дозы через 24 часа);

4) потеря веса в период 5.5-дневной морфинизации (утро-вечер, мг/кг: 10-10, 20-20, 30-30, 40-40, 50-50, 60-*).

5) потеря веса в течение 24 часов после введения 2 мг/кг налоксона, осуществленного через 6 часов после последней дозы морфина 60 мг/кг в рамках 5.5-дневной морфинизации ("налоксоновая отмена").

Однако далее удобнее рассматривать эти показатели не в порядке их тестирования, а в порядке наибольшей стабильности (воспроизводимости, независимости от частных условий):

1) потеря веса в период морфинизации;
2) потеря веса в период налоксоновой отмены;
3) скорость выработки толерантности;
4) фоновый порог болевой чувствительности;
5) анальгетическое действие 1-й дозы морфина.

В процессе хронической морфинизации родителей-самцов было установлено, что в этот период опытные животные медленнее приобретали вес, чем контрольные, не получавшие морфин. Фоновые пороги болевой чувствительности у этих животных в конце морфинизации были снижены. Была снижена и чувствительность к анальгетическому действию морфина. После окончания этой морфинизации и введения налоксона опытные животные показали большую потерю веса, чем контрольные. Все эти результаты являются ожидаемыми и легко предсказуемыми.

Далее эти же животные были протестированы в этих же тестах через очень длительное время после окончания морфинизации (более чем через 8 месяцев). Было установлено, что животные имеют абсолютно нормальные фоновые пороги болевой чувствительности и сниженную чувствительность к анальгетическому эффекту морфина. Скорость выработки толерантности была снижена. В течение 5.5-дневной морфинизации опытные животные потеряли меньше веса, чем контрольные (контрольные животные в этот раз морфинизировались теми же дозами, что и опытные). После введения налоксона опытные животные потеряли меньше веса, чем контрольные.

В первую очередь бросаются в глаза различия между свойствами животных в конце морфинизации и через длительное время после её окончания. Судя по 2-й морфинизации, опытные животные научились терять меньше веса в период морфинизации (что предсказуемо) и, кроме того, научились терять меньше веса в период налоксоновой отмены введения морфина, что несколько непривычно, поскольку существует стереотип, что сама морфинизация как бы "важнее" отмены и оказывает большее влияние на свойства животного. В действительности в период налоксоновой отмены происходят не менее существенные сдвиги в организме, чем в период морфинизации, что проявляется в своеобразной адаптации к налоксоновой отмене (налоксоновая отмена переносится животным легче, если в его истории подобная налоксоновая отмена уже встречалась). Аналогичные слова

очевидны применительно к самой морфинизации (морфинизация переносится животным легче, если в его жизни подобная морфинизация уже имела место). Под словом "легче" я понимаю меньшую потерю веса в период морфинизации или в период отмены.

В настоящем исследовании было изучено 4 популяции потомков 1-го поколения, отличающиеся интервалом времени между окончанием морфинизации родителей-самцов и их спариванием с интактными самками и возрастом тестирования самих потомков:

1) полученные от спаривания в конце морфинизации и протестированные в молодом возрасте;

2) полученные от спаривания в конце морфинизации и протестированные в зрелом возрасте;

3) полученные от спаривания через длительное время после окончания морфинизации и протестированные в молодом возрасте;

4) полученные от спаривания через длительное время после окончания морфинизации и протестированные в зрелом возрасте.

У всех перечисленных потомков-самцов, за исключением №4 - отставленного спаривания в совокупности с отставленным тестированием, была зарегистрирована уменьшенная потеря веса в период морфинизации (потомки-самки не морфинизировались).

У всех потомков-самцов, полученных от спаривания в конце морфинизации (№1 и №2), наблюдалась увеличенная потеря веса в период налоксоновой отмены - т.е. наблюдалась увеличенная физическая зависимость. Кроме того, у всех этих животных (№1 и №2), причем и у самцов, и у самок, наблюдалась увеличенная скорость выработки толерантности.

Только у потомков-самцов, но не у потомков-самок, полученных от спаривания на последних днях морфинизации и протестированных в молодом возрасте (№1), была обнаружена повышенная чувствительность к анальгетическому действию морфина и увеличенный фоновый порог болевой чувствительности. Аналогичная повышенная чувствительность к анальгетическому действию морфина была зарегистрирована у потомков-самцов, но не у потомков-самок, полученных от морфинизированных самцов и интактных самок, в работах (Eriksson et al., 1989; Cicero et al., 1995).

Обратим внимание на то, что в нашем случае (№1) первоначальная повышенная чувствительность к морфину у самцов сочеталась с очень быстрой, значительно увеличенной относительно контроля, скоростью выработки толерантности. Кроме того, животные (№2), отличающиеся от (№1) только более поздним возрастом основного тестирования, были протести-

рованы в одном из тестов - в тесте на определение фоновых порогов болевой чувствительности, и в молодом возрасте. Оказалось, что у потомков-самцов опытной, но не контрольной группы, первоначально увеличенный фоновый порог болевой чувствительности с течением времени уменьшается и приходит в норму (в период 2.5-3.5 мес. после рождения, без каких-либо специальных фармакологических воздействий).

Животные группы №4 (отставленное спаривание и отставленное тестирование), обладавшие абсолютно* нормальным фенотипом, до обсуждаемого тестирования были спарены друг с другом для получение потомства 2-го поколения. Спаривание осуществляли внутри групп (incross) в относительно молодом возрасте (3.0 мес.), путем ссаживания самца и самки из разных помётов - скрещивания брат*сестра (inbreeding) были полностью исключены.

*) В действительности фенотип самцов из этой группы кажется полностью нормальным лишь при обычном анализе экспериментальных данных. При рассмотрении корреляций и среднеквадратичных отклонений было установлено, что животные-самцы имеют разрушенную корреляцию между потерей веса в период морфинизации и потерей веса в период налоксоновой отмены, а также увеличенное общее среднеквадратичное отклонение в тесте на упомянутую потерю веса в период налоксоновой отмены, и, кроме того, слегка увеличенное внутрипомётное среднеквадратичное отклонение в тесте отдергивания хвоста при тестировании анальгетического действия морфина (см. раздел про корреляции и среднеквадратичные отклонения, а также рис.76В,93Б,89А).

Потомство 2-го поколения было протестировано в молодом возрасте (2.0-2.5 мес.). Рассмотрим результаты этого тестирования в порядке их получения:

1) практически все опытные самцы и самки имели сильно увеличенные фоновые пороги болевой чувствительности (3/4, доминантный признак);

2) 1/4 часть самцов и самок показала при 1-м введении морфина повышенную чувствительность к его анальгетическому действию (рецессивный признак, определяемый одним локусом);

3) 1/8 часть самцов и самок при 2-м введении морфина показала повышенную чувствительность к его анальгетическому действию, причем половина из этих животных (1/16 часть популяции) имела повышенную чувствительность и при 1-м введении, в то время как вторая половина (другая 1/16 часть популяции) при 1-м введении показала нормальный фенотип (рецессивный признак, зависящий от двух локусов);

4) 1/4 часть самцов, обладавшая повышенной чувствительностью к анальгетическому действию морфина при его 1-м введении, в период морфинизации показала уменьшенную потерю веса по сравнению с контрольной популяцией и оставшимися 3/4 опытной популяции; при условном разделении контрольной популяции по тому же критерию, выделенная из контрольной популяции 1/4 часть обладала абсолютно нормальной потерей веса в период морфинизации;

5) вышеупомянутая 1/4 часть самцов, обладавшая повышенной чувствительностью при 1-м введении, в период налоксоновой отмены показала абсолютно нормальную потерю веса, совпадающую с контролем и со всеми остальными животными опытной популяции; таким образом, при тестировании налоксоновой отмены отличия между опытной и контрольной популяциями отсутствовали.

Описанные выше разделения опытной популяции были сделаны на основе анальгетического теста "отдергивание хвоста" (tail-withdrawal). При использовании другого анальгетического теста - "горячая пластинка" (hot-plate), было установлено, что практически все потомки-самки 2-го поколения имели повышенную чувствительность к анальгетическому действию морфина (доминантный признак), в то время как потомки-самцы по данному показателю совпали с контролем (утверждение высокодостоверно: $P < 5*10^{-6}$ - самки и $P < 0.24$ - самцы).

Полученные данные свидетельствуют о том, что в течение морфинизации, сопровождающейся приобретением синдрома физической зависимости, происходит генетическая или эпигенетическая модификация регуляторных участков одного или двух генов, расположенных в половых клетках и связанных на уровне целого организма с формированием синдрома зависимости. Среди симптомов обсуждаемого синдрома физической зависимости существуют быстро приобретаемые - сниженная чувствительность к анальгетическому действию морфина и сниженный фоновый порог болевой чувствительности, и медленно приобретаемые - уменьшение потери веса при морфинизации и увеличение потери веса при отмене введения наркотика ("физическая зависимость"). Изменение регуляторного участка в половых клетках может произойти только у того гена, который ограничивает (лимитирует) приобретение наиболее медленно приобретаемого симптома.

В течение отмены хронического введения морфина происходит ликвидация отдельных компонентов синдрома физической зависимости на уровне целого организма. Одним из них является такой симптом, как потеря веса

после введения налоксона. Это медленно приобретаемый симптом. Поэтому в течение отмены введения морфина, также как и в течение морфинизации, происходит модификация в половых клетках регуляторного участка некоторого гена, ответственного за появление симптома отмены на уровне целого организма. Не исключено, что эта модификация частично ликвидирует или переделает изменения регуляторного участка того гена, который был модифицирован в период хронической морфинизации.

Таким образом, наследственность морфинизированного родителя-самца будет отличаться не только от наследственности интактного животного, но и от наследственности этого же самца через длительный период после окончания морфинизации, причем последняя будет отличаться от контроля (дикого типа).

В течение развития потомка, полученного от спаривания на последних сутках морфинизации, модифицированный ген вызовет нарушения развития либо функционирования в рамках соответствующей функциональной системы организма, обладающей обратными связями. Растущий организм будет пытаться скомпенсировать эти изменения за счет модуляции экспрессии других генов, вовлеченных в данную функциональную систему. Это было названо нами феноменом "вторичной адаптации". Процесс вторичной адаптации будут происходить в основном за счет изменения экспрессии тех генов, которые были связаны с приобретением наиболее быстро приобретаемых симптомов синдрома опиатной зависимости. Причем экспрессия этих высокопластичных генов будет в случае потомка изменена в сторону, противоположную изменению в процессе формирования синдрома опиатной зависимости у непосредственного родителя. В частности, если у родителя в конце периода морфинизации имелась сниженная чувствительность к анальгетическому эффекту морфина и сниженные фоновые пороги болевой чувствительности (перечислены быстро приобретаемые симптомы), то у потомка, полученного от спаривания в конце периода морфинизации, будут наблюдаться увеличенная чувствительность к анальгетическому эффекту морфина и повышенные фоновые пороги болевой чувствительности.

Кроме того, в данном эксперименте результат вторичной адаптации, - повышенные фоновые пороги и чувствительность к морфину, оказался зависимым от пола и наблюдался у самцов в гораздо большей степени, чем у самок.

Однако если потомку, полученному от спаривания на последних днях морфинизации, будет введен морфин (одна или несколько доз), то эти высокопластичные зеркально измененные компоненты будут очень быстро из-

менены в сторону, обычную для процесса морфинизации. Причем скорость их изменений может превосходить скорость изменения одноименных параметров у контрольных животных. Поэтому скорость выработки толерантности к анальгетическому действию морфина у потомков морфинизированных самцов будет больше, чем у контрольных животных. Фоновые пороги болевой чувствительности при морфинизации обычно изменяются медленнее, чем чувствительность к анальгетическому действию морфина, поэтому и в случае морфинизации потомков они будут изменяться медленнее, чем чувствительность к морфину.

Но и в процессе обычного взросления потомка, полученного от спаривания животных на последних сутках морфинизации, будет происходить все более и более тонкая компенсация унаследованного изменения, поэтому фенотип потомка, по крайней мере по показателям, регистрируемым вне протокола морфинизации, будет все ближе и ближе приближаться к дикому типу. В нашем случае такими показателями являются фоновые пороги болевой чувствительности, которые в период взросления будут снижаться до уровня нормы, и чувствительность к анальгетическому действию морфина, которая также будет снижаться до нормального уровня в период взросления. Возможность довольно полной компенсации обеспечена в том числе и тем, что все потомки 1-го поколения являются гетерозиготными по модифицированному локусу (модифицированный аллель получен от самца, а аллель дикого типа - от самки). Однако такие симптомы, как уменьшенная потеря веса в период морфинизации и увеличенная потеря веса в период налоксоновой отмены, в период взросления изменяться не должны, поскольку их изменение определено низкопластичными компонентами.

В процессе развития потомка, полученного от спаривания через длительный период после окончания хронической морфинизации, описанные выше изменения будут наблюдаться в существенно меньшей степени, поскольку потомок будет иметь наследственное изменение, которое не только уменьшает потерю веса при морфинизации, но и помогает избежать увеличенной потери веса в период налоксоновой отмены. Не исключено, что наследственное изменение, имеющееся в конце периода морфинизации, и наследственное изменение, существующее через длительное время после окончания хронической морфинизации, являются изменениями одного и того же гена или даже одного и того же регуляторного участка этого гена. Однако в любом случае наследственное изменение, существующее через длительное время после окончания хронической морфинизации, вызовет безусловно меньшие нарушения онтогенеза потомка, чем имеющееся в конце

периода морфинизации.

Процессы, происходящие в половых клетках организма родителя после окончания морфинизации, связаны не только с изменением степени доминирования модифицированного аллеля (модифицированный аллель в период отмены становится все более и более рецессивным относительно аллеля дикого типа), но и с модификацией самого изменения. Данное утверждение подтверждают результаты тестирования 2-го поколения, полученного от спаривания животных 1-го поколения друг с другом (животные 1-го поколения были получены от отставленного спаривания морфинизированного самца и интактной самки). Животные-самцы 1-го поколения, полученные от отставленного спаривания, отличались от контроля уменьшенной потерей веса в период 5.5-дневной морфинизации, но потеря веса в период налоксоновой отмены была у них нормальной. Если предположить, что нормализация потери веса в период налоксоновой отмены связана с уменьшением степени доминирования модифицированного аллеля в период отмены у родителя-самца, то во 2-м поколении следует ожидать наблюдения увеличенной потери веса в период налоксоновой отмены у 1/4 животных опытной популяции, т.е. у гомозиготных под данному локусу животных. Поскольку этого в эксперименте не наблюдалось, а наоборот, существовала 1/4 часть популяции, имевшая уменьшенную потерю веса в период 5.5-дневной морфинизации, но нормальную потерю веса в период налоксоновой отмены, то следует заключить, что в период отмены морфинизации у родителей-самцов происходило не только изменение степени доминирования модифицированного гена, но но и изменение свойств самого этого гена, проявляющихся в гомозиготном состоянии.

При тестировании 2-го поколения, полученного от спаривания самцов и самок, полученных в свою очередь от отставленного спаривания морфинизированных самцов и интактных самок, было обнаружено независимое расщепление по двум локусам: 1-й локус, будучи в гомозиготном модифицированном состоянии, определял повышенную чувствительность к анальгетическому действию морфина при его 1-м введении и уменьшенную потерю веса в период морфинизации, в то время как 2-й локус, будучи в гомозиготном модифицированном состоянии, определял повышенную чувствительность к анальгетическому действию морфина при его 2-м введении, но только в том случае, если при этом 1-й локус был либо в гомозиготном модифицированном состоянии, либо в гомозиготном состоянии дикого типа. Существование 1-го упомянутого локуса является доказанным, существование 2-го локуса только предполагается (не противоречит полученным дан-

ным, но и не доказано с помощью независимых показателей).

Параллельно с рецессивными признаками во 2-м поколении существуют признаки доминантные, причем некоторые из них являются зависимыми от пола (речь здесь идет, разумеется, о модифицированных признаках). В нашем случае доминантным признаком, наблюдающимся в равной мере у самцов и у самок, был увеличенный фоновый порог болевой чувствительности в тесте отдергивания хвоста. Признаком, зависимым от пола, был увеличенный фоновый порог болевой чувствительности в тесте горячая пластика: этот признак был доминантен у самок и рецессивен у самцов. Интересно заметить, что в 1-м поколении, полученном от спаривания на последних днях морфинизации, ситуация была противоположна: этот же признак был доминантен у самцов и рецессивен у самок. Этот факт является странным, но теоретически допустимым, поскольку в обоих случаях увеличенный порог является следствием вторичной адаптации, вызванной наследуемым изменением, которое в двух рассмотренных случаях было различным (2-е обсуждаемое поколение получено в конечном счете от отставленного спаривания, а обсуждаемое 1-е поколение получено от спаривания на последних сутках хронической морфинизации).

Однократное введение большой дозы морфина будущим родителям-самцам за 24 часа до спаривания также вызывает изменение наследственности в течение этого очень короткого интервала времени, что подтверждено обнаружением фенотипических особенностей у их непосредственных потомков. Данный факт был впервые показан Cicero et al. (1995) - потомки-самцы, но не самки, обладали повышенной чувствительностью к анальгетическому действию морфина. В нашем эксперименте было установлено, что фенотип этих потомков в значительной мере напоминает фенотип синхронно исследованных потомков, полученных от хронически морфинизированных самцов: потомки-самцы имели уменьшенную потерю веса в период 5.5-дневной морфинизации и увеличенную потерю веса в период налоксоновой отмены.

В течение нескольких недель, следующих за однократным введением морфина будущему родителю-самцу, происходит дополнительная модификация его наследственности. Результат данной модификации отличается от результата в случае хронической морфинизации: потомки-самцы 1-го поколения (отставленное спаривание после единственной дозы) имеют нормальную потерю веса в период 5.5-дневной морфинизации, но значительно уменьшенную потерю веса в период налоксоновой отмены (это единственный слу-

чай, когда потомки морфинизированных самцов потеряли меньше веса в течение налоксоновой отмены, чем контроль). При хронической морфинизации родителей-самцов и отставленном спаривании потомки-самцы, как мы уже говорили, имеют уменьшенную потерю веса в период 5.5-дневной морфинизации и нормальную потерю веса в период налоксоновой отмены. Отсюда следует, что процессы, происходящие в организме будущего родителя-самца в отношении его наследственности в период после получения единственной дозы морфина и последней дозы в рамках протокола хронической морфинизации, существенным образом отличаются.

Наследственность абсолютно интактного родителя-самца зависит от его возраста. Существует показатель, с помощью которого при тестировании потомков-самцов 1-го поколения можно ориентировочно определить возраст родителей-самцов на момент спаривания. Установлено, что, после 5.5-дневной морфинизации и налоксоновой отмены, введение 60 мг/кг морфина через 48 часов после налоксона в клетке для одиночного содержания приводит к существенному увеличению двигательной активности животного в течение последующих 9 часов только в том случае, если родитель-самец был спарен с самкой будучи в зрелом возрасте (более 4.5 мес.), а не в молодом (менее 3.0 мес.) /обсуждается возраст именно родителя-самца/. Данный результат практически не зависит от возраста родителя-самки на момент спаривания, предшествующего сексуального опыта родителя-самца и возраста потомка-самца на момент тестирования.

Другие показатели оказались непригодны для выполнения аналогичной функции (то ли из-за отсутствия внутреннего контроля /при определении двигательной активности после введения морфина результат каждого животного был нормирован на его двигательную активность в течение 3-х часов до введения наркотика/, то ли по объективным причинам).

Интересно, что изменения наследственности, наблюдаемые в процессе старения самца (будущего родителя), по данному показателю подобны тем изменениям наследственности, которые могут быть индуцированы у молодого самца посредством морфинизации. Описанное совпадение является особенно точным, если в течение морфинизации молодого самца имели место непродолжительные перерывы в приеме наркотика.

Однако несмотря на всю привлекательность этих данных, мы не включили их в основные выводы работы, поскольку для проверки вопроса о влиянии возраста животного на некий процесс необходимы как минимум две контрольные группы (одна группа - группа синхронного спаривания, вто-

рая группа - группа синхронного тестирования), и только при однообразном отличии опытной группы от двух упомянутых можно уверенно говорить о влиянии возраста животного на некий процесс.

10. В Ы В О Д Ы

1. В период воздействия на будущего родителя-самца благоприобретенный признак разделяется на наследуемые и не-наследуемые компоненты. Под наследуемым компонентом мы понимаем эпигенетическое или генетическое изменение регуляторного участка какого-либо гена, имеющееся в половых клетках особи начиная с какой-либо стадии их развития и сохраняющееся в течение гаметогенеза до зрелых гамет включительно.

Механизм образования этого изменения не конкретизирован. В качестве возможных допускаются параллельная индукция, соматическая индукция и зачатковый отбор в смысле Вейсмана. Применительно к последнему случаю термин "гаметный отбор" мы не используем, поскольку он подразумевает отбор преимущественно среди зрелых отцовских гамет после их выхода из половых путей самца, а не подбор развивающихся будущих гамет внутри организма родителя, гетерозиготного по многим локусам.

Количество наследуемых компонентов благоприобретенного признака всегда многим меньше общего числа генов, участвующих в образовании данного благоприобретенного признака.

2. Наследуемым компонентом может стать только тот компонент благоприобретенного признака, приобретение которого было завершено не до конца или было наиболее затруднено (было лимитирующим фактором в процессе приобретения признака).

Например, в рамках синдрома опиатной зависимости существует быстро приобретаемый симптом - толерантность к анальгетическому действию морфина, и медленно приобретаемый симптом - физическая зависимость от наркотика, определяемая обычно по поведению животного после отмены хронического введения препарата. Наследуемый компонент может быть образован путем модификации регуляторного участка какого-то гена, вовлеченного в формирование физической зависимости, но не толерантности. Это будет именно тот ген, который лимитирует темпы приобретения физической зависимости.

3. В период после окончания воздействия на родителя в его половых клетках происходит дополнительная модификация наследуемого компонента, направленная на снижение нежелательных эффектов его существования в период отсутствия воздействия.

Например, при хронической морфинизации будущего родителя-самца и его спаривании на последних сутках морфинизации с интактной самкой, у потомка-самца наблюдается уменьшенная потеря веса в период его собственной морфинизации и увеличенная потеря веса в период налоксоновой отмены. Если же между окончанием хронической морфинизации будущего родителя-самца и его спариванием с интактной самкой имелся интервал времени, превосходящий период морфинизации, то у потомка-самца будет наблюдаться уменьшенная потеря веса в период собственной морфинизации, но увеличенная потеря веса в период налоксоновой отмены будет отсутствовать полностью.

4. Потомок может обладать фенотипическими изменения, противоположными изменениям у непосредственного родителя, потому что в период раннего онтогенетического развития потомка ген с модифицированным регуляторным участком может порождать некоторые нарушения развития и/или функционирования организма, которые компенсируются путем модуляции экспрессии других генов, вовлекавшихся ранее в процесс формирования благоприобретенного признака. Однако в данном случае изменение их экспрессии реципрокно (противоположно) имевшемуся в рамках благоприобретенного признака. Оно имеет противоположный знак, поскольку в период приобретения признака все изменения были направлены на адаптацию к внешнему воздействию, а в период онтогенетического развития потомка, при отсутствии внешнего воздействия, только унаследованный низкопластичный компонент сохранил приобретенную направленность, в то время как все остальные компоненты стремятся адаптировать организм к его присутствию и изменяются в сторону, противоположную первичной адаптации. Мы называем данный процесс "вторичной адаптацией", понимая под этим адаптацию развивающегося организма к унаследованному компоненту благоприобретенного признака.

Например, если самец в конце периода хронической морфинизации имеет синдром опиатной зависимости: физическую зависимость, сниженную чувствительность к анальгетическому действию морфина (толерантность) и сниженный фоновый порог болевой чувствительности, то его потомок, полученный от спаривания в конце периода морфинизации, будет иметь увеличенную скорость формирования физической зависимости, повышенную

чувствительность к анальгетическому действию морфина при его 1-м введении и исходно повышенный фоновый порог болевой чувствительности.

Подавляющее большинство наблюдаемых фенотипических изменений у потомства являются результатами вторичной адаптации.

5. Практически все результаты вторичной адаптации высоко лабильны и способны очень быстро изменяться при различных внешних воздействиях на потомка, особенно при воздействиях того типа и направления, которые были применены к его непосредственному родителю.

Например, потомок хронически морфинизированного самца имеет повышенную чувствительность к анальгетическому действию морфина при его 1-м введении. Однако уже при 2-м введении морфина его анальгетическое действие является практически нормальным (опытная группа не отличается от контрольной), что свидетельствует об очень высокой скорости выработки толерантности. Скорость выработки толерантности к анальгетическому действию морфина у потомка хронически морфинизированного самца значительно превосходит скорость выработки толерантности у контрольных животных.

6. В процессе взросления потомка, происходящем при отсутствии специальных внешних воздействий, ранние способы вторичной адаптации заменяются всё более и более тонкими, всё лучше и лучше приближающими фенотип потомка к фенотипу интактного животного. Данное утверждение о приближении характеристик потомка к дикому типу справедливо только для тех характеристик фенотипа, которые можно зарегистрировать при отсутствии внешнего воздействия на потомка, подобного воздействию, оказанному на его родителя-самца в прошлом.

Например, потомок-самец, полученный от спаривания хронически морфинизированного самца на последних сутках морфинизации с интактной самкой, в возрасте 2.5 месяца имеет увеличенный фоновый порог болевой чувствительности, а в возрасте 3.5 месяца - практически нормальный. У контрольных животных в данном возрастном интервале фоновый порог болевой чувствительности практически не изменяется. Увеличенный в раннем возрасте порог является результатом вторичной адаптации, т.к. он противоположен сниженному порогу у морфинизированных животных. В процессе взросления животного вторичная адаптация становится все более и более совершенной, но сам унаследованный компонент при этом не изменяется, что можно видеть по результатам тестирования 2-го поколения.

7. Подавляющее большинство изменений фенотипа потомков 1-го поколения образовано изменениями, зависимыми от пола: у потомков-самцов

отличия от контроля выражены гораздо сильнее, чем у потомков-самок. Данная закономерность наблюдается и среди результатов вторичной адаптации. Однако существуют и изменения, в отношении которых половой диморфизм выражен слабо.

Например, среди потомства, полученного от спаривания хронически морфинизированного самца с интактной самкой на последних сутках морфинизации, потомки-самцы имеют повышенную чувствительность к анальгетическому действию морфина при его 1-м введении, а потомки-самки - практически нормальную. Однако потомки-самцы и потомки-самки имеют одинаково повышенную скорость выработки толерантности к анальгетическому действию морфина.

8. При одинаковом воздействии на самца и на самку наследственные изменения будут различны. Мы пока не можем конкретизировать, будут ли эти изменения модификациями регуляторных участков различных генов, модификациями различных регуляторных участков одного и того же гена или же различными модификациями одного и того же регуляторного участка. Однако не вызывает сомнения, что воздействие на самку может порождать изменение наследственности и это изменение будет отличаться от результата аналогичного воздействия на самца.

Данный вывод не является результатом нашей экспериментальной работы - он основан на литературных данных: на работе (Коган, 1988) с 4-х месячной полупринудительной алкоголизацией крыс Wistar и измерением содержания катехоламинов и их метаболитов в различных отделах мозга их потомства и работе (Vuillaume & Berkaloff, 1974) с однократным введением 20 мкг LSD личинкам *Pieris brassicae* (бабочка-капустница) в период последней личиночной стадии и измерением у их потомства LD_{10} и реакции на введение 20 мкг LSD (исследовалось влияние инъекции LSD на процент перехода потомков в состояние диапаузы). В работе с LSD (Vuillaume & Berkaloff, 1974) было в числе прочих исследовано поколение F_2, полученное от скрещивания самок F_1 (потомков обработанных самок и нормальных самцов) с нормальными самцами, и полученные результаты позволяют отвести очевидные и неизбежные замечания о возможном влиянии изменений в материнском организме в период пренатального развития её потомства, актуальные, например, применительно к упомянутой работе с млекопитающими (Коган, 1988). Применительно к млекопитающим сходные результаты (то есть при воздействии на самку, но, к сожалению, не с изучении потомства 2-го поколения, а только с заменой кормящих самок в случае 1-го поколения /cross-fostering/) были получены на модели с ин-

дуцированными желудочно-кишечными язвами, вызванными преждевременным прекращением молочного кормления (Skolnick et al., 1980). Однако в работе (Коган, 1988) были обнаружены в числе прочих некоторые качественные различия между результатами изменения наследственности при алкоголизации самца и самки, обнаруживаемые по фенотипам их непосредственных потомков. Таким образом, половой диморфизм в рамках процесса наследования приобретенного существует не только в поколениях потомков, но и на уровне поколения родителей.

9. Наследуемый компонент благоприобретенного признака при переходе от 1-го поколения потомков ко 2-му поколению (от F_1 к F_2) подчиняется законам Менделя ("менделирует"). В частности, симптомы, отсутствующие у самцов и самок в 1-м поколении потомков (F_1), обнаруживаются у 1/4 части популяции потомков 2-го поколения (F_2), полученных от спаривания самцов и самок 1-го поколения (F_1) друг с другом.

Например, потомки 1-го поколения (F_1), полученные от отставленного спаривания хронически морфинизированных самцов с интактными самками и протестированные в зрелом возрасте, имеют нормальную чувствительность к анальгетическому действию морфина при его 1-м введении. Потомки-самцы и потомки-самки 2-го поколения (F_2), полученные от спаривания животных 1-го поколения (F_1) друг с другом, имеют увеличенную чувствительность к анальгетическому действию морфина при его 1-м введении у 1/4 части популяции самцов и самок.

10. Симптом, являющийся следствием вторичной адаптации и потому зеркально противоположный одноименному симптому родителя, при расщеплении во 2-м поколении потомков (F_2) может быть обнаружен у конкретного потомка только в совокупности с симптомом, являющимся непосредственным результатом присутствия унаследованного компонента и потому похожим на одноименный симптом родителя. Данное утверждение может быть применено, строго говоря, только к той ситуации, когда в популяции удается регистрировать каждый из этих симптомов.

Например, потомки-самцы 2-го поколения (F_2), полученные от спаривания друг с другом животных 1-го поколения (F_1), являющихся в свою очередь потомками хронически морфинизированных самцов и интактных самок, имеют у 1/4 части популяции увеличенную чувствительность к анальгетическому действию морфина при его 1-м введении (следствие вторичной адаптации). Именно эта 1/4 часть популяции опытных самцов обладает уменьшенной потерей веса в период 5.5-дневной морфинизации (непосредственное следствие присутствия унаследованного компонента).

11. В период воздействия на будущего родителя-самца и/или в период развития потомков 1-го поколения могут быть модифицированы по крайней мере два несцепленных локуса, являющиеся регуляторными участками двух генов, вовлеченных в формирование благоприобретенного признака у родителя. Результат данного процесса может быть виден во 2-м поколении (F_2) по выщеплению двойных гомозигот (1/16 части популяции).

Например, потомки 2-го поколения (F_2), полученные от спаривания друг с другом животных 1-го поколения (F_1), полученных в свою очередь от хронически морфинизированных самцов и интактных самок, характеризовались следующим:

а) 1/4 часть самцов и самок показала при 1-м введении морфина повышенную чувствительность к его анальгетическому действию (рецессивный признак, определяемый одним локусом);

б) 1/8 часть самцов и самок при 2-м введении морфина показала повышенную чувствительность к его анальгетическому действию, причем половина из этих животных (1/16 часть популяции) имела повышенную чувствительность и при 1-м введении, в то время как вторая половина (другая 1/16 часть популяции) при 1-м введении показала нормальный фенотип (рецессивный признак, зависящий от двух локусов);

12. При переходе от 1-го поколения ко 2-му может происходить уменьшение или увеличение степени доминирования отдельных симптомов (признаков), в том числе и зависимое от пола. В частности, во 2-м поколении (F_2) в качестве доминантных могут проявляться симптомы (признаки), бывшие в 1-м поколении (F_1) рецессивными, причем возможно возникновение полового диморфизма, зеркально противоположного диморфизму в 1-м поколении.

Например, среди потомков упомянутого 2-го поколения (F_2) доминантным признаком, наблюдающимся в равной мере у самцов и у самок, был увеличенный фоновый порог болевой чувствительности в тесте отдергивания хвоста. Этот признак полностью отсутствовал у их непосредственных родителей (F_1). Признаком, зависимым от пола во 2-м поколении (F_2), был увеличенный фоновый порог болевой чувствительности в тесте горячая пластика: этот признак был доминантен у самок и рецессивен у самцов. Интересно заметить, что в 1-м поколении (F_1), полученном от спаривания на последних днях морфинизации, ситуация была противоположна: этот же признак был доминантен у самцов и рецессивен у самок.

13. Процесс наследования компонента благоприобретенного признака может быть инициирован не только долговременным, но и однократным воз-

действием на будущего родителя-самца. Более того, результаты однократного воздействия могут проявляться у потомства и при спаривании, отставленном от момента воздействия более чем на срок созревания сперматозоидов (42 дня у крыс).

Например, в ситуации однократного введения морфина за 24 часа или за 47 суток до спаривания, при 24-часовом интервале потомки-самцы имеют уменьшенную потерю веса в период 5.5-дневной морфинизации и увеличенную потерю веса в период налоксоновой отмены, а при 47-суточном интервале потомки-самцы имеют нормальную потерю веса в период морфинизации и уменьшенную потерю веса в период налоксоновой отмены. Первый результат напоминает результат хронической морфинизации со спариванием в конце, в то время как второй результат абсолютно не похож на результат хронической морфинизации с отставленным на 42 дня спариванием.

11. Перспективы дальнейших исследований

Принцип эффективности Уголева может быть применен не только к естественным процессам, протекаемым под открытым небом без вмешательства человека, но и к процессам искусственным, специально организованным в стенах лабораторий для получения какой-либо частной информации в виде "отклика" системы на необычное воздействие. В последнем случае основным положительным эффектом как правило служит величина различий между опытной и контрольной группами.

Исходно нормальные животные

Морфин

1.

В случае воздействия на родителя-самца, с последующим исследованием потомства, этапной целью работы является получение максимальных различий между опытными и контрольными помётами. Посмотрим, каким образом можно увеличить наблюдаемые различия в случае морфинизации опытных родителей-самцов в нашей модели, а также в работах (Eriksson et al., 1989; Cicero et al., 1995).

В упомянутых работах потомство морфинизированных самцов имело повышенную чувствительность к анальгетическому действию морфина, уменьшенную потерю веса в период морфинизации и увеличенную потерю веса в период налоксоновой отмены. В этих исследованиях предварительно морфи-

низированные самцы скрещивались с интактными самками, принадлежащими к тому же стоку, что и использованные самцы (в нашей работе это сток Wistar). При этом потомки-самцы и потомки-самки имели один предположительно модифицированный аллель, полученный от самца, и второй аллель дикого типа, полученный от самки. Не исключено, что в период их развития аллель дикого типа всё в большей и большей степени снижал проявления модифицированного аллеля и в результате фенотип потомков слабо отличался от фенотипа нормальных животных. Данного изменение было бы невозможно только в том случае, если бы исходный аллель самки отличался бы от исходного аллеля самца в сторону большей похожести на фенотип потомка морфинизированного самца. Для достижения этой цели необходимо использовать самца и самку, принадлежащих к разным линиям или стокам. В случае с морфинизацией самца родитель-самец должен принадлежать к линии с исходно низкой чувствительностью к морфину, а родитель-самка должна принадлежать к линии с исходно высокой чувствительностью к морфину. То есть, должно быть использовано межлинейное скрещивание как в случае опытной, так и в случае контрольной группы. Например, в модели с морфином при использовании крыс в качестве экспериментальных животных можно использовать самцов аутбредного стока Wistar и самок аутбредного стока Sprague-Dawley (Shoaib et al., 1995), или же, при желании поработать с инбредными животными, можно брать самцов инбредной линии Fischer и самок инбредной линии Lewis (George & Golberg, 1989; Guitart et al., 1992, 1993), или же самцов WAG/G и самок Fischer 344 (Sudakov et al., 1993). В каждой паре самка относится к линии, более предпочитающей морфин в тесте предпочтения места (conditioned place preference) и, по крайней мере в случае пары WAG-Fischer, к линии, обладающей большей чувствительностью к его анальгетическому действию. В случае использования мышей можно брать самцов инбредной линии C57BL/6 и самок инбредной линии DBA/2 (Crabbe et al., 1999). У мышей ситуация является более сложной - линия C57BL/6 более предпочитает морфин при свободном выборе, что показано неоднократно, но DBA/2 обладает большей чувствительностью к анальгетическому действию морфина и более выраженным абстинентным синдромом (по сравнению с C57BL/6). Однако существуют и публикации, где утверждается, что C57BL/6 обладает большей чувствительностью к анальгетическому действию морфина при его 1-м введении в тесте горячая пластинка по сравнению с DBA/2, а их гибриды F_1, как и ожидалось, имеют промежуточную чувствительность (Collins & Whitney, 1978). Если ориентироваться на эту публикацию, то для спаривания сле-

дует брать самцов DBA/2 и самок C57BL/6.

При составлении всех вышеприведенных пар предполагалось, что будущий родитель-самец будет морфинизирован и спарен с интактной самкой, а их потомство будет исследовано на предмет наличия исходно повышенной чувствительности к анальгетическому эффекту морфина и наличия увеличенной физической зависимости после прохождения стандартной морфинизации. Мы предполагаем, что различия между опытной и контрольной группами при морфинизации родителей-самцов в случае использования указанных межлинейных скрещиваний будут больше, чем в случае использования самцов и самок, принадлежащих к одной линии или стоку.

2.

Вторым важнейшим вопросом является вопрос о роли зачаткового отбора в смысле Вейсмана в формировании полученных результатов среди потомства. В настоящее время хорошо известно, что в процессе созревания сперматозоидов имеет место значительный отбор (Рузен-Ранге, 1980). Сам факт гибели (дегенерации) части сперматозоидов и их предшественников в период развития не подлежит сомнению. Вопрос только в том, каким образом морфинизация гетерозиготного по многим локусам самца может влиять на этот процесс и какую роль, - главную или вспомогательную, этот процесс играет в получении различий между потомками морфинизированных и интактных самцов.

Для ответа на этот вопрос необходимо провести эксперимент, состоящий из двух синхронных и формально независимых частей, - с использованием инбредных и аутбредных животных. Инбредные и аутбредные животные должны быть подвергнуты одинаковой морфинизации, а их потомки должны быть протестированы в идентичных тестах. Если различия между опытной и контрольной группами потомков будут в экспериментах с инбредными и аутбредными родителями примерно одинаковы, то следует заключить, что зачатковый отбор в смысле Вейсмана может играть в данном процессе лишь вспомогательную роль. В противном случае его роль может быть признана очень важной. Однако для адекватности эксперимента необходимо соблюсти ряд условий. Например, выбранная инбредная линия и аутбредный сток должны иметь исходно примерно одинаковую реакцию на морфин. Для этой цели можно взять инбредную линию Fischer и аутбредный сток Sprague-Dawley, но не следует, например, брать для сравнения животных Lewis и Wistar, поскольку их исходная чувствительность к морфину различается очень сильно. Вторым очевидным требованием является синхронность работы с инбредными и аутбредными животными. В настоящее

время нам кажется, на основе косвенных данных, что отбор сперматозоидов играет важную, но не определяющую роль в наблюдаемых процессах. Отбор сперматозоидов позволяет улучшить конечный результат другого процесса, непосредственно индуцированного морфинизацией. Однако здесь как никогда необходимы прямые эксперименты.

3.

Для решения упомянутого вопроса о роли зачаткового отбора (в эволюционном процессе) может быть использовано не только сравнение экспериментов с аутбредным стоком и с инбредной линией, но, вместо аутбредного стока, могут быть взяты гибриды 1-го поколения, полученные от спаривания двух максимально различающихся линий (например, в случае мышей, обсуждаемый гибрид 1-го поколения может быть получен от спаривания самки инбредной линии C57BL/6 с самцом инбредной линии DBA 2/J). Использование гибридов 1-го поколения вместо аутбредного стока гораздо лучше по следующим причинам: во-первых, сами гибриды генетически идентичны друг с другом и потому их физиологическая реакция на любое внешнее воздействие (морфинизацию, введение тироксина и пр.) будет иметь меньшую дисперсию, чем с случае использования аутбредного стока; во-вторых, сперматозоиды рассматриваемых гибридных самцов будут иметь большое генетическое разнообразие, но это генетическое разнообразие будет примерно одинаковым у разных особей (по сравнению с аутбредным стоком); в-третьих, полученные гибридные самцы по окончании внешнего воздействия могут быть спарены с самкой, принадлежащей к первой или ко второй исходной инбредной линии (в нашем примере - C57BL/6 или DBA 2/J), что приведет к тому, что некоторые локусы, предположительно отобранные зачатковым отбором через селекцию сперматозоидов, снова окажутся в гомозиготном состоянии и существенным образом повлияют на фенотип непосредственного потомка, что в случае использования аутбредного стока может не произойти или не быть замеченным из-за общей значительной дисперсии.

4.

Третьим важнейшим вопросом является вопрос о причинах увеличенной дисперсии, наблюдаемой практически по всем показателям, у потомства 1-го поколения (F_1), полученного от морфинизированных самцов и интактных самок. Обращаем внимание, что речь здесь идет не просто о причинах дисперсии и различных вкладах в последнюю (генетических, средовых и пр.), а о причинах её увеличения среди опытной популяции относительно контрольной. Необходимо проанализировать следующие возможности: 1)

причина увеличенной дисперсии заключается в том, что только часть родителей-самцов имеет измененную наследственность и только у этой части потомство отличается от контроля; 2) причина заключается в том, что у родителей-самцов модифицирована только часть половых клеток; 3) причина заключается в том, что у родителей-самцов модифицирован только один из двух гомологичных аллелей. Выбор между 1-й и 2-й альтернативами осуществить относительно просто: необходимо сравнить увеличение межпомётных различий с увеличением различий внутрипомётных. Попытка подобного анализа была предпринята и в настоящей работе. Если по нескольким формально независимым показателям будут получены сходные хорошо скорелированные результаты, то общий результат будет определенным. Если корреляции по показателям (например, по чувствительности к анальгетическому эффекту морфина и по потере веса в период морфинизации) будут предельно слабыми, то определенного вывода сделать будет нельзя в любом случае, поскольку доля случайной ошибки измерения будет вносить главный вклад в наблюдаемую дисперсию. Гораздо труднее осуществить выбор между 2-й и 3-й альтернативами. Во-первых, результаты этих процессов в обоих случаях могут быть маскированы зачатковым отбором в смысле Вейсмана. Во-вторых, повышенная гибель части потомства в период раннего постнатального онтогенеза также запутывает ситуацию. Однако можно предложить эксперимент, правда не бесспорный, который может помочь в ответе на этот вопрос. Необходимо использовать, так же как и в случае со вторым вопросом, два как бы независимых синхронных эксперимента и также использовать в начале работы две линии, существенно различающиеся по чувствительности к морфину, однако в этом случае необходимо будет проводить работу с гибридами 1-го поколения. В частности, в одном (первом) эксперименте надо будет взять самца, являющегося гибридом 1-го поколения - потомком от спаривания двух линий, например Fischer и Lewis, подвергнуть его морфинизации, а затем спарить с интактной самкой Fischer. Во втором эксперименте надо будет взять самца Fischer, подвергнуть его морфинизации, а затем спарить с самкой, являющейся гибридом 1-го поколения от скрещивания Fischer и Lewis. Этот эксперимент, кстати, будет являться дополнительным контролем на наличие или отсутствие определяющей роли зачаткового отбора. Если в 1-м эксперименте различия между опытной и контрольной группой будут больше, чем во 2-м, то зачатковый отбор является важным механизмом. Если в 1-м эксперименте различия между опытной и контрольной группой равны полученным во 2-м, то зачатковый отбор не играет существенной роли и у ро-

дителей-самцов изменен только один из двух гомологичных аллелей. Если в 1-м эксперименте различия между опытной и контрольной группой меньше, чем во 2-м, то в 1-м эксперименте изменен один из двух гомологичных аллелей, а во 2-м эксперименте изменены оба аллеля примерно в одинаковой степени. Однако необходимо отметить, что интерпретация этого эксперимента при любом его исходе будет довольно сложна и, на самом деле, потребует дополнительных и необсуждаемых здесь контролей. Кроме того, в обоих экспериментах в поколении потомков F_1 будет наблюдаться сильная дисперсия по очевидным причинам (обратное скрещивание), но данный факт будет наблюдаться и среди контрольных популяций. Кроме того, в любом случае не следует забывать, что одновременное изменение двух гомологичных аллелей в одном эксперименте (например, при воздействии на взрослых животных), не означает, что и в другом эксперименте (например, в период вторичной адаптации в течение раннего онтогенеза) будут также изменены оба аллеля.

Тироксин

Выводы, претендующие на какую-либо общность, не могут быть основаны на одной модели, пусть даже такой хорошей, как хроническая морфинизация (это одна из немногих моделей, где ясно прослеживается связь с эмоциональными состояниями животного). Моделей должно быть как минимум две, что должно дать возможность отделить общие эффекты от специфичных. Кроме того, модель с морфинизацией при ясных и простых поведенческих показателях характеризуется смутными и неоднозначно интрепретируемыми морфологическими изменениями в мозге, связь которых с поведением не ясна. Хроническая морфинизация приводит к разнообразным процессам в мозге, которые можно охарактеризовать как в общем дегенеративные и частично компенсаторные (Морозов и Боголепов, 1984). С другой стороны, в настоящей работе у потомства 2-го поколения было обнаружено уменьшение содержания синаптофизина в отдельных структурах мозга, включая поле CA1 гиппокампа. Однако связь этих изменений с функциями этих структур и поведением животного совершенно неясна. Общие слова о том, что эти изменения являются вредными или дегенеративными совершенно ничего не проясняют.

Между тем известно, что введение новорожденным крысятам-самцам L-тироксина в период с 1 по 10 день постнатальной жизни в дозе 15 мкг ежедневно приводит к значимым изменениям у их потомства 1-го поколения (Bakke et al., 1976). С другой стороны известно, что введение новорож-

денным крысятам (Lipp et al., 1984) и мышатам (Lipp et al., 1988; Schwegler et al., 1991) L-тироксина примерно в этот же период постнатальной жизни приводит к наблюдению у взрослых животных ярко выраженного увеличения интра- и инфрапирамидальных мшистых волокон в области CA3-CA4 гиппокампа, и, более того, у этих же животных наблюдается значительно улучшенное приобретение навыка в 8-рукавном лабиринте (Schwegler et al., 1991) и высокодостоверное ухудшение приобретение навыка в задаче активного избегания в челночной камере (Lipp et al., 1984; Lipp et al., 1988). Последнее подобно поведению животных, принадлежащих к линиям, характеризующимся относительно увеличенными интра- и инфрапирамидальными мшистыми волокнами в гиппокампе (Lipp & Wolfer, 1999).

Совокупность этих результатов позволяет использовать неонатальное введение самцам L-тироксина в качестве модели для исследования процесса наследования приобретенного, имеющей морфологические и поведенческие показатели. Тироксин является одним из немногих широко известных веществ, которые входят в клетку и действует непосредственно на ядерную ДНК (не менее известен экдизон - стероидный гормон беспозвоночных, контролирующий линьку при переходе насекомых от личиночных стадий к взрослым формам). Эти два гормона проникают в ядро и связываются с ДНК при отсутствии помощи со стороны каких-либо рецепторных белков, в отличие, например, от не менее широко известных стероидных гормонов тестостерона и эстрогена, которые связываются с ДНК лишь в комплексе с цитоплазматическими белковыми факторами (рецепторными белками) (Корочкин и Михайлов, 2000, с.23-24).

Необходимо выполнить как минимум 2 независимых эксперимента, в одном из которых будет использована инбредная линия животных, исходно обладающая небольшими интра- и инфрапирамидальными мшистыми волокнами (например, мыши DBA 2/J), а в другом эксперименте - линия, обладающая обширными интра- и инфрапирамидальными мшистыми волокнами (например, мыши C57BL/6). Эти эксперименты описаны ниже.

5.

Новорожденные мышата линии DBA 2/J получают L-тироксин в возрасте с 1 по 12 сутки в дозе 2 мкг на мышонка ежедневно (подкожно, в объеме 0.05 мл). По достижении половозрелого возраста (2.5-3.0 мес.) полученные самцы спариваются с интактными самками этой же линии DBA 2/J. Полученные от этого спаривания пометы разбиваются на две группы - половина пометов получает тироксин по тому же протоколу, что получали их

родители-самцы, а вторая половина пометов не получает ничего. Пометы, полученные от контрольного спаривания интактных животных, также разбиваются на две группы - получающие и не получающие тироксин неонатально. Итого, в эксперименте участвуют 4 группы животных.

Эти четыре группы животных по достижении взрослого возраста должны быть протестированы в стандартных поведенческих тестах, результаты тестирования в которых обычно хорошо скоррелированы с размером мшистых волокон. Например, это может задача активного избегания в челночной камере и/или лабиринт Морриса. В обоих тестах обучение является одновременно и тестированием и стандартно занимает 5 дней.

После окончания поведенческого тестирования животные должны быть перфузированы, декапитированы, каждый мозг должен быть извлечен, порезан на срезы, окрашен по Тиму, и размер мшистых волокон должен быть определен через сканирование срезов и определение площадей (определяется отношение интра- и инфрапирамидальных мшистых волокон к супрапирамидальным).

Родители исследуемых пометов должны быть проведены через эти же протоколы с поведенческим тестированием и последующей морфометрией мшистых волокон (самцы могут быть использованы сразу после спаривания, а самки - после окончания вскармливания потомства). Результат тестирования этих животных должен совпасть с ранее полученными (Lipp et al., 1984, 1988; Schwegler et al., 1991).

Мы позволим себе высказать следующие предположения относительно потомства. Учтем, что мыши линии DBA 2/J исходно имеют маленький размер интересующих нас мшистых волокон. Можно предположить следующее: 1) потомство, полученное от обработанных самцов и неполучавшее само тироксин неонатально, будет иметь чуть-чуть недостоверно сниженный размер мшистых волокон, что прямо противоположно изменению у их родителей-самцов, которые в результате неонатального введения тироксина будут иметь увеличенный размер мшистых волокон относительно контрольных животных; потомки обработанных самцов, получавшие тироксин неонатально, будут иметь несколько увеличенный размер мшистых волокон, но это увеличение будет многим меньше, и меньше достоверно, чем у потомков контрольных животных, также получавших тироксин неонатально (обсуждается сравнение со 2-й контрольной группой, которая имела интактных родителей, но получала тироксин неонатально в возрасте с 1-го по 12-й день постнатальной жизни). Таковы будут результаты работы с линией, исходно имеющей небольшой размер интра- и инфрапирамидальных мшистых

волокон. Мы видим, что в данном случае для наблюдения различий между потомством опытных и контрольных животных необходимо введение тироксина исследуемому потомству, что означает необходимость наличия 4-х исследуемых групп, описанных выше.

Однако эти же самые результаты будут выглядеть совсем по-другому, если мы будем исследовать не размер мшистых волокон, а поведение этих животных. Рассмотрим для примера возможное поведение рассматриваемых потомков в челночной камере, где обучение будет происходить по протоколу (Lipp et al., 1988). Нетрудно предположить, что потомки, полученные от обработанных самцов и интактных самок и сами никогда не получавшие тироксин, будут иметь достоверно ускоренное приобретение навыка в этой задаче по сравнению с потомками интактных животных (и это будет наблюдаться несмотря на то, что размер мшистых волокон будет уменьшен у этих опытных животных недостоверно по сравнению с упомянутым контролем). С другой стороны, введение тироксина упомянутым потомкам не приведет к наблюдению достоверных отличий в поведении между ними и потомками интактных животных, получавших тироксин неонатально (хотя в этом же случае размер мшистых волокон у упомянутых опытных потомков будет достоверно меньше, чем у упомянутого контроля; но это приведет лишь к едва заметному ускорению в приобретении навыка в опытной группе относительно контрольной). Данная ожидаемая диссоциация является следствием нелинейной связи между морфологией (т.е. количеством клеточных групп) и поведением (использованием упомянутых клеточных групп для организации поведения).

6.

При использовании линии, имеющей исходно большой размер интра- и инфрапирамидальных мшистых волокон, - например, линии C57BL/6, возможно наблюдение достоверных отличий между потомками опытных и контрольных самцов и в том случае, когда сами эти потомки не будут получать тироксин неонатально. Однако и в этом случае желательно все-таки использовать описанный выше протокол с 4-мя исследуемыми группами животных. Но результаты использования этого протокола для линии с исходно большими мшистыми волокнами будут отличаться от описанных выше, где в качестве примера была упомянута линия DBA 2/J, имеющая очень небольшие мшистые волокна. Можно предсказать следующие результаты в случае использования мышей линии C57BL/6: 1) потомки обработанных самцов, сами никогда не получавшие тироксин, будут иметь достоверно уменьшенный

размер интра- и инфрапирамидальных мшистых волокон относительно интактных потомков, полученных от абсолютно интактных родителей; 2) потомки обработанных самцов, получавшие тироксин неонатально, будут иметь практически нормальный для линии C57BL/6 размер мшистых волокон, который будет совпадать как с аналогичным размером у абсолютно интактных животных, так и с аналогичным размером у потомков интактных родителей, когда сами исследуемые мышата получали тироксин неонатально (т.е. неонатальное введение тироксина в случае линии животных, которая исходно имеет большой размер мшистых волокон, не приводит к значительному увеличению этого размера, что известно, например, по статье (Lipp et al., 1988), где сравнивались результаты введения тироксина мышатам DBA/2 (эффект 75%) и BALB/c (эффект 22%).

При исследовании поведения этих потомков в челночной камере результаты поведенческого тестирования будут скоррелированы с морфологическими изменениями без существенных сдвигов: животные 1-й опытной группы будут иметь уменьшенный размер мшистых волокон и улучшенное приобретение навыка по сравнению с адекватным контролем, в то время как изменения этих показателей у 2-й опытной группы (потомки обработанных самцов и интактных самок, сами получавшие тироксин неонатально) по сравнению со 2-м контролем (потомки интактных животных, сами получавшие тироксин неонатально) будут недостоверны.

Однако независимо от того, оправдаются ли наши конкретные предсказания, модель с неонатальным введением тироксина является наилучшей с точки зрения изучения именно морфологических (нейро-морфологических) эффектов, ожидаемых у потомства как следствие воздействия на родителей-самцов.

Гомосистемные и гетеросистемные анастомозы

7.

В довоенный период существовала ещё одна реальная возможность постановки очень интересного эксперимента, которая по моим сведениям (может быть, недостоверным) была тогда нереализована и сейчас безвозвратно упущена. В 30-е годы Анохиным вместе с сотрудниками проводились эксперименты с гомосистемными и гетеросистемными анастомозами нервных стволов на собаках (Анохин, 1975, с.63-107). Эти результаты были исходно опубликованы в 1935 году. В случае гомосистемных анастомозов адаптация достигалась весьма быстро, а в случае гетеросистемных требовала нескольких месяцев или не достигалась вовсе. В тот период не тре-

бовалось слишком много труда, чтобы получить от этих животных потомство и исследовать его в идентичных тестах, - по крайней мере, тогда это было реально. Известные опыты Броун-Секара (Brown-Sequard, 1869, 1892), выполненные на морских свинках, свидетельствуют о том, что нарушения типа анастомозов могут оказывать влияние на потомство. Сравнение потомства, полученного от животных с гетеросистемными и гомосистемными анастомозами, могло бы дать информацию о влиянии на потомство именно перестроек в нервной системе, а не просто процессов её репарации, в случае наблюдения хоть каких-то эффектов, сходных с наблюденными Броун-Секаром. Однако постановка подобного эксперимента в настоящее время в организационном смысле абсолютно нереальна. И наше предсказание о том, что гетеросистемные анастомозы будут оказывать влияние на потомство, а гомосистемные - не будут, так и останется висеть в воздухе неопределенное время.

Нокаутные животные

Следующим важнейшим вопросом является вопрос о том, какие наследственные изменения может порождать ранее приобретенное генетическое изменение в процессе раннего и не очень раннего онтогенетического развития животного. Этот вопрос особо актуален при рассмотрении процесса вторичной адаптации, а также при исследовании различных внешних влияний на наследственность в период раннего постнатального и пренатального развития.

В настоящее время, в период создания и активного использования нокаутных животных, т.е. животных, имеющих отсутствие или дополнительное наличие конкретного известного гена, для изучения вопроса о вторичной адаптации открываются широкие возможности.

8.

В качестве первого шага на этом пути необходимо провести следующий эксперимент. Необходимо взять инбредных самцов и самок, являющихся гомозиготными по отсутствию какого-либо конкретного гена, например гена, кодирующего опиатные μ-рецепторы (Matthes et al., 1996; Sora et al., 1997), и спаривать их друг с другом в течение 3-5 поколений, осуществляя отбор по какому-либо показателю, связанному с опиатной системой, например отбор животных с высоким фоновым порогом болевой чувствительности и животных с низким фоновым порогом болевой чувствительности. Абсолютно идентичный отбор одновременно необходимо проводить среди контрольной популяции, состоящей из нормальных животных той же

линии (имеется ввиду та же линия, но имеющая нормальный ген, кодирующий опиатные μ-рецепторы, в обычном гомозиготном состоянии, - обычная /не нокаутная/ инбредная линия). Возможно также использовать животных, нокаутных по β-эндорфину (Rubinstein et al., 1996) или энкефалину (Konig et al., 1996).

Классические представления со времен Иоганнсена (Рейвин, 1967) предполагают, что отбор должен быть неэффективен в чистых линиях. Мы также предполагаем, что отбор будет неэффективен среди контрольной популяции. Однако если отсутствие конкретного гена среди опытной популяции вызовет любые наследственные изменения, то эти изменения с очень большой вероятностью станут предметом для отбора. Эффективность отбора среди популяции гомозиготных нокаутов и неэффективность аналогичного отбора среди контрольной популяции будет свидетельствовать о том, что отсутствие данного гена порождает компенсаторные наследственные изменения. Данный исход высоковероятен, поскольку широко известно, что различные мутантные линии с течением времени в ряду поколений приобретают все более и более нормальный фенотип.

9.

Кроме того, наследственные компенсаторные изменения, вызываемые присутствием измененного идентифицированного гена, могут быть исследованы с помощью нокаутных животных ещё более эффективно, чем описанным выше способом. Для этой цели необходимо сравнить друг с другом животных, имеющих формально одинаковые генотипы, но имевших различающиеся генотипы у родителей-самцов (или у родителей-самок). Сами исследуемые животные могут иметь либо генотип дикого типа, либо быть гетерозиготными по нокаутированному гену. Для получения таких животных необходимо осуществить следующие скрещивания. Гетерозиготный самец должен быть спарен с интактной самкой, потомство от этого скрещивания должно быть затем разделено на гетерозигот и дикий тип (проба ДНК из хвоста). Выделенный дикий тип составит исследуемую далее опытную группу. Контрольная группа будет образована от спаривания нормальных самцов и нормальных самок. Таким образом, мы будем иметь возможность сопоставить животных, каждое из которых является генетически нормальным, но одно из них будет иметь в качестве отца гетерозиготного самца, а другое - самца дикого типа. Если гетерозиготному самцу в течение его собственной жизни были присущи различные нарушения развития и функционирования, то эти изменения могут породить модификацию наследственности у его потомка, являющегося генетически нормальным.

10.

Вышеописанный эксперимент может принести определенные результаты. Однако очень вероятно, что в течение жизни гетерозиготного самца нарушения будут незначительны и не преодолеют некий порог, стоящий на пути изменения наследственности. Если при этом гомозиготные самцы остаются фертильными, то открывается ещё более интригующая возможность - возможность сравнения гетерозиготных потомков, имеющих формально идентичные генотипы, но полученные от генетически различных самцов (гомозигот и гетерозигот). Для этой цели необходимо осуществить следующие скрещивания. Гомозиготный нокаутный самец должен быть спарен с нормальной самкой - полученное потомство будет целиком гетерозиготно и будет использовано нами в качестве опытной группы. Для получения контрольной группы гетерозиготный самец должен быть спарен с нормальной самкой и полученное потомство должно быть разделено на гетерозигот и дикий тип (проба ДНК из хвоста). Отобранные гетерозиготные животные составят нашу контрольную группу. Таким образом, мы будем иметь возможность сравнить гетерозиготных животных, полученных от гомозиготных самцов, и гетерозиготных животных, полученных от гетерозиготных самцов. В качестве родителей-самок в обоих случаях будут использованы нормальные животные. Если в качестве нокаута выбрать животных, лишенных опиатных μ-рецепторов, то полученное потомство можно будет исследовать буквально в тех же тестах, которые были использованы нами в работе с потомством от хронически морфинизированных самцов. Если в течение онтогенеза гомозиготного самца произойдут дополнительные наследственные компенсаторные изменения, то эти изменения будут зарегистрированы в его потомстве при сравнении с потомством, полученным от гетерозиготного самца и нормальной самки. Данный эксперимент, так же как и предыдущий, будет иметь одну относительно трудоемкую стадию, связанную с генотипированием потомков от гетерозиготного самца и интактной самки, однако поскольку различить дикий тип от гетерозигот путем анализа ДНК можно практически безошибочно (при условии полного отсутствия гомозигот в популяции), данная стадия не должна создать особых затруднений. Однако для получения адекватных результатов крайне важно, чтобы гетерозиготные и гомозиготные самцы, используемые в качестве родителей, имели документированную историю. Желательно, чтобы нокаутированный аллель не проходил ранее через гомозиготное состояние. Соответственно, гомозиготный самец, используемый в качестве родителя, должен быть получен от гетерозиготного самца и гетерозиготной самки.

11.

Независимо от результата предшествующего эксперимента имеет смысл провести следующий. Необходимо попробовать усилить действие гомозиготного нокаутного состояния на наследственность. Для этой цели нужно создать ситуацию, когда нокаутный аллель будет пребывать в гомозиготном состоянии в течение двух или трех последовательных поколений (у предков опытной группы). У предков контрольной группы обсуждаемый аллель должен находиться исключительно в гетерозиготном состоянии.

В описанном ниже эксперименте нокаутированный аллель будет находиться в гомозиготном состоянии не только один раз у непосредственного родителя-самца, но и у его собственного отца (дедушки опытной группы по отцовской линии). Т.е. в данном случае обсуждается ситуация, когда нокаутированный аллель находится в гомозиготном состоянии в течение двух последовательных поколений. Для этой цели необходимо гомозиготного самца, полученного от спаривания гетерозиготного самца с гетерозиготной самкой, скрестить с гетерозиготной самкой и отобрать среди потомства гетерозиготных самцов - будущих родителей опытной группы. Необходимо будет путем генотипирования отделять гомозигот от гетерозигот, что в принципе возможно, но не облегчает работы в целом. Далее отобранных самцов-гомозигот нужно будет скрестить в нормальными самками и полученное от этого спаривания потомство сравнить с гетерозиготами из потомства, полученного от гетерозиготного самца и нормальной самки.

12.

Очень интересную информацию может дать сравнение гомозиготных самцов друг с другом, если один из них был получен от спаривания гомозиготного самца с гетерозиготной самкой, а второй - от спаривания гетерозиготного самца с гетерозиготной самкой. Очевидно, что в 1-м случае нокаутированный аллель окажется в гомозиготном состоянии повторно, а во 2-м случае - впервые. Поэтому не исключено, что фенотипы этих двух полных нокаутов будут отличаться друг от друга. Полный протокол этого эксперимента выглядит следующим образом. Гетерозиготного самца спаривают с гетерозиготной самкой и из полученного потомства отбирают гомозиготных самцов и гетерозиготных самок. Отобранных самцов и самок скрещивают друг с другом и из полученного потомства отбирают гомозиготных самцов и гомозиготных самок, которые образуют опытную популяцию. Для получения контрольной популяции скрещивания осуществляют между гетерозиготными самцами и гетерозиготными самками и из полученного

потомства отбирают гомозиготных самцов и гомозиготных самок, которые и становятся контрольной популяцией. Очевидно, что в последнем случае использование этикеток "опытная" и "контрольная" абсолютно условно, и можно было бы просто использовать обозначения "№1" и "№2".

13.

В случае с опытной группой (№1) воздействие нокаутного аллеля на последующие поколения можно ещё более усилить, если перед заключительным спариванием гомозиготного самца с гетерозиготной самкой, предков этих животных в течение одного или двух поколений разводить путем спаривания гомозиготных самцов и гомозиготных самок друг с другом. Очевидно, что для этого гомозиготные самки должны быть достаточно фертильны, а последнее спаривание для получения опытной популяции должно быть осуществлено все же между гомозиготным самцом и гетерозиготной самкой, поскольку сравнение животных, полученных от гомозиготных и гетерозиготных самок, не имеет глубокого смысла, т.к. любые найденные отличия могут быть объяснены тривиальным образом.

14.

Индуцибельные нокауты (inducible knockouts). Мы не отдаем автоматически предпочтение новым методам по сравнению с прежними. Однако индуцибельные нокауты (Grailhe & Hen, 1999) действительно открывают новые возможности в исследовании проблемы наследования приобретенного. С точки зрения внешнего наблюдателя индуцибельные нокауты выглядят сначала как абсолютно нормальные животные. Однако если им ввести специальное вещество (обычно тетрациклин), то определенный ген прекратит свою экспрессию во всех клетках организма, причем это прекращение экспрессии будет обратимым - экспрессия возобновится при уменьшении концентрации тетрациклина в организме (детали см. в статье: Grailhe & Hen, 1999). Для изучения процесса наследования приобретенного индуцибельные нокауты могут быть использованы следующим образом. 1. Самец (гомозиготный индуцибельный нокаут) до введения тетрациклина спаривается с точно такой же самкой (тоже гомозиготной и индуцибельной); их потомство исследуется и служит внутренним контролем. 2. Упомянутый самец получает тетрациклин и на фоне действия тетрациклина спаривается с точно такой же самкой; их потомство исследуется и служит опытной группой. 3. Упомянутый самец спаривается с аналогичной самкой через длительный период после введения тетрациклина и их потомство исследуется. В качестве тестов следует выбрать в первую очередь именно те методики, которые демонстрируют работу нокаутированного гена в составе соответс-

твующих функциональных систем. Естественно, родители-самцы должны иметь документированную историю, желательно лишенную эпизодов воздействия тетрациклина (до момента обсуждаемого введения перед спариванием). Совершенно очевидно, что контрольные животные, не являющиеся нокаутами, должны получать те же дозы тетрациклина в те же моменты времени, что и опытные, поскольку действие тетрациклина может быть важным фактором и само по себе.

15.

Тканеспецифичные нокауты (tissue-specific knockouts). Дополнительные возможности для анализа процесса открываются при использовании тканеспецифичных нокаутов (Grailhe & Hen, 1999). В процессе онтогенетического развития таких нокаутов происходит вырезание интересующего гена в определенных тканях организма. Вырезание является в данном случае необратимым процессом. Этот процесс не затрагивает как правило половые клетки, поэтому воздействие на последние со стороны нокаутированного гена может быть осуществлено только при посредстве соматических тканей, где данный ген будет вырезан и уничтожен. Протокол эксперимента в случае работы с тканеспецифичными нокаутами идентичен протоколу работы с конститутивными нокаутами (constitutive knockouts - это "классические", самые обычные нокауты, о которых шла речь во всех вышеприведенных пунктах, кроме п.10).

16.

Тканеспецифичные индуцибельные нокауты (tissue-specific inducible knockouts). Эти нокауты объединяют в себе свойства тканеспецифичных и индуцибельных нокаутов (Grailhe & Hen, 1999). Как и в случае тканеспецифичного нокаута, интересующий ген необратимо вырезается в пределах определенной ткани, однако это вырезание может быть индуцировано только введением тетрациклина как и в случае нокаута индуцибельного. Преимущества данной ситуации сопряжены с её недостатками. Возможно спаривание животных до введения тетрациклина для получения внутреннего контроля, однако в данном случае, в отличие от индуцибельного нокаута, выключение гена не будет иметь места в половых клетках. Основным преимуществом данной модели является то, что, поскольку вырезание гена является необратимым, возможно экспериментальное спаривание животных не только на фоне действия тетрациклина, но и через длительный интервал времени после окончания его введения. Данный факт позволит избавиться от побочного действия тетрациклина и изучить зависимость процесса наследования приобретенного от длительности интервала времени между вык-

лючением (точнее, вырезанием) гена и спариванием. Упомянутое вырезание, как и в случае тканеспецифичного нокаута, не будет происходить в половых клетках, если только такая ситуация не будет создана специально (путем подбора соответствующего тканеспецифичного промотора). Существует, правда, определенная опасность, что любой выбранный промотор будет чуть-чуть "подтекать" и в половых клетках, поскольку в половых клетках практически все промоторы "подтекают" несколько больше обычного (т.е. имеет место некоторый довольно низкий уровень базальной экспрессии у многих генов, который сам по себе никак не сказывается на фенотипе клетки, - но в данном случае это малоубедительный аргумент). Половые клетки содержат множество разнообразных рецепторов, которые, естественно, не возникли из вакуума, а являются продуктами соответствующих генов, продуктами их экспрессии. Причины наличия этих рецепторов не вполне понятны, хотя сам факт их существования может быть использован в различных спекулятивных гипотезах эволюционной направленности, примеры которых содержатся и в настоящем тексте (зачатковый отбор, сомато-параллельная индукция).

17.

Практические ограничения на использование нокаутных животных для изучения наследования приобретенного - преждевременность вышеупомянутых проектов. Настоящий подраздел озаглавлен как "Перспективы..." и потому должен содержать не только описание позитивных возможностей, но и реальных трудностей и ограничений. Практика работы с нокаутными животными в настоящее время заключается в том, что в одном и том же эксперименте в рамках одной и той же группы оказываются животные, обладающие громадной дисперсией по всем параметрам: животные могут иметь разный возраст, причем разница может быть двукратной, вес животных может варьировать в пределах от 16 до 32 г. и более, животные могут иметь разную окраску шерсти, чуть ли не всех цветов радуги (встречаются черные, рыжие, коричневые, бежевые, светло-пепельные, грязно-белые и прочие - и все это может быть в рамках одной группы), могут в рамках одной группы встречаться животные с типично черными и грязно-красными глазами (последние обычно имеют грязновато-беловатый цвет шерсти). Все это реальности, определяемые объективными факторами. Их невозможно избежать через какое-либо командно-административное решение. Ясно, что при таких дисперсиях говорить о каких-то более тонких эффектах, чем непосредственный эффект нокаутирования изучаемого гена, бессмысленно. Описанные выше эксперименты с нокаутными животными красиво смотрятся

лишь на бумаге. Однако можно надеяться, что в течение последующих 30-50 лет методы получения нокаутных животных настолько эволюционируют, что станут доступны нокаутные животные, обладающие сравнительно небольшой дисперсией по крайней мере по тем параметрам, где небольшая дисперсия в принципе достижима (например, все животные в эксперименте будут иметь более-менее одинаковый возраст). Пока же остается только ждать этого счастливого времени. С другой стороны, не менее очевидно, что увеличенная дисперсия среди нокаутных животных - объективная закономерность, являющаяся следствием деятельности разнообразных компенсаторных механизмов в течение онтогенетического развития этих животных (онтогенез нокаутов является как бы "дестабилизированным").

Перечисленные выше 16 типов экспериментов (плюс 17-е ограничение) не исчерпывают всех возможностей, открываемых обсуждаемым научным направлением, но являются на наш взгляд наиболее важными на настоящем этапе развития представлений о наследовании приобретенного (заметим, кстати, что сам термин "наследование приобретенного" был использован вместо словосочетания "наследование приобретенных признаков" ещё Анри Бергсоном в 1907 году*). Мы описали только типы спариваний и отчасти охарактеризовали используемых животных, но не конкретизировали измеряемые показатели. В собственных экспериментальных исследованиях, за исключением определения двигательной активности, содержания синаптофизина у самцов в F_2 и катехоламинов у самцов F_1-1 (2 эксп.), мы применяли показатели и виды спариваний, которые могли бы быть использованы ещё в довоенный период. Будущие исследования безусловно не будут ограничены этими относительно простыми показателями.

Регистрируемые показатели обычно претерпевают свою собственную эволюцию, зависящую от этапа развития рассматриваемого направления и, соответственно, от круга вопросов, подлежащих первоочередному решению. Можно условно выделить три этапа в развитии научного направления. На первом этапе основным вопросом являются условия возникновения процесса или явления, что допускает использование довольно примитивных показателей. На втором этапе основной проблемой становится конкретизация участников процесса и определение временной динамики его протекания, что требует уже гораздо более тонких экспериментов с более изощренными показателями. Целью третьего этапа является установления механизмов, обычно молекулярных, исследуемого явления, для чего очень полезны самые современные методы исследования, иногда весьма дорогостоящие и

трудоемкие. Эти этапы были свойственны многим научным направлениям, и обсуждаемое нами по всей видимости не составит исключения.

*) Название раздела в 1-й главе книги "Творческая эволюция" (Бергсон, 1998, с.194): "Неоламаркисты и наследование приобретенного". Последний термин не является случайным, что следует из обсуждения Бергсоном опытов Броун-Секара (Brown-Sequard) и известных в то время особенностей сыновей отцов-алкоголиков.

12. Ошибки настоящей работы

(отчет об ошибках)

Настоящий раздел посвящен фактическим ошибкам: недостаткам в работе исследовательского оборудования, фактам непреднамеренной путаницы животных между опытной и контрольной группами, ошибкам в планировании эксперимента. Он призван создать у читателя адекватные представления о работе в целом.

Эксперимент №1. Выполнение первого эксперимента было сопряжено со следующими двумя недостатками.

1. В течение всего первого эксперимента реальная температура на установке "Горячая пластинка" была ниже, чем указывалось на её индикаторе, что было вызвано либо исходной неправильной калибровкой прибора, выполненной производителем, либо старением полупроводниковых компонентов с течением времени. Причем различие между реальной и показывавшейся температурой установить в настоящее время невозможно поскольку в процессе устранения другого (описанного ниже) недостатка один из управляющих транзисторов данного блока был сожжен и его характеристики остались неизвестными (среди транзисторов использованного типа существует большой разброс параметров, поэтому каждый транзистор в определенной степени уникален). Однако, несмотря на недостаточно высокую температуру на горячей пластинке, эта температура была в течение всего 2-го эксперимента постоянной, что позволяет обсуждать полученные в данном тесте результаты.

Кроме того, в течение всего первого эксперимента установка под названием "Горячая пластинка" не имела шунтирующего керамического конденсатора в цепи питания электронной схемы, служащей для поддержания

правильной температуры. Отсутствие данного конденсатора приводило к сбросу установленных значений до 0^0 С при колебаниях напряжения в промышленной сети, обусловленных включением и выключением различных мощных нагрузок (в основном двигателей холодильников). Однако данная особенность была сразу обнаружена, тщательно контролировалась, и, по-видимому, не повлияла существенным образом на результаты эксперимента.

Оба указанных недостатка были устранены только перед началом 2-го эксперимента.

2. В течение 1-го эксперимента родители-самцы в основном находились в 3-х клетках (по 10 шт. в каждой), соответствующих опытной и контрольной группам следующим образом: клетка №1 - хронически морфинизированные; клетка №2 - хронически морфинизированные; клетка №3 - контрольные. Не исключено, что после получения потомства F_1-1, F_1-2, F_2 и тестирования P-1, клетка №2 и клетка №3 были перепутаны местами. Поэтому не исключено, что результаты тестирования родителей P-3 и потомства F_1-3 являются ошибочными. В действительности принадлежность клетки №2 и клетки №3 к опытной и контрольной группам была установлена по результатам тестирования животных. Это было возможно, поскольку клетки могли быть перепутаны только как неделимые единицы и существовала клетка №1, бесспорно относящаяся к опытной группе. В частности, клетка, животные из которой были похожи на животных из клетки номер №1 по исследуемым показателям, была отнесена нами к опытной группе, в то время как клетка, животные из которой отличались от животных из 2-х других клеток, считалась контрольной группой.

Таким образом, вероятность указанной путаницы в случае F_1-3 и P-3 мы оцениваем в 25%. Следует отметить, что для уменьшения вероятности аналогичных ошибок, при работе с размножающимися животными по длительным протоколам следует использовать сплошную нумерацию животных (в эксперименте должны отсутствовать однополые животные с одинаковой разметкой) и избегать тестирования "вслепую" (когда принадлежность животного к опытной или контрольной группе в момент тестирования неизвестна экспериментатору). Последнее обычно наталкивается на значительные возражения. Ни в одном из наших экспериментов мы не использовали слепого тестирования и считаем, что если исследователь не в состоянии нормально тестировать животных, то ему следует либо сменить область деятельности, либо использовать автоматические методы регистрации поведения (благо такие возможности постоянно расширяются). В эксперименте №2 была использована сплошная нумерация животных.

Эксперимент №2. Основной ошибкой в эксперименте №2 была ошибка в планировании эксперимента: родители-самцы не были протестированы через длительный срок после окончания хронической морфинизации. В действительности необходимо было протестировать родителей-самцов через 3 или 4 месяца после окончания хронической морфинизации опытной группы в тех же тестах, которые были использованы для исследования их потомков. В нашем случае это тесты на определение фоновых порогов болевой чувствительности, определение анальгетического эффекта морфина, определение скорости выработки толерантности, определение потери веса в период 5.5-дневной морфинизации и определение физической зависимости путем измерения потери веса после введения налоксона и двигательной активности после введения морфина. Отсутствие данной части исследования не позволяет сопоставить фенотип потомства с фенотипом их непосредственных родителей через длительный срок после окончания воздействия.

Между тем фенотип потомков должен быть больше похож на фенотип родителей через длительный срок после окончания воздействия, чем на их фенотип непосредственно в конце периода упомянутого воздействия, поскольку у родителей в период после отмены воздействия идут процессы компенсации, в значительной мере похожие на процессы компенсации у потомков, идущие в период раннего и не очень раннего онтогенеза. Основное различие между названными двумя случаями заключается в том, что в первом из них компенсация имеет место у взрослого организма, а во втором - в период морфогенетического созревания и роста животного. Отсутствие упомянутого тестирования родителей-самцов делает информацию о различиях между двумя названными случаями недоступной для анализа. Обсуждаемая информация не может быть почерпнута из независимых экспериментов, поскольку результат морфинизации всегда зависит существенным образом от многих деталей протокола морфинизации и особенностей содержания животных.

Следует отметить, что данное тестирование было осуществлено в эксперименте №1 и обозначено как Р-3. Последний факт делает отсутствие соответствующего тестирования в эксперименте №2 ещё более непонятным.

Таким образом, отсутствие тестирования родителей через длительный срок после окончания морфинизации не имеет оправдания. Ссылки на любые внешние обстоятельства неуместны.

В заключение мы заявляем, что считаем, по крайней мере в настоящее время, вышеприведенный список основных недостатков работы исчерпывающим. Другие имеющиеся недостатки не влияют существенным образом на главные результаты работы и недостойны детального рассмотрения. Отсутствие модных математических методов типа кластерного анализа и факторного анализа относится туда же. Все графики в работе, за исключением Рис.58, построены в программе "Statistica 5.0". Там же выполнены расчеты всех достоверностей. Последние версии этой программы содержат практически все известные на сегодня математические методы анализа экспериментальных данных.

Shamakina I.Y.

13. Благодарности

Мне приятно выразить искреннюю благодарность следующим соавторам и участникам работы, без активной помощи со стороны которых основная часть исследования не могла бы быть выполнена вообще, а оставшаяся оставляла бы желать лучшего.

Инна Юрьевна
И.Ю.Шамакина выбрала протокол морфинизации животных и протоколы анальгетических тестов; выполнила морфинизацию родителей-самцов и тестирование фоновых порогов болевой чувствительности и чувствительности к анальгетическому действию морфина у всех животных в Эксперименте №1.

А.Л.Высоцкий разработал конструкцию стенда для регистрации двигательной активности животных, схему его сопряжения с компьютером и оказал существенную помощь в изготовлении этого оборудования; выбрал протокол исследования животных на стенде и разработал всё соответствующее программное обеспечение.

А.И.Хренов целиком выполнил весь комплекс работ по определению содержания синаптофизина в различных отделах мозга у потомков 2-го поколения в Эксперименте №1.

Анна Георгиевна Наталья Леонидовна
А.Г.Веретинская и Н.Л.Векшина осуществили определение содержания катехоламинов и их метаболитов в среднем мозге и гипоталамусе у потомков 1-го поколения в Эксперименте №2.

Лидия Антоновна
Л.А.Тимонина оказала незаменимую помощь в работе с животными в виварии Лаборатории психофармакологии.

К.В.Анохин осуществлял научное руководство работой в целом и оказал громадное, но быть может неожиданное, влияние на всё моё научное развитие и способ мышления о живой природе.

Veretinskaja A.G. Vekshina N.L.

И.П.Анохина предоставила возможность проведения экспериментов в НИИ наркологии, организовала получение гранта ГКНТ и оказала исключительно эффективную научную, организационную и моральную поддержку.

Пользуясь случаем, хочу выразить благодарность и тем, кто не принимал непосредственного участия в настоящей работе, но оказал существенное влияние на её исход, быть может и не подозревая об этом.

Г.С.Альтшуллер навсегда останется в моей памяти как человек, обладавший даже на склоне лет исключительной интеллектуальной силой и удивительной порядочностью.

О.О.Литвин, Н.В.Высоцкая (Сегаль) и Л.Л.Высоцкий столь значимо и отчасти необычно повлияли на исход дела, что я могу говорить об этом слова либо совершенно очевидные, либо абсолютно непонятные стороннему наблюдателю.

Однако за все теоретические и экспериментальные ошибки, имеющиеся в работе, я несу единоличную ответственность. Многие могут счесть тактически ошибочным моё излишне определенное отношение к проблеме наследования благоприобретенных признаков, поскольку те же представления могли бы быть введены и через полное отрицание процесса наследования "приобретенных свойств". Специально отмечу, что отсутствие отставленного тестирования родителей в Эксперименте №2 являлось исключительно моим "решением".

14. Адрес:

Высоцкий Дмитрий Леонидович
e-mail: litvine@redline.ru
д.т.: (7) 095 472-64-96 (Москва)
адрес: 129642, Москва,
ул.Заповедная, д.26, кв.22.
Высоцкий Д.Л.

Dmitri Vyssotski
e-mail: dmitri_vyssotski@yahoo.com
phone: (41) 1 63-553-49 (Zurich)

address: D. Vyssotski
Anatomisches Institut
Universitat Zurich-Irchel
Winterthurerstrasse 190
CH-8057 Zurich

Home phone: (41) 1 31-315-95 (Zurich)
Home address: D. Vyssotski
Bulachstrasse 11i
CH-8057 Zurich

P.S.: Вообще говоря, за мои взгляды не награждают... Наивно полагать, что за эту работу будет присвоена какая-то ученая степень. Но, коль уж введены новые различения, от них уже нельзя (невозможно) так просто отказаться (Брунер, 1977, с.131-132). Потому что они лучше. Остается вспомнить лишь известные слова: "Заплатил я сполна за дорогу, дайте в юность обратный билет".

15. Л И Т Е Р А Т У Р А

Адольф Э. Развитие физиологических регуляций. - М.: Мир, 1971.

Альтшуллер Г.С., Шапиро Р.Б. О психологии изобретательского творчества. - Вопросы психологии, 1956, № 6, с.37-49.

Альтшуллер Г., Шапиро Р. Изгнание шестикрылого серафима. - Изобретатель и рационализатор, 1959, № 10, с.20-30.

Альтшуллер Г.С. Алгоритм изобретения. - М.: Московский рабочий, 1973.

Альтшуллер Г.С. Творчество как точная наука. - М.: Советское радио, 1979.

Альтшуллер Г.С. Найти идею. Введение в теорию решения изобретательских задач. - Новосибирск: Наука, 1986.

Альтшуллер Г.С., Злотин Б.Л., Зусман А.В., Филатов В.И.. Поиск новых идей: от озарения к технологии (Теория и практика решения изобретательских задач). - Кишинев: Картя Молдовеняскэ, 1989.

Амнуэль П.Р. Загадки для знатоков: История открытия и исследования пульсаров. - М.: Знание, 1988.

Анохин К.В. Обучение и память в молекулярно-генетической перспективе. / Двенадцатые сеченовские чтения. - М.: "Диалог-МГУ", 1996.

Анохин К.В., Шамакина И.Ю., Крылова О.Ю. Изменения транскрипционной активности гена c-fos в различных структурах мозга потомства хронически алкоголизированных самцов крыс. - Вопросы наркологии, 1993, №2, с.48-51.

Анохин П.К. О решающей роли внешних факторов в историческом развитии нервной деятельности. - Успехи современной биологии, 1949, Том XXVIII, Вып.1(4).

Анохин П.К. Физиологический градиент, рефлекс и функциональная система как факторы эмбрионального развития безусловных реакций. Журнал общей биологии, 1949, т.X, №5, с.361-385.

Анохин П.К. Узловые вопросы в изучении условного рефлекса. / В кн.: Проблемы высшей нервной деятельности. - М., 1949.

Анохин П.К. Биология и нейрофизиология условного рефлекса. - М.: Медицина, 1968.

Анохин П.К. Очерки по теории функциональных систем. - М.: Медицина, 1975.

Анохин П.К. Теория функциональной системы и её место в построении теоретической биологии. / В кн. Эволюция темпов индивидуального развития животных. - М.: Наука, 1977.

Анохин П.К. Философские аспекты теории функциональной системы. Избранные труды. - М.: Наука, 1978.

Анохин П.К. Единство центра и периферии в нервной деятельности, 1935. / В кн. Анохин П.К. Узловые вопросы теории функциональной системы. - М.: Наука, 1980.

Анохин П.К. Эмоции. Большая медицинская энциклопедия, т.35. М., 1964, с.339-341, 354-357. / Цит. по кн. Психология эмоций. Тексты. / Под ред. В.К.Вилюнаса, Ю.Б.Гиппенрейтер. - М.: Изд-во Моск. ун-та, 1984.

Анохина И.П. Особенности организации и функций дофаминовой и опиатной систем как основа индивидуального отношения и чувствительности к алкоголю. // Теоретические и клинические проблемы в наркологии: Матер. междунар. симп. /Под ред. Г.В.Морозова. - М., 1986, с.33-36.

Анохина И.П. Нейрогуморальные основы влияния алкоголя на потомство. //Всесоюзное физиологическое общество им.И.П.Павлова. Съезд 15-й: Тез. докл. - Т.1. - Л., 1987, - с.298-300.

Анохина И.П., Варфоломеева С.О., Коган Б.М. и др. Потомство при экспериментальном алкоголизме: поведение и функции нейромедиаторных систем. //Алкоголизм и наследственность: Матер. межд. симп. - М., 1987, с.20-26.

Анохина И.П., Москаленко В.Д. Алкоголизм в зеркале генетической науки. Симпозиум "Алкоголизм и наследственность" // Вест. АН СССР. - 1987. - № 1. - с.103-108.

Анохина И.П., Христолюбова Н.А., Станишевская А.В., Варфоломеева С.О., Коган Б.М. Функциональные нарушения нейромедиаторных систем у потомства крыс, подвергнутых длительной алкогольной интоксикации. / В кн. Последствия алкогольной интоксикации для потомства. Ред. М.Г.Айрапетянц. - М.: Наука, 1989, с.37-47.

Бабаева А.Г., Краскина Н.А. и Лиознер Л.Д. Усиление митотической активности клеток печени неоперированных мышей под влиянием лимфоидных клеток частично гепатэктомированных доноров. - Цитология (Ленингр., АН СССР), 1969, т.XI, № 12, с.1511-1520.

Бабаева А.Г. Регенерация и система иммуногенеза. - М.: Медицина, 1985.

Батуев А.С., Виноградова Е.П. Изменения высшей нервной деятельности у потомства алкоголизированных самцов белых крыс. ЖВНД, 1994, т.XLIV (т.44), N 6, вып.2, с.348.

Бахтин М.М. Эстетика словесного творчества. - М.: Искусство, 1979.

Бахтин М.М. Творчество Франсуа Рабле и народная культура средневековья и Ренессанса. - 2-е изд. - М.: Худож. лит., 1990.

Белонучкин В.Е. Кеплер, Ньютон и все-все-все... - М.: Наука, 1990.

Белоусов Л.В. Основы общей эмбриологии. Учебник. - М.: Изд-во МГУ, 1993.

Беляев Д.К., Рувинский А.О., Бородин П.М. Наследование альтернативных состояний гена Fused у мышей. // Генетика. 1979. Т.15. №11.

С.2051-2062.

Берг Л.С. Номогенез или эволюция на основе закономерностей. (1922) / В кн. Берг Л.С. Труды по теории эволюции 1922-1930. - Л.: Наука, 1977.

Бергсон А. Материя и память. Очерк взаимосвязи тела и духа. (1896) / В кн. Бергсон А. Собрание сочинений в 4-х томах, т.1 (и он же оказался последним), - М.: "Московский Клуб", 1992, с.160-317.

Бергсон А. Два источника морали и религии. - М., 1994.

Бергсон А. Творческая эволюция. - М.: "КАНОН-пресс", "Кучково поле", 1998./ Полный английский текст имеется в Интернете бесплатно.

Бергсон А. Творческая эволюция. Материя и память. - Мн.: Харвест, 1999.

Бернштейн Н.А. Очерки по физиологии движений и физиологии активности. - М.: Медицина, 1966.

Бернштейн Н.А. Об упражнении и навыке. / В кн. Психология памяти. (ред. Ю.Б.Гиппенрейтер и В.Я.Романов). - М.: ЧеРо, 1998, с.743-791.

Блюменшайн Р., Кавалло Дж. Гоминиды-падальщики и эволюция человека. - В мире науки. - М.: Мир, 1992, № 11-12, с.176-183.

Бляхер Л.Я. Проблема наследования приобретенных признаков (история априорных и эмпирических попыток её решения). - М.: Наука, 1971.

Биологический энциклопедический словарь /Гл. ред. М.С.Гиляров. - М.: Сов. энциклопедия, 1989.

Богданов А.А. Тектология: (Всеобщая организационная наука). В 2-х кн. - М.: Экономика, 1989.

Богомолова Е.М., Курочкин Ю.А. Системогенез поведенческих актов. / В кн.: Теория системогенеза. Ред. К.В.Судаков. - М.: "Горизонт", 1997, с.277-453.

Брунер Дж. Психология познания: За пределами непосредственной информации. - М.: Прогресс, 1977.

Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д.П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. - М.: Высш. шк., 1991.

Бухвалов В.А., Мурашковский Ю.С. Изобретаем черепаху: Как применять ТРИЗ в школьном курсе биологии (книга для учителей и учащихся). - 1993.

Вейр Б. Анализ генетических данных. - М.: Мир, 1995.

Вилли К., Детье В. Биология: Биологические процессы и законы. - М.: Мир, 1974.

Виппер Б.Р. Введение в историческое изучение искусства. - М.: Изобразительное искусство, 1985.

Воронцов Н.Н. Развитие эволюционных идей в биологии. - М.: Издат. отд. УНЦ ДО МГУ, Прогресс-Традиция, АБФ, 1999.

Высоцкий А.Л., Высоцкий Д.Л. Об одном из путей перевода технических систем на новые принципы действия. Журнал ТРИЗ, 1996, т.13, №3, с.4-9.

Высоцкий Л.Л. Управление проектами: традиции и новизна. - Новосибирск, СибАГС, 2000.

Геодакян В.А. Дифференциальная смертность и норма реакции мужского и женского пола. - Журн. общ. биологии, 1974, т.35, № 3, с.376-385.

Геодакян В.А. Эволюционная логика дифференциации полов в филогенезе и онтогенезе. Автореф. дисс. д.б.н., 1988.

Геодакян В.А. Теория дифференциации полов в проблемах человека / В сб.: "Человек в системе наук". - М.: Наука, 1989, с.171-189.

Геодакян В.А. Эволюционная роль половых хромосом. Генетика, 1998, т.34, № 8, с.1171-1184.

Гибсон Дж. Экологический подход к зрительному восприятию. - М.: Прогресс, 1988.

Гилберт С. Биология развития: В 3-х т. Т.3. - М.: Мир, 1995.

Грант В. Эволюционный процесс: Критический обзор эволюционной теории. - М.: Мир, 1991.

Гриндер Дж., Бэндлер Р. Структура магии. / Пер. с англ. Ю.М.Мешанина. - СПб.: Изд. "Белый кролик", 1996.

Гудвин Б. Временная организация клетки. Динамическая теория внутриклеточных регуляторных процессов. - М.: Мир, 1966.

Данилова Л.В. Ультраструктурное исследование сперматогенеза. - М.: Наука, 1978.

Дарвин Ч. Изменения в животных и растениях под влиянием одомашивания. / Полн. собр. соч. Ч. Дарвина, т.3, кн.2. - М. - Л.: Государственное издательство, 1928.

Дарвин Ч. Воспоминания о развитии моего ума и характера (автобиография). Дневник работы и жизни. - М.: Изд. АН СССР, 1957.

Дарвин Ч. Происхождение видов путем естественного отбора. - Л.: Наука, 1991.

Демин Ю.С. Генетика локуса *T* и презиготический отбор у домовой мыши (*Mus musculus*). // Цитология и генетика. 1980. Т.14. №2. С.73-84.

Демин Ю.С., Сафронова Л.Д. Эффект женского генотипа на неменделевское расщепление в потомстве самцов носителей *T*-гаплотипов у домовой мыши (*Mus musculus*). // Докл. АН СССР. 1978. Т.243. №5. С.1306-1308.

Дилтс Р. Стратегии гениев. Т.1. Аристотель, Шерлок Холмс, Уолт Дисней, Вольфганг Амадей Моцарт. - М.: Независимая фирма "Класс", 1998.

Дилтс Р. Стратегии гениев. Т.2. Эйнштейн. - М.: Независимая фирма "Класс", 1998.

Дилтс Р. Стратегии гениев. Т.3. Зигмунд Фрейд, Леонардо да Винчи, Никола Тесла. - М.: Независимая фирма "Класс", 1998.

Злотин Б.Л., Зусман А.В. Решение исследовательских задач. - Кишинев: Картя Молдовеняскэ, 1991.

Зорина З.А., Полетаева И.И., Резникова Ж.И. Основы этологии и генетики поведения. - М.: Изд-во МГУ, 1999.

Иваницкий Г.Р., Есипова Н.Г., Абагян Р.А., Шноль С.Э. Блочное совершенствование генетического текста как фактор ускорения биологической эволюции. - Биофизика, 1985, Том XXX, вып.3, с.418-421.

Иорданский Н.Н. Основы теории эволюции. - М.: Просвещение, 1979.

Ичас М. О природе живого: механизмы и смысл. - М.: Мир, 1994.

Кедров Б.М. О творчестве в науке и технике: (Научно-популярные очерки для молодежи). - М.: Мол. гвардия, 1987.

Коган Б.М. Состояние катехоламиновой нейромедиации при алкоголизме. Автореф. дисс. д-ра биол. наук: 14.00.45. Всесоюз. науч. центр мед.-биол. пробл. наркологии. - М., 1988. - 55 с.

Коган Б.М. Состояние катехоламиновой нейромедиации при алкоголизме. Дисс. д-ра биол. наук: 14.00.45. Всесоюз. науч. центр мед.-биол. пробл. наркологии. - М., 1988. - 338 с.

Корочкин Л.И. Физиологическая и биохимическая феногенетика. / В кн. Физиологическая генетика и генетика поведения. (В серии: Руководство по физиологии). - Л.: Наука, 1981, с.92-155.

Корочкин Л.И. Введение в генетику развития. - М.: Наука, 1999.

Корочкин Л.И., Михайлов А.Т. Введение в нейрогенетику. - М.: Наука, 2000.

Краткий словарь для работников экспериментально-биологических клиник (виварiев). ж. Ланималогия, 1993, №1, с.110-117.

Крушинский Л.В. Наследуются ли условные рефлексы? (1968) / В кн. Крушинский Л.В. Эволюционно-генетические аспекты поведения: Избранные труды. - М.: Наука, 1991.

Кузнецов А.Н. Биофизика низкочастотных электромагнитных воздействий. - М.: МФТИ, 1994.

Кун Т. Структура научных революций. - М.: Прогресс, 1977.

Ланге Н.Н. Психический мир. Избранные психологические труды. - М.: Изд. "Институт практической психологии", Воронеж: НПО "МОДЭК", 1996.

Левонтин Р.С. Генетические основы эволюции. - М.: Мир, 1978.

Литвин О.О. Феномен реконсолидации памяти при её извлечении: роль активации NMDA-рецепторов и синтеза белка. Автореф. дисс. канд. биол. наук: 14.00.17. НИИ норм. физиол. РАМН - М., 1998. - 24 с.

Литвин О.О. Феномен реконсолидации памяти при её извлечении: роль активации NMDA-рецепторов и синтеза белка. Дисс. канд. биол. наук: 14.00.17. НИИ норм. физиол. РАМН - М., 1998. - 112 с.

Литвин О.О. и Анохин К.В. Механизмы реорганизации памяти при извлечении приобретенного поведенческого опыта у цыплят: эффекты блокады синтеза белка в мозге. Журн. ВНД, 1999, т.49, вып.4, с.554-565.

Логика. Ред. Д.П.Горский, П.В.Таванц. - М.: Государственное издательство политической литературы, 1956.

Лысенко Т.Д. О положении в биологической науке. / В кн. О положении в биологической науке. Стенографический отчет Сессии ВАСХНИЛ 31 июля - 7 августа 1948 г. - М.: ОГИЗ-СЕЛЬХОЗГИЗ, Гос. изд. сельхоз. лит., 1948.

Лысенко Т.Д. Агробиология. Работы по вопросам генетики, селекции и семеноводства. - М., 1952.

Лысенко Т.Д. К вопросу о взаимоотношениях биологии с химией и физикой. - "Вопросы философии", 1959, №10.

Любищев А.А. В защиту науки: Статьи и письма. - Л.: Наука, 1991.

Майр Э. Популяции, виды и эволюция. - М.: Мир, 1974.

Медведев Ж.А. Взлет и падение Лысенко. - М.: "Книга, лтд", 1993.

Митрофанов В.В., Копылов А.З. Диссимметрия - это открытие! - Журн. ТРИЗ, 1995, N 1, с.79.

Митрофанов В.Г. Доминантность и рецессивность. - М.: Наука, 1994.
Морозов Г.В., Боголепов Н.Н. Морфинизм. - М.: Медицина, 1984.

Москаленко В.Д., Ванюков М.М. Алкоголизм и генетика / "Медицина и здравоохранение", Серия: Медицинская генетика и иммунология, Вып.1, Под ред. И.П.Анохиной, - М.: ВНИИМИ, 1988.

Павлов И.П. Новые исследования по условным рефлексам. //Science, vol.LVIII, № 1506, 1923, p.359-361. //В кн.: Сеченов И.М., Павлов И.П., Введенский Н.Е. Физиология нервной системы. Избранные труды. Вып.1, ред. К.М.Быков, - М.: Государственное издательство медицинской литературы, 1952, с.527-529.

Павлов И.П. Мозг и психика. Избранные психологические труды, ред. М.Г.Ярошевский. - М.: Изд. "Институт практической психологии", Воронеж: НПО "МОДЭК", 1996.

Пил Дж., Флэнаган Д., Белло Ф., Моррисон Ф., Белл Т., Хейс Б., Пил Дж.Б., Пёрселл Дж., Роджерс Дж., Шваб А., Такер Дж. и Висновски Дж. Предисловие к книге: Эволюция. - М.: Мир, 1981, с.8-9. / Авторы: Э.Майр, Ф.Айала, Р.Дикерсон, У.Шопф, Дж.Валентайн, Р.Мэй, Дж.Мэйнард Смит, Ш.Уошберн и Р.Левонтин.

Платонов Г.В. Жизнь, наследственность, изменчивость (методологические аспекты). - М.: Изд-во Моск. ун-та, 1978.

Попова Э.Н., Яхин Ф.А. Мозг, алкоголь и потомство. - Казань: Изд-во Казанского университета, 1994.

Поппер К. Логика и рост научного знания. Избранные работы. - М.: Прогресс, 1983.

Райцина С.С. Сперматогенез и структурные основы его регуляции. - М.: Наука, 1985.

Рейвин А. Эволюция генетики. - М.: Мир, 1967.

Реймерс Ф.Э. Растение во младенчестве. - Новосибирск: Наука, 1987.

Рузен-Ранге Э. Сперматогенез у животных. - М.: Мир, 1980.

Рэфф Р., Кофмен Т. Эмбрионы, гены и эволюция. - М.: Мир, 1986.

Саламатов Ю.П. Как стать изобретателем: 50 часов творчества: Кн.для учителя. - М.: Просвещение, 1990.

Саламатов Ю.П. Система развития законов техники. / В кн. Шанс на приключение / Сост. А.Б.Селюцкий. - Петрозаводск: Карелия, 1991, с.5-174.

Сахарова Н.Ю., Малашенко А.М., Лепихов К.А., Игнатьева Е.Л., Коломиец О.Л. Неменделевское наследование мутантного гена Un(s) у мышей. Генетика, 1998, т.34, № 6, с.816-824.

Свет-Молдавский Г.Я., Шхвацабая И.К., Зинзар С.Н., Мхеидзе Д.М., Литовченко Т.А. и Чимишкян К.Л. Изучение пассивного переноса лимфоидными клетками компенсаторной гипертрофии миокарда. - ДАН, 1974, т.218, № 1, с.246-248.

Северцов А.Н. Этюды по теории эволюции. (Индивидуальное развитие и эволюция). - Собр. соч. М.; Л.: Изд-во АН СССР, 1945, т.3, с.19-216.

Северцов А.Н. Морфологические закономерности эволюции. - Собр. соч. М.; Л.: Изд-во АН СССР, 1949, т.5, 536 с.

Сентаготаи Я., Арбиб М. Концептуальные модели нервной системы. - М.: Мир, 1976.

Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. - М.: Медгиз, 1960.

Селье Г. От мечты к открытию: Как стать ученым. - М.: Прогресс, 1987.

Серая крыса: Систематика, экология, регуляция численности. - М.: Наука, 1990.

Сеченов И.М. Кому и как разрабатывать психологию. (1873) / В кн. Сеченов И.М., Павлов И.П., Введенский Н.Е. Физиология нервной системы. Избранные труды. Вып.1. - М.: Гос. изд-во мед. лит., 1952, с.237-289.

Сеченов И.М. Элементы мысли. (1878) / В кн. Сеченов И.М., Павлов И.П., Введенский Н.Е. Физиология нервной системы. Избранные труды. Вып.1. - М.: Гос. изд-во мед. лит., 1952, с.292-377.

Сингер М. и Берг П. Гены и геномы. В 2-х кн. - М.: Мир, 1998.

Солбриг О. и Соблриг Д. Популяционная биология и эволюция. - М.: Мир, 1982.

Сойфер В.Н. Власть и наука. История разгрома генетики в СССР. - М.: "Лазурь", 1993.

Спенсер Г. Синтетическая философия. - Киев: Ника-Центр, 1997.

Спенсер Г. Основания психологии. / В кн. Основные направления психологии в классических трудах. Ассоциативная психология. Г.Спенсер. Основания психологии. Т.Циген. Физиологическая психология в 14 лекциях. - М.: ООО "Издательство АСТ-ЛТД", 1998.

Спенсер Г. Опыты научные, политические и философские. - Мн.: Современный литератор, 1998.

Сперанский А.Д. Избранные труды. - М.: Изд. мед. лит., 1955, с.492-493.

Структура и развитие науки (Из Бостонских исследований по философии науки). Сборник переводов. Сост. Б.С.Грязнов, В.Н.Садовский. - М.: Прогресс, 1978.

Студенцов Н.П. Наследование приученности у белых мышей. - Русский физиол. журн., т.7, вып.1-6, 1924, с.312.

Тимофеев-Ресовский Н.В., Воронцов Н.Н., Яблоков А.В. Краткий очерк теории эволюции. - М.: Наука, 1977.

Уголев А.М. Физиология и патология пристеночного (контактного) пищеварения. - Л.: Наука, 1967.

Уголев А.М. Мембранное пищеварение. Полисубстратные процессы, организация и регуляция. - Л.: Наука, 1972.

Уголев А.М. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций: Элементы современного функционализма. - Л.: Наука, 1985.

Уголев А.М. Естественные технологии биологических систем. - Л.: Наука, 1987.

Уоддингтон К.Х. Организаторы и гены. - М.: ИЛ, 1947.

Уоддингтон К.Х. Морфогенез и генетика. - М.: Мир, 1964.

Уэллс Г. Павлов и Фрейд. - М.: Изд-во иностранной литературы, 1959.

Фейерабенд П. Избранные труды по методологии науки. - М.: Прогресс, 1986.

Фейнман Р. Характер физических законов. - М.: Наука, 1988.

Франк-Каменецкий М.Д. Самая главная молекула. - М.: Наука, 1988.

Фролов И.Т. Генетика и диалектика. - М.: Наука, 1968.

Фролов И.Т. Философия и история генетики - поиски и дискуссии. - М.: Наука, 1988.

Шамакина И.Ю., Веретинская А.Г., Векшина Н.Л., Кузнецова М.Н., Анохина И.П. Особенности поведения и функционирования дофаминергической системы потомства самцов крыс с морфинной зависимостью. - Вопросы наркологии, 1999, №1, с.65-70.

Швырков В.Б. Нейрофизиологическое изучение системных механизмов поведения. - М.: Наука, 1978.

Швырков В.Б. Введение в объективную психологию. Нейрональные основы психики. - М.: Институт психологии РАН, 1995.

Шмальгаузен И.И. Пути и закономерности эволюционного процесса. - М.-Л.: Изд-во АН СССР, 1939-1940.

Шмальгаузен И.И. Факторы эволюции (теория стабилизирующего отбора). - М.: Изд-во АН СССР, 1946

Шмальгаузен И.И. Проблемы дарвинизма. - Л.: Наука, 1969.

Шмальгаузен И.И. Организм как целое в индивидуальном и историческом развитии. - М.: Наука, 1982.

Эделмен Дж. Селекция групп и фазная повторная сигнализация: теория высших функций головного мозга. / В кн. Эделмен Дж., Маунткасл В. Разумный мозг. Кортикальная организация и селекция групп в теории высших функций головного мозга. - М.: Мир, 1981.

Abel E.L. Effects of physostigmine on male offspring sired by alcohol-treated fathers. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 1994 May-June, Vol.18, No 3, pp.648-652.

Adams M.L., Little P.J., Bell B. and Cicero T.J. Alcohol affects rat testicular interstitial fluid volume and testicular secretion of testosterone and β-endorphine. J. Pharmacol. Exp. Ther. **258**(3): 1008-1014; 1991.

Adams M.L., Sewing B., Forman J.B., Meyer E.R. and Cicero T.J. Opioid-induced supression of rat testicular function. J. Pharmacol. Exp. Ther. **266**(1): 323-238; 1993.

Agrawal A.A., Laforsch C. and Tollrian R. Transgenerational induction of defences in animals and plants. Nature. Vol.401, 2 September 1999, pp.60-63.

Ammassari-Teule M., Fagioli S. and Rossi-Arnaud C. Radial maze performance and open-field behaviours in aged C57BL/6 mice: further evidence for preserved cognitive abilities during senescence. Physiology & Behavior, Vol.55, No.2, pp.341-345, 1994.

Anokhin K.V. Towards synthesis of systems and molecular genetics approaches to memory consolidation. / Journal of Higher Nervous Activity. 1997. Vol.47(2), pp.157-169.

Anokhin P.K. The Developing Brain: Systemogenesis as a general regulator of brain development. In "Progress in Brain Research" (W.A.Himwich and H.E.Himwich, eds.), Vol.9, pp.54-96, Elsevier, Amsterdam, 1964.

Bakke J.L., Lawrence N.L., Bennett J. and Robinson S. Endocrine syndrome produced by neonatalhyperthyroidism, hypothyroidism, or altered nutrition and effects seen in untreated progeny. In "Perinatal thyroid physiology and disease" (D.A.Fisher and G.H. Burrow, Eds), - N.Y.: Raven Press, 1975, pp.79-116.

Bakke J.L., Lawrence N.L., Robinson S. and Bennett J. Observations on the untreated progeny of hypothyroid male rats. Metabolism, 1976, Vol.25, No.4 (April), pp.437-444.

Belichenko P.V., Fedorov A.A., Dahlstrom A.B. Quantitative analysis of immunofluorescence and lipofuscin distribution in human cortical areas by dual-channel confocal laser scanning microscopy. // J. Neurosci. Methods. 69(2): 155-161. 1996.

Bennet D., Boyse E.A. Sex ratio in progeny of mice inseminated with sperm treated with H-Y antiserum. // Nature (Lond.) 1973. V.246. P.308-309.

Berg D.E. Control of gene expression by a mobile recombinational switch. Proc. Natl. Sci. USA, 1980, v.77, pp.4880-4884.

Brent L., Rayfield L.S., Chandler P., Fierz W., Medawar P.B. and Simpson E. Supposed lamarckian inheritance of immunological tolerance. - Nature, Vol.290, 9 April 1981, pp.508-512.

Brown M.B. & Forsythe A.B. (1974). Robust tests for the equality of variances. Journal of the American Statistical Association, 69, 264-267.

Brown-Sequard. Nouvelles recherches sur l'epilepsie due a certaines lesions de la moelle epiniere et des nerfs rachidiens (Arch. de physiologie, v.II, 1869, p.211, 422 и 497).

Brown-Sequard. Heredite d'une affection due a une cause accidentelle (Arch. de physiologie, 1892, p.686 и сл.).

O'Callaghan J.P. and Holtzman S.G. Prenatal administration of morphine to the rat: tolerance to the analgesic effect of morphine in the offspring. J. Pharmacol. Exp. Ther. 197(3): 533-544; 1976.

Chen D.L.C., Mather J.P., Morris P.L. and Bardin C.W. Expression of pro-opiomelanocortin-like gene in the testes and epididymis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA **81:** 5672-5675, 1985.

Chibon P., Belanger-Barbeau M. Effects of LSD on embryonic development and chromosomes of urodele Amphibia, Pleurodeles waltlii Michah. [Article in French]. C R Acad Sci Hebd Seances Acad Sci D (Paris) 1972 Jan 10;274(2):280-3.

Christie M.J., Williams J.T. and North R.A. Cellular mechanisms of opioid tolerance: studies in single brain neurons. Molecular Pharmacology, 1987, v.32, pp.633-638.

Cicero T.J., Nock B., O'Connor L., Adams M.L., Meyer E.R. Adverse effects of paternal opiate exposure on offspring development and sensitivity to morphine-induced analgesia. J. Pharmacol. Exp. Ther. **273**(1): 386-392; 1995 Apr.

Cicero T.J., Nock B., Meyer E.R. Gender-related differences in the antinociceptive properties of morphine. J. Pharmacol. Exp. Ther. **279**(2): 767-773; 1996 Nov.

Cicero T.J., Nock B., Meyer E.R. Sex-related differences in morphine's antinociceptive activity: relationship to serum and brain morphine concentrations. J. Pharmacol. Exp. Ther. **282**(2): 939-944; 1997 Aug.

Cicero T.J., O'Connor L., Nock B., Adams M.L., Miller B.T., Bell R.D. and Meyer E.R. Age-related differences in the sensitivity to opiate-induced perturbations in reproductive endocrinology in the developing and adult male rat. J. Pharmacol. Exp. Ther. **248**: 256-261; 1989.

Cicero T.J., Nock B. and O'Connor L. Naloxone does not reverse the inhibitory effect of morphine on luteinizing hormone secretion in prepubescent male rats. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1993; 264(1): 47-53.

Cicero T.J., Adams M.L., Giordano A., Miller B.T., O'Connor L., Nock B. Influence of morphine exposure during adolescence on the sexual maturation of male rats and the development of their offspring. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1991 Mar; 256(3): 1086-93.

Cicero T.J., Adams M.L., O'Connor L., Nock B., Meyer E.R. and Wozniak D. Influence of chronic alcohol administration on representative indices of puberty and sexual maturation in male rats and the development of their progeny. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1990; 255(2): 707-715.

Cicero T.J., Nock B., O'Connor L., Sewing B.N., Adams M.L. and Meyer E.R. Acute paternal alcohol exposure impairs fertility and fetal outcome. Life Sciences, 1994, Vol.55, No 2, PL 33-36.

Cicero T.J., Nock B., O'Connor L., Adams M.L., Sewing B.N. and Meyer E.R. Acute alcohol exposure markedly influences male fertility and fetal outcome in the male rat. Life Sciences, 1994, Vol.55, No 12, pp.901-910.

Clark D.B., Kirisci L. & Tarter R.E. Adolescent versus adult onset and the development of substance use disorders in males. Drug and Alcohol Dependence, 1998 Jan; 49(2): 115-121.

Collins R.L. and Whitney G. Genotype and test experience determine responsiveness to morphine. Psychopharmacology (Berl.) 1978 Jan 31; 56(1): 57-60.

Cope E.D. (1904). The primary factors of organic evolution. Open Court Company, London.

Crabbe J.C., Phillips T.J., Buck K.J., Cunningham C.L. and Belknap J.K. Identifying genes for alcohol and drug sensitivity: recent progress and future directions. *TINS*, Vol.22, № 4, 1999, pp.173-179.

Csaba G. Receptor ontogeny and hormonal imprinting. Experientia, 1986, v.42, pp.750-759.

Deacon T.W. Rethinking mammalian brain evolution. Amer. Zool., 1990, v.30, pp.629-705.

Deacon T.W. On telling growth from parcellation in brain evolution. In: E.Alleva, A.Fasolo, H.-P.Lipp, L.Nadel and R.Ricceri (Editors), Behavioural Brain Research in Naturalistic and Semi-Naturalistic Set-

tings: Possibilities and Perspectives. Kluwer, Dordrecht, The Netherlands, 1995, pp.37-62.

Dennet D.C. Consciousness explained. Little Brown and Company, Boston, 1991.

Ebbesson S.O. The parcellation theory and its relation to interspecific variability in brain organization, evolutionary and ontogenetic development, and neuronal plasticity. Cell Tissue Res., 1980, v.213, pp.179-212.

Ebbesson S.O. Evolution and ontogeny of neural circuits. Behav. Brain Sci., 1984, v.7, pp.321-366.

Edelman G.M. Neural darwinism. The theory of neuronal group selection. - N.Y.: Basic Books Inc. Publishers, 1987.

Edelman G.M. Neural darwinism: selection and reentrant signaling in higher brain function. Neuron, 1993, v.10, pp.115-125.

Eriksson P.S., Ronnback L. and Hansson E. Do persistent morphine effects involve interactions with the genome? - Drug and Alcohol Dependence, 1989, v.24, pp.39-43.

Eriksson P.S. and Ronnback L. Effects of prenatal morphine treatment of rats on mortality, bodyweight and analgesic response in the offspring. - Drug and Alcohol Dependence, 1989, v.24, pp.187-194.

Fagioli S., Ammassari-Teule M., Rossi-Arnaud C. and Castellano C. Age-dependent learning performance during development and aging in C57BL/6 mice. Dementia, 1992, **3**: 247-250.

Fabbri A., Tsai-Morris L.H., Luna S., Fraioli F. and Dufau M.L. Opiate receptors are present in the rat testis. Identification and isolation in Sertoli cells. Endocrinology **117:** 2544-2546, 1985.

Fallon J.H., Moore R.J. Catecholamine innervation of the basal forebrain. IV. Topography of the dopamine projection to the basal forebrain and neostriatum. // J. Comp. Neurol. 180(3): 545-580. 1978.

Fasolo A. and Biffo S. Neural darwinism in the olfactory system. In: E.Alleva, A.Fasolo, H.-P.Lipp, L.Nadel and R.Ricceri (Editors), Behavioural Brain Research in Naturalistic and Semi-Naturalistic Settings: Possibilities and Perspectives. Kluwer, Dordrecht, The Netherlands, 1995, pp.63-81.

Friedler G. and Cochin J. Growth retardation in offspring of female rats treated with morphine prior to conception. Science, 1972 Feb., Vol.175, pp.654-656.

Friedler G. Long-term effects of opiates. In "Perinatal Pharmacology: Problems & Priorities" (J.Dancis and J.C.Hwang, Eds.) - N.Y.: Raven Press, 1974, pp.207-216.

Friedler G. Pregestational administration of morphine sulfate to female mice: long-term effects on the development of subsequent progeny. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1978; 205(1): 33-39.

Friedler G. and Wheeling H.S, Behavioral effects in offspring of male mice injected with opioids prior to mating. // Protracted Effects of Perinatal Drug Dependence. Pharmacology Biochemistry & Behavior. Vol.11, Suppl. pp.23-28. ANKHO International Inc., 1979. (Прим.: здесь нет ошибки - просто одно из приложений к журналу "Pharmacology Biochemistry & Behavior" было опубликовано в журнале "Protracted Effects of Perinatal Drug Dependence", где его и следует искать).

Friedler G. and Crescenzi C.A. Developmental alterations in offspring of male mice mated after a prolonged opioid-free interval. // Fed. Proc. **40**: 264, 1981.

Friedler G. Effects of limited paternal exposure to xenobiotic agents on the development of progeny. Neurobehavioral Toxicology and Teratology, Vol.7, pp.739-743, 1985.

Friedler G. Paternal exposures: impact on reproductive and developmental outcome. An overview. // Pharmacology, Biochemistry & Behaviour. 1996 Dec; 55(4): 691-700.

Gabel S., Stadler J., Bjorn J., Shindledecker R. and Bowden C.L. Monoamine oxidase and homovanillic acid in boys with predispositions to substance abuse. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 1994 Sep/Oct, Vol.18, № 5, pp.1137-1142.

George F.R. and Goldberg S.R. (1989) Genetic approaches to the analysis of the addiction process. Trends Pharmacol Sci 10: 78-83.

Goldner M.G. and Spergel G. (1972). On the transmission of alloxan diabets and other diabetogenic influences. *Ad. Metabolic Disorders* **6**, 57-72.

Gottesfeld Z. and Abel E.L. Maternal and paternal alcohol use: effects on the immune system of the offspring. Life Sciences, 1991, Vol.48, No 1, pp.1-8.

Gorczynski R.M., Steele E.J. Inheritance of acquired immunological tolerance to foreign histocompatibility antigens in mice. - Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol.77, No. 5, pp.2871-2875, May 1980.

Gorczynski R.M., Steele E.J. Simultaneous yet independent inheritance of somatically acquired tolerance to two distinct H-2 antigenic haplotype determinants in mice. Nature, 1981 Feb, Vol.289, pp.678-681.

Gorczynski R.M., Kennedy M., MacRae S. and Ciampi A. A possible maternal effect in the abnormal hyporesponsiveness to specific alloantigens in offspring born to neonatally tolerant fathers. The Journal of Immunology, 1983 Sep., Vol.131, No 3, pp.1115-1120.

Grailhe R and Hen R. Knockouts: constitutive, inducible, tissue specific: the example of 5-HT receptors. // In: Neurobehavioral genetics. Methods and applications. (Ed. by B.C.Jones & P.Mormede). Boca Raton: CRC Press, 1999, pp.93-102.

Green M.C. Catalog of mutant genes and polymorphic loci. // Genetic Variants and Strains of the Laboratory Mouse. / Ed. Green M.C. Stuttgardt: G. Fisher-Verlag, 1981. P.238-243.

Greengard P., Valtorta F., Czernik A.J., Benfenati F. Synaptic vesicle phosphoproteins and regulation of synaptic function. // Science. 259(5096): 780-785. 1993.

Guitart X., Beitner-Johnson D., Marby D.W., Kosten T. and Nestler E.J. (1992) Fischer and Lewis rat strains differ in basal levels of neurofilament proteins and their regulation by chronic morphine in the mesolimbic dopamine system. Synapse 12: 242-253.

Guitart X., Kogan J.H., Berhow M., Terwilliger R.Z., Aghajanian G.K. and Nestler E.J. (1993) Lewis and Fischer rat strains desplay differences in biochemical, electrophysiological and behavioural parameters: studies in the nucleus accumbens and locus coeruleus of drug naive and morphine-treated animals. Brain Res 611: 7-177.

Hendriksen P.J., Hoogerbrugge J.W., Themmen A.P., Koken M.H., Hoeijmakers J.H., Oostra B.A., van der Lende T., Grootegoed J.A. Postmeiotic transcription of X and Y chromosomal genes during spermatogenesis in the mouse. Dev Biol 1995 Aug;170(2):730-3.

Hulten M., Lindsten J., Lidberg L., Ekelund H. Studies on mitotic and meiotic chromosomes in subjects exposed to LSD. Ann Genet 1968 Dec;11(4):201-10.

Jablonka E. & Lamb M.J. Epigenetic Inheritance and Evolution. The Lamarckian Dimension. - N.Y.: Oxford University Press, 1995.

Jagiello G., Polani P.E. Mouse germ cells and LSD-25. Cytogenetics 1969;8(2):136-47.

Jahn R., Schiebler W., Quimet C., Greengard P. A 38,000-dalton membrane protein (p38) present in synaptic vesicles. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 82(12): 4137-4141. 1985.

Kammerer P. Vererbung erzwungener Fortpflanzunsanpassungen. III Mitteilung. Die Nachkommen der nichtpflegenden Alytes obstetricans. - Arch. Entw.-Mech., Bd.28, H.4, 1909, S.447-545.

Khrenov A.I., Shamakina I.Yu., Visotsky D.L., Belichenko P.V. Study of synaptic density in the brain of offspring of morphine-dependent male rats. - European Journal of Neuroscience, v.10, suppl.10, 1998, p.310.

Konig M., Zimmer A.M., Steiner H., Holmes P.V., Crawley J.N.,Brownstein M.J. and Zimmer A. Pain responses, anxiety and aggression in mice deficient in pre-proenkephalin. Nature, 383: 535-538, 1996.

Koob G.F. Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. // Trends Pharmacol. Sci. 13(5): 177-184. 1992.

Koob G.F., Maldonado R. and Stinus L. Neural substrates of opiate withdrawal. Trends Neurosci., 15: 186-191, 1992.

Kornetsky C., Bain G. Morphine: single-dose tolerance. Science, 1968 Nov., v.162, pp.1011-1012.

Krstulovic A.M. "Determination or catecholamines by HPLC methods" // In Advances in chromatography Ed. by Zlatkis A., Houston - 1981 - p.561-575.

Latham K.E., McGrath J., Solter D. Mechanistic and developmental aspects of genetic imprinting in mammals. // Intern. Rev. Cytol. 1995. V.160. P.53-98.

Ledig M., Misslin R., Vogel E., Holownia A., Copin J.C., Tholey G. Paternal alcohol exposure: developmental and behavioral effects on the offspring of rats. - Neuropharmacology, 1998, v.37, pp.57-66.

Lipp H.-P. Brain complexity enhances speed of behavioral evolution. Behavioral and brain sciences, 1979, v.2; p.42.

Lipp H.-P. Non-mental aspects of encephalisation: the forebrain as a playground of mammalian evolution. Human evolution, 1989, v.4, №1, pp.45-53.

Lipp H.-P. Genetic variability, individuality and the evolution of the mammalian brain. Behavioural Processes, 1996, v.35, pp.19-33.

Lipp H.-P., Schwegler H. and Driscoll P. Postnatal modification of hippocampal circuitry alters avoidance learning in adult rats. Science, 1984, v.255, pp.80-82.

Lipp H.-P., Schwegler H., Heimrich B. and Driscoll P. Infrapyramidal mossy fibers and two-way avoidance learning: developmental modification of hippocampal circuitry and adult behavior of rats and mice. Journal of Neuroscience, 1988, 8(6): 1905-1921.

Lipp H.-P. and Wolfer D.P. New paths towards old dreams: microphrenology. Or the study of intact brains in intact words. In: E.Alleva, A.Fasolo, H.-P.Lipp, L.Nadel and R.Ricceri (Editors), Behavioural Brain Research in Naturalistic and Semi-Naturalistic Settings: Possibilities and Perspectives. Kluwer, Dordrecht, The Netherlands, 1995, pp.3-36.

Lipp H.-P. and Wolfer D.P. Natural genetic variation of hippocampal structures and behavior. // In: Neurobehavioral genetics. Methods and applications. (Ed. by B.C.Jones & P.Mormede). Boca Raton: CRC Press, 1999, pp.217-235.

Little P.J., Adams M.L. and Cicero T.J. Effects of alcohol on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in the developing male rat. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1992 Dec; 263(3): 1056-1061.

Lwoff A. Biological order. MIT Press, 1962.

Mahner M., Bunge M. Foundations of Biophilosophy. - Springer, 1997.

Margioris A.N., Liotta A.S., Vaudry H., Bardin C.W. and Krieger D.T. Characterization of immunoreactive proopiomelanocortin-related peptides in rat testes. Endocrinology **113:** 663-667, 1983.

Malthus T.R. An essay of the principle of population. London, 1798. / Русск. издание: Мальтус Т.Р. Опыт о законе народонаселения. СПб., 1895./ Полный английский текст имеется в Интернете бесплатно.

Martinez-Pinero M.G., Milanes M.V. and Vargas M.L. Modulation by catecholamine of Hypothalamus-Pituitary-Adrenocortical (HPA) axis activity in morphine-tolerance and withdrawal. Gen. Pharmac. Vol.25, № 1, pp.187-192, 1994.

Masliah E., Fagan A.M., Terry R.D., DeTeresa R., Mallory M., Gage F.M. Reactive synaptogenesis assessed by synaptophysin immunoreactivity is associated with GAP-43 in the dentate gyrus of the adult rat. // Exp. Neurol. 113(2): 131-142. 1991.

Matthes H.W., Maldonado R., Simonin F., Valverde O., Slowe S., Kitchen I., Befort K., Dierich A., Le Meur M., Dolle P., Tzavara E., Hanoune J., Roques B.P., Kieffer B.L. Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the mu-opioid-receptor gene. Nature 1996 Oct 31;383(6603):819-23.

Miles D.R., Stallings M.C., Young S.E., Hewitt J.K., Crowley T.J. & Fulker D.W. A family history and direct interview study of the familial aggregation of substance abuse: the adolescent substance abuse study. Drug and Alcohol Dependence, 1998 Jan; 49(2): 105-114.

Mogil J.S., Flodman P., Spence M.A., Sternberg W.F., Kest B., Sadowski B., Liebeskind J.C., Belknap J.K. Oligogenic determination of morphine analgesic magnitude: a genetic analysis of selectively bred mouse lines. Behav. Genet. 1995 Jul; 25(4): 397-406.

Nestler E.J. Under siege: The brain on opiates. // Neuron. 16(5): 897-900. 1996.

Palmitter R.D., Wilkie T.M., Chn H.Y., Brinster R.L. Transmission distortion and mosaiciesm in an unusual transgenic mouse pedigree. // Cell. 1984. V.36. P.869-877.

Paxinos G., Watson Ch. The rat brain in stereotaxic coordinates. London: Academic Press, 1982.

Pollard J.W. Is Weismann's barrier absolute? In "Beyond Neo-Darwinism", London: Academic Press, 1984, pp.291-314.

Rosen H. & Polakiewicz R. Postnatal expression of opioid genes in rat brain. Developmental Brain Research, 1989, v.46, pp.123-129.

Rubinstein M., Mogil J.S., Japon M., Chan E.C., Allen R.G. and Low M.J. Absence of opioid stress-induced analgesia in mice lacking beta-endorphin by site-directed mutagenesis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93: 3995-4000, 1996.

Saito S., Kobayashi S., Ohashi Y., Igarashi M., Komiya Y., Ando S. Decreased synaptic density in aged brains and its prevention by rearing under enriched environment as revealed by synaptophysin contents. // J. Neurosci. Res. 39(1): 57-62. 1994.

Schuckit M.A. Reactions to alcohol in sons of alcoholics and controls. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 1988 Jul-Aug; 12(4): 465-470.

Schwegler H., Crusio W.E., Lipp H.-P., Brust I. and Mueller G.G. Early postnatal hyperthyroidism alters hippocampal circuitry and improves radial-maze learning in adult mice. Journal of Neuroscience, 1991, 11(7): 2102-2106.

Shaha C., Liotta A.S., Krieger D.T. and Bardin C.W. The ontogeny of immunoreaction beta-endorphin in fetal, neonatal and pubertal testes from mouse and hamster. Endocrinology 114: 1584-1591, 1984.

Shoaib M., Spanagel R., Stohr T. and Shippenberg T.S. Strain differences in the rewarding and dopamine-releasing effects of morphine in

rats. Psychopharmacology (1995) 117: 240-247.

Simonov P.V. Brain mechanisms of emotions. / Journal of Higher Nervous Activity. 1997. Vol.47(2), pp.73-79.

Skakkebaek N.E., Philip J., Rafaelsen O.J. LSD in mice: abnormalities in meiotic chromosomes. Science 1968 Jun 14;160(833):1246-8.

Skakkebaek N.E., Beatty R.A. Studies on meiotic chromosomes and spermatozoan heads in mice treated with LSD. J Reprod Fertil 1970 Jun;22(1):141-4.

Skolnick N.J., Ackerman S.H., Hofer M.A. and Weiner H. Vertical transmission of acquired ulcer susceptibility in the rat. Science, 1980 June, Vol.208, pp.1161-1163.

Sora I., Takahashi N., Funada M., Ujike H., Revay R.S., Donovan D.M., Miner L.L. and Uhl G.R. Opiate receptor knockout mice define mu receptor roles in endogenous nociceptive responses and morphine-induced analgesia. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94: 1544-1549, 1997.

Soyka L.F. and Joffe J.M. Male mediated drug effects on offspring. Prog. Clin. Biol. Res., 1980, v.36, pp.49-66.

Steele E.J. Somatic selection and adaptive evolution: on the inheritance of acquired characters. - Williams-Wallace, Toronto, Canada, 1980.

Sudakov S.K., Goldberg S.R., Borisova E.V., Surkova L.A., Turina I.V., Rusakov D.J. and Elmer G.I. Differences in morphine reinforcement property in two inbred rat strains: associations with cortical receptors, behavioral activity, analgesia and the cataleptic effects of morphine. Psychopharmacology (1993) 112: 183-188.

Sullivan R., Mc Gaugh J., Leon M. Noripinephrine-induced plasticity and one trial olfactory learning in neonate rats. Dev. Brain Res. 1991. V.60. P.219-228.

Tarter R.E., Jacob T. and Bremer D.L. Specific cognitive impairment in sons of early onset alcoholics. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 1989 Nov-Dec; 13(6): 786-789.

Thiel V., Barnes D.S. and Mrosovsky N. A simple method for recording activity patterns of small animals. Physiol. Behav., 1972, Vol.8, pp.549-551.

Tsong S.D., Phillips D.M., Halmi N., Krieger D. and Bardin C.W. Adrenocorticotropin and beta-endorphin-related peptides are present in multiple sites in the reproductive tract of the male rat. Biol. Reprod. **27:** 755-764, 1982.

Valenca M.M. and Negro-Vilar A. Proopiomelanocortin-derived peptides in testicular interstitial fluid: Characterization and changes in secretion after human chorionic gonadotropin or luteinizing hormone-releasing hormone analog treatment. Endocrinology 118: 32-37, 1986.

Vanderbergh J.G., Hugget C.L. Mother's prior intrauterine position affects the sex ratio of her offspring in house mice. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1991. V.91. P.11055-11059.

Visotsky D.L., Shamakina I.Yu. Effects of morphine on the progeny of morphine-treated male rats. - Abstracts of XXXIII International Congress of Physiological Sciences. St.Petersburg, June 30 - July 5, 1997, P092.02.

Visotsky D.L., Shamakina I.Yu., Visotsky A.L., Anokhin K.V., Anokhina I.P. Effects of morphine on the F_1 and F_2 progeny of morphine-treated male rats. - European Journal of Neuroscience, v.10, suppl.10, 1998, p.311.

Visotsky D.L., Shamakina I.Yu., Visotsky A.L., Anokhin K.V., Anokhina I.P. Effects of morphine on the F_1 and F_2 progeny of morphine-treated male Wistar rats. - Abstracts of Fifth IBRO World Congress of Neuroscience. Jerusalem, Israel, July 11 - 15, 1999, p.127.

Vuillaume M., Seuge J. Effect of psychodysleptics (LSD and mescaline) on the nymphal diapauses of Pieris brassicae. [Article in French]. Bull Biol Fr Belg 1972;106(3):285-9.

Vuillaume M. & Berkaloff A. (1974). LSD treatment of *Pieris brassicae* and consequences on the progeny. *Nature*, v.251, pp.314-315.

Waddington C.H. Canalization of development and the inheritance of acquired characters. Nature, 1942, v.150, pp.563-565.

Waddington C.H. Genetic assimilation of an aquired character. Evolution, 1953, v.7, pp.118-126.

Waddington C.H. The "Baldwin effect", "genetic assimilation" and "homeostasis". Evolution, 1953, v.7, pp.386-387.

Wallace A.R. My life. London, Chapman & Hall Ltd., 1908.

Wallas G. The art of thought. New York, Harcourt Brace, 1926.

Weismann A. Ueber Germinalselektion, eine Quelle bestimmt gerichteter Variation. Jena, 1896.

Weismann A. (1902). On germinal selection as a source of definite variation, (2nd edn), (trans. T.J. McCormack). Open Court, Chicago.

Weismann A. Vortrage uber Deszendenztheorie. Jena, 1904, Bd. I, II.

Weir J.A. Hereditary and enviromental influences on the sex ratio of PHH and PHL mice. // Genetics. 1962. V.47. P.881-897.

Wozniak D.F., Cicero T.J., Kettinger III L. and Meyer E.R. Paternal alcohol consumption in the rat impairs spatial learning performance in male offspring. Psychopharmacology, 1991, **105**: 289-302.

Yazigi R.A., Odem R.R. and Polakoski K.L. Demonstration of specific binding of cocaine to human spermatozoa. J. Am. Med. Assoc. **226:** 1956-1959, 1991.

Yazigi R.A. and Polakoski K.L. Distribution of tritiated cocaine in selected genital and nongenital organs following administration to male mice. Arch. Pathol. Lab. Med. **116:** 1036-1039, 1992.

16. Список сокращений

А - адреналин
ВЭЖХ-ЭД - высокоэффективная жидкостная хроматография с электрохимической детекцией
ГВК - гомованилиновая кислота
ДА - дофамин
ДОФА - 3,4-диоксифенилаланин
ДОФЭГ - 3,4-диоксифенилгликоль
ДОФУК - 3,4-диоксифенилуксусная кислота
КА - катехоламины
КОМТ - катехол-О-метилтрансфераза
МАО - моноаминоксидаза
МН - метанефрин
МОФЭГ - 3-метокси,4-оксифенилгликоль
3-МТ - 3-метокситирамин
НА - норадреналин
НМН - норметанефрин
ФНМТ - фенилэтаноламин-N-метилтрансфераза
ЭДТА - этилендиаминтетрауксусная кислота

17. Таблицы, рисунки и подписи к последним

Таблица 1. Протокол эксперимента No 1

Событие	Календарное время события	Вес животных, г (число в группе No 1/ No 2)
1. Морфинизация родителей-самцов, 7.5 сут. по протоколу с повышением дозы (утро-вечер, мг/кг): 5-10, 15-15, 20-20, 25-30, 35-40, 45-50, 55-60, 60-*; затем через 6 часов после последней дозы морфина введение налоксона в дозе 2 мг/кг; затем через 24 часа после введения налоксона введение морфина 60 мг/кг; на следующий день и далее в течение 30 суток введение 60 мг/кг морфина 2 раза в сутки (утром и вечером) в рабочие дни недели, в субботу и воскресение - 60 мг/кг один раз в сутки в середине дня	04.03.96-11.04.96	166-235 (20/10)
2. Спаривание No 1 родителей-самцов с интактными самками 1:1	05.04.96-11.04.96	(19:19/9:9)
3. Тестирование родителей-самцов в тестах отдергивания хвоста (56°С) и горячая пластинка (56°С), введение морфина 10 мг/кг	11.04.96	225-315 (19/9)
4. Введение родителям-самцам налоксона 5 мг/кг	12.04.96	-
5. Рождение крысят F_1 первого спаривания 1996-04-28	28.04.96-02.05.96	- (146/67)
6. Тестирование самцов F_1 1-го спаривания в тестах отдергивания хвоста (56°С) и горячая пластинка (58°С), введение морфина 10 мг/кг	02.07.96	228-377 (29/23)
7. Морфинизация самцов F_1 1-го спаривания 5.5 сут. по протоколу (утро-вечер, мг/кг): 10-10, 20-20, 30-30, 40-40, 50-50, 60-*	06.07.96-11.07.96	-
8. Тестирование самок F_1 1-го спаривания в тестах отдергивания хвоста (56°С) и горячая пластинка (58°С), введение морфина 10 мг/кг	07.07.96	200-293 (25/12)
9. Введение самцам F_1 1-го спаривания налоксона 2 мг/кг	11.07.96	(21/15)
10. Тестирование двигательной активности самцов F_1 1-го спаривания при введении морфина 60 мг/кг	13.07.96	(9/6)
11. Спаривание No 2 родителей-самцов со знакомыми самками 1:1	17.07.96-26.07.96	(19:19/9:9)
12. Рождение крысят F_1 2-го спаривания 1996-08-08	08.08.96-12.08.96	(171/65) (151/62)
13. Спаривание самцов F_1 2-го спаривания с самками F_1 2-го спаривания (1:1 из разных пометов) для получения F_2	03.11.96-12.11.96	(42:44/17:29)

14. Спаривание No 3 родителей-самцов со знакомыми самками 1:1	12.11.96-21.11.96	(17:17/8:8)
15. Рождение крысят F_2 1996-11-25	25.11.96-03.12.96	-
16. Рождение крысят F_1 3-го спаривания	03.12.96-12.12.96	-
17. Тестирование родителей-самцов в тестах отдергивания хвоста (56°C) и горячая пластинка (58°C) после 8 месяцев отмены введения морфина, доза морфина в тесте - 10 мг/кг	06.12.96	415-680 (17/8)
18. Повторная морфинизация родителей самцов 5.5 сут. по протоколу (утро-вечер, мг/кг): 10-10, 20-20, 30-30, 40-40, 50-50, 60-*	10.12.96-16.12.96	415-680 (17/8)
19. Через 6 часов введение родителям-самцам налоксона 2 мг/кг	16.12.96	(17/7)
20. Тестирование самцов F_1 2-го спаривания в тестах отдергивания хвоста (56°C) и горячая пластинка (58°C), введение морфина 10 мг/кг	26.12.96	380-610 (32/17)
21. Морфинизация самцов F_1 2-го спаривания 5.5 сут. по протоколу (утро-вечер, мг/кг): 10-10, 20-20, 30-30, 40-40, 50-50, 60-*	28.12.96-01.01.97	-
22. Через 6 часов введение самцам F_1 2-го спаривания налоксона 2 мг/кг	01.01.97	(29/16)
23. Тестирование самок F_2 в тестах отдергивания хвоста (56°C) и горячая пластинка (58°C), введение морфина 10 мг/кг	23.01.97, 25.01.97	160-260 (80/40)
24. Тестирование самцов F_2 в тестах отдергивания хвоста (56°C) и горячая пластинка (58°C), введение морфина 10 мг/кг	28.01.97, 30.01.97	210-375 (80/40)
25. Морфинизация самцов F_2 5.5 сут. по протоколу (утро-вечер, мг/кг): 10-10, 20-20, 30-30, 40-40, 50-50, 60-*	01.02.97-06.02.97	230-340 (22/12)
26. Через 6 часов введение самцам F_2 налоксона 2 мг/кг	06.02.97	-
27. Тестирование самцов F_1 3-го спаривания в тестах отдергивания хвоста (56°C) и горячая пластинка (58°C), введение морфина 10 мг/кг	04.02.97	220-330 (36/7)
28. Морфинизация самцов F_1 3-го спаривания 5.5 сут. по протоколу (утро-вечер, мг/кг): 10-10, 20-20, 30-30, 40-40, 50-50, 60-*	11.02.97-16.02.97	276-359 (7/5)
29. Через 6 часов введение самцам F_1 3-го спаривания налоксона 2 мг/кг	16.02.97	-

Таблица 2. Протокол эксперимента No 2

Событие	Календарное время события	Вес животных, г (число в группе No 1/ No 2/ No 3)
0. Спаривание интактных родителей-самцов с интактными самками 1:1 (впоследствии полученное потомство не исследовалось из-за недостаточной численности)	06.12.97-11.12.97	160-240 (12/12/11)
1. Морфинизация родителей-самцов, 6 сут. по протоколу с повышением дозы (утро-вечер, мг/кг): 10-10, 20-20, 30-30, 40-40, 50-50, 60-60; на следующий день и далее в течение 40 суток введение морфина 60 мг/кг два раза в сутки (утро-вечер, интервал 12 часов)	11.12.97-26.01.98	190-275 (12/11/11)
2. Спаривание No 1 родителей-самцов с интактными самками 1:1	21.01.98-26.01.98	(12:12/11:11/ 11:11)
3. Тестирование фоновых порогов болевой чувствительности родителей-самцов в тестах отдергивания хвоста (56°C) и горячая пластинка (58°C)	26.01.98	264-424 (12/11/11)
4. Введение ранее хронически морфинизированным родителям-самцам налоксона 2 мг/кг	27.01.98	(12/*/*)
5. Рождение крысят F_1 первого спаривания 12.02.98 ←	12.02.98-16.02.98	- (49/54/79)
6. Спаривание No 2 родителей-самцов с новыми интактными самками 1:1	10.03.98-18.03.98	345-500 (12:12/11:11/ 11:11)
7. Рождение крысят F_1 второго спаривания 04.04.98 ←	01.04.98-08.04.98	- (40/35/43)
8. Определение фоновых порогов болевой чувствительности у самцов F1 1-го спаривания в в тестах отдергивания хвоста (56°C) и горячая пластинка (58°C)	04.05.98 02.05.98	260-460 (22/20/36) (6/6/6)
9. Определение фоновых порогов болевой чувствительности у самок F1 1-го спаривания в в тестах отдергивания хвоста (56°C) и горячая пластинка (58°C)	19.05.98	220-315 (17/18/29)
10. Тестирование самцов F_1 1-го спаривания в тестах отдергивания хвоста (56°C) и горячая пластинка (58°C), введение морфина 10 мг/кг	27.05.98, 31.05.98	360-555 (16/13/29)
11. Определение фоновых порогов болевой чувствительности у самцов F1 2-го спаривания в в тестах отдергивания хвоста (56°C) и горячая пластинка (58°C)	05.06.98	245-380 (11/15/17)
12. Определение фоновых порогов болевой чувствительности у самок F1 2-го спаривания в в тестах отдергивания хвоста	05.06.98	145-285 (15/10/11)

(56°C) и горячая пластинка (58°C)		
13. Тестирование самцов F_1 2-го спаривания в тестах отдергивания хвоста (56°C) и горячая пластинка (58°C), введение морфина 10 мг/кг	06.06.98	245-380 (11/15/17)
14. Тестирование самок F_1 1-го спаривания в тестах отдергивания хвоста (56°C) и горячая пластинка (58°C), введение морфина 10 мг/кг	10.06.98	224-360 (17/18/29)
15. Тестирование самок F_1 2-го спаривания в тестах отдергивания хвоста (56°C) и горячая пластинка (58°C), введение морфина 10 мг/кг	13.06.98	205-300 (12/10/10)
16. Морфинизация самцов F_1 2-го спаривания 5.5 сут. по протоколу (утро-вечер, мг/кг): 10-10, 20-20, 30-30, 40-40, 50-50, 60-*	10.06.98-15.06.98	255-398 (11/15/17)
17. Через 6 часов введение самцам F_1 2-го спаривания налоксона 2 мг/кг	15.06.98	(10/14/15)
18. Тестирование двигательной активности самцов F_1 2-го спаривания при введении морфина 60 мг/кг	17.06.98-22.06.98	(10/13/15)
19. Морфинизация самцов F_1 1-го спаривания 5.5 сут. по протоколу (утро-вечер, мг/кг): 10-10, 20-20, 30-30, 40-40, 50-50, 60-*	10.07.98-15.07.98	406-634 (15/13/27)
20. Через 6 часов введение самцам F_1 1-го спаривания налоксона 2 мг/кг	15.07.98	(14/13/24)
21. Тестирование двигательной активности самцов F_1 1-го спаривания при введении морфина 60 мг/кг	17.07.98-22.07.98	(13/12/24)

F_1-1♂	04.04.98	06.04.98	07.04.98	11.04.98	13.04.98
	05.04.98	07.04.98	10.04.98	12.04.98	14.04.98
F_1-1♀	23.04.98				
	24.04.98				

↑ training-2

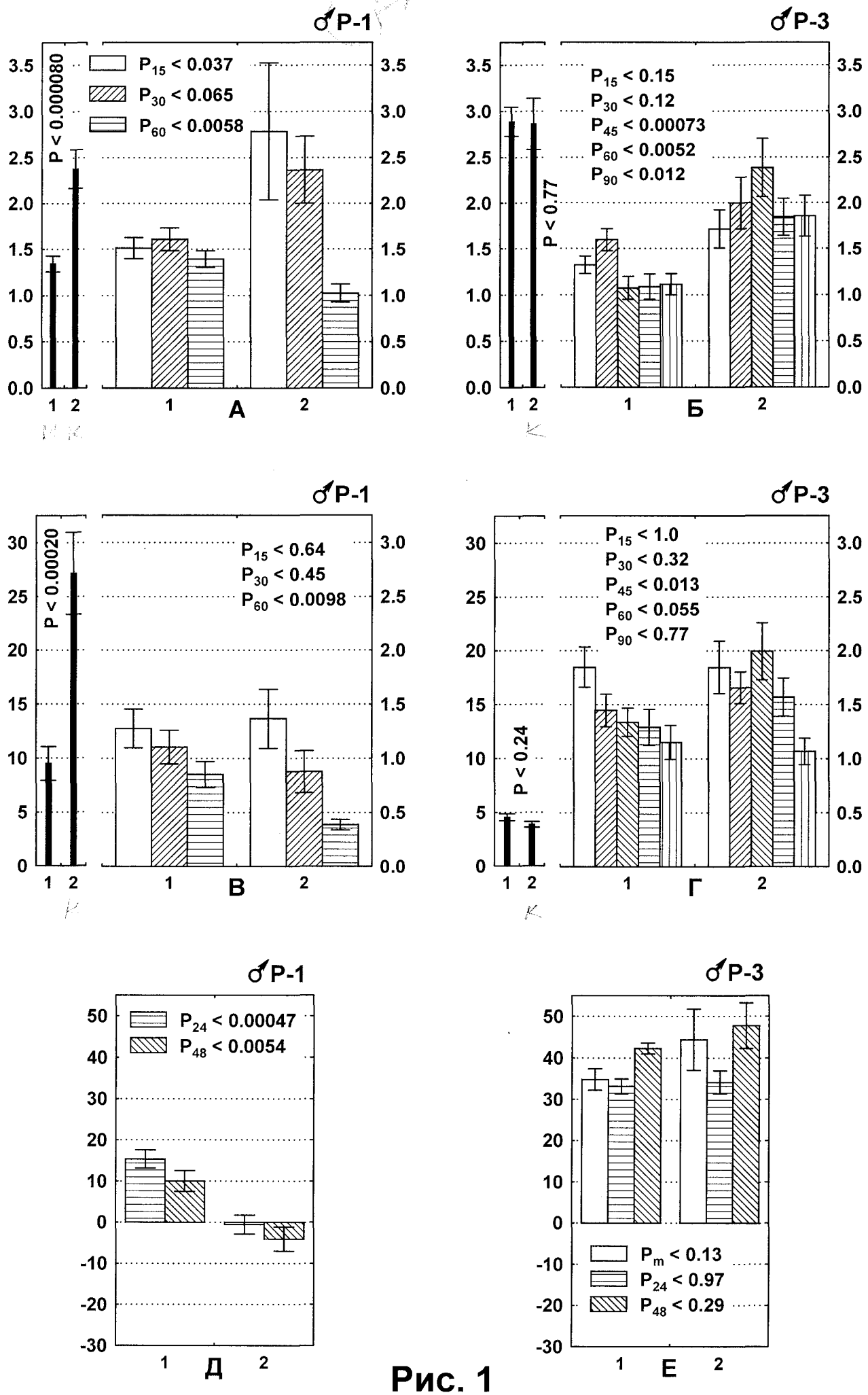

♂P-1
P < 0.000080
P15 < 0.037
P30 < 0.065
P60 < 0.0058
А
♂P-3
P15 < 0.15
P30 < 0.12
P45 < 0.00073
P60 < 0.0052
P90 < 0.012
P < 0.77
Б
♂P-1
P < 0.00020
P15 < 0.64
P30 < 0.45
P60 < 0.0098
В
♂P-3
P15 < 1.0
P30 < 0.32
P45 < 0.013
P60 < 0.055
P90 < 0.77
P < 0.24
Г
♂P-1
P24 < 0.00047
P48 < 0.0054
Д
♂P-3
Pm < 0.13
P24 < 0.97
P48 < 0.29
Е

Рис. 1

Рис.1. Фоновые пороги болевой чувствительности (черные столбики на А-Г) и реакция на морфин (цветные столбики на А-Г) у родителей-самцов в тестах отдергивания хвоста (А,Б) и горячая пластинка (В,Г); потеря веса в период морфинизации (белые столбики на Е) и после введения налоксона (штрихованные столбики на Д,Е).

Группа 1 - хронически морфинизированные животные, группа 2 - контроль. На А,В,Д приведены данные, полученные через 10-14 часов после окончания хронической морфинизации (последнего введения морфина) ; на Б,Г,Е - данные, полученные через 8 месяцев после окончания хронической морфинизации. На А-Г по левой оси ординат отложен в секундах фоновый латентный период выдергивания хвоста из подогретой (56^0С) воды (А,Б) и аналогичный период первого облизывания лап на горячей пластине (56^0С на В и 58^0С на Г). На А-Г по правой оси ординат отложено отношение латентного периода реакции после введения 10 мг/кг морфина к соответствующему фоновому значению; нижний индекс у "Р" на А-Г означает время в минутах, прошедшее между введением морфина и соответствующим измерением, достоверности относятся к различиям между синхронными измерениями, т.е. между столбиками одной окраски.

На Д приведены данные, полученные при введении налоксона 5 мг/кг через 6 часов после окончания хронической морфинизации; на Е - данные, полученные через 8 месяцев после окончания хронической морфинизации, при повторной морфинизации и введении налоксона 2 мг/кг. На Д,Е по оси ординат отложена потеря веса животным в граммах, за нуль принят вес крысы непосредственно перед введением налоксона, достоверности относятся к различиям между синхронным измерениям, т.е. между столбиками одной окраски, нижний индекс у "Р" на Д,Е означает время в часах, прошедшее между введением налоксона и соответствующим взвешиванием; нижний индекс "m" означает, что данная достоверность относится ко всему периоду морфинизации (морфинизация проводилась в течение 5.5 суток по протоколу (утро-вечер, мг/кг): 10-10, 20-20, 30-30, 40-40, 50-50, 60-*; через 6 часов после последней дозы морфина следовало введение налоксона 2 мг/кг).

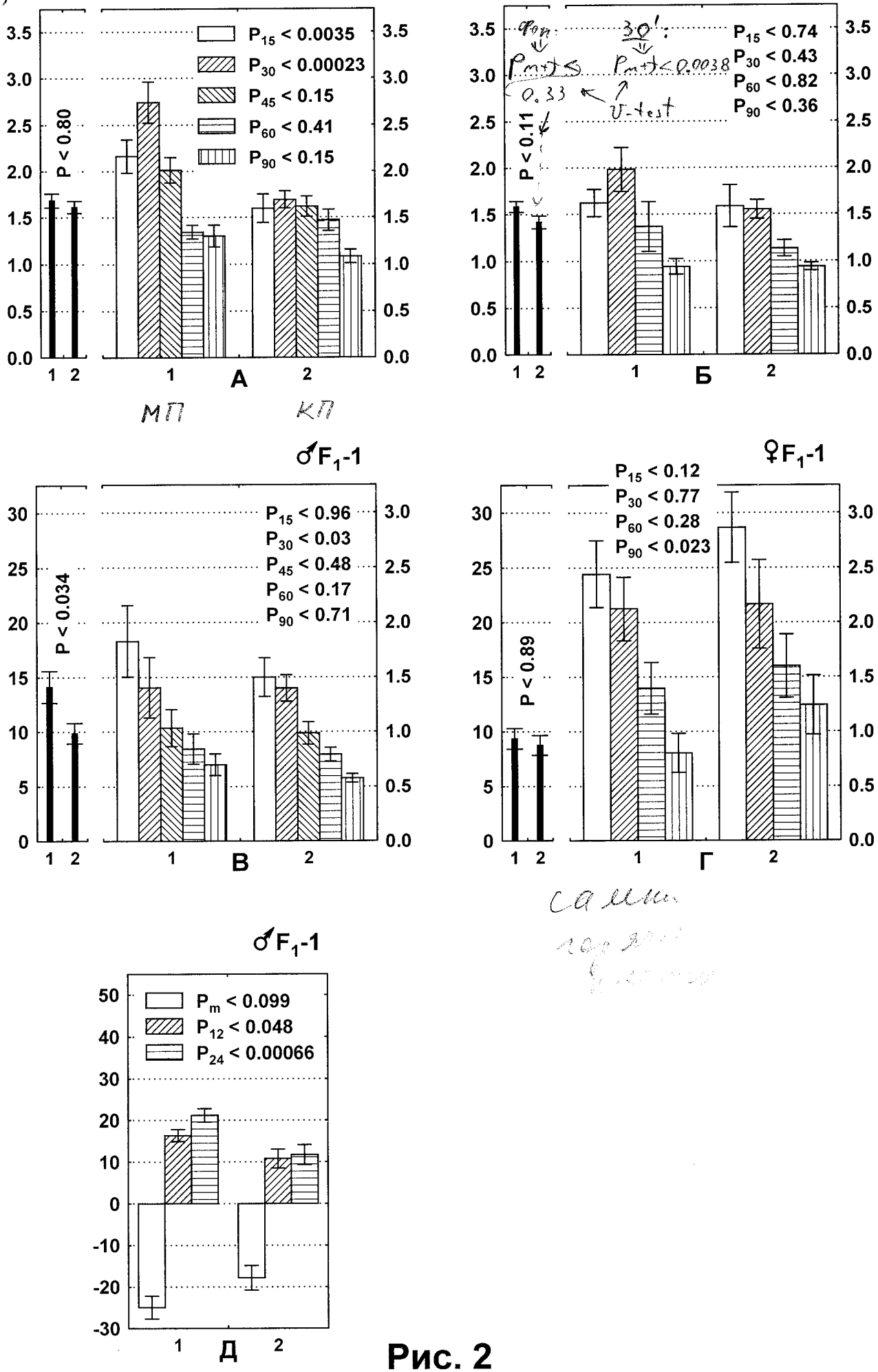

♂F1-1
P15 < 0.0035
P30 < 0.00023
P45 < 0.15
P60 < 0.41
P90 < 0.15
P < 0.80
А
МП
КП
♀F1-1
P15 < 0.74
P30 < 0.43
P60 < 0.82
P90 < 0.36
P < 0.11
Б
♂F1-1
P15 < 0.96
P30 < 0.03
P45 < 0.48
P60 < 0.17
P90 < 0.71
P < 0.034
В
♀F1-1
P15 < 0.12
P30 < 0.77
P60 < 0.28
P90 < 0.023
P < 0.89
Г
♂F1-1
Pm < 0.099
P12 < 0.048
P24 < 0.00066
Д

Рис. 2

Рис.2 Фоновые пороги болевой чувствительности (черные столбики на А-Г) и реакция на морфин (цветные столбики на А-Г) у самцов (А,В) и самок (Б,Г) F_1, полученных от 1-го спаривания, в тестах отдергивания хвоста (А,Б) и горячая пластинка (В,Г); потеря веса самцами в течение морфинизации (белые столбики на Д) и после введения налоксона (штрихованные столбики на Д).

Группа 1 - потомки морфинизированных самцов, группа 2 - потомки контрольных животных. На А-Г по левой оси ординат - латентный период реакции до введения морфина в секундах при температуре воды и горячей пластинки 56^0С и 58^0С соответственно (черные столбики). На А-Г по правой оси ординат - отношение латентного периода реакции после введения 10 мг/кг морфина к соответствующему фоновому значению (цветные столбики). На Д по оси ординат - потеря веса в граммах в течение 5.5-дневной морфинизации (белые столбики) и после введения налоксона 2 мг/кг (штрихованные столбики). Остальные обозначения идентичны обозначениям рис.1.

никаких цветных столбиков

абсолютно недопустимо

Рис. 2. Чувствительность к анальгетическому действию морфина и ~~выработку~~ формирование физической зависимости у потомков [illegible]

А —

Б —

В —

Г —

Д

Группа 1 —

Группа 2 —

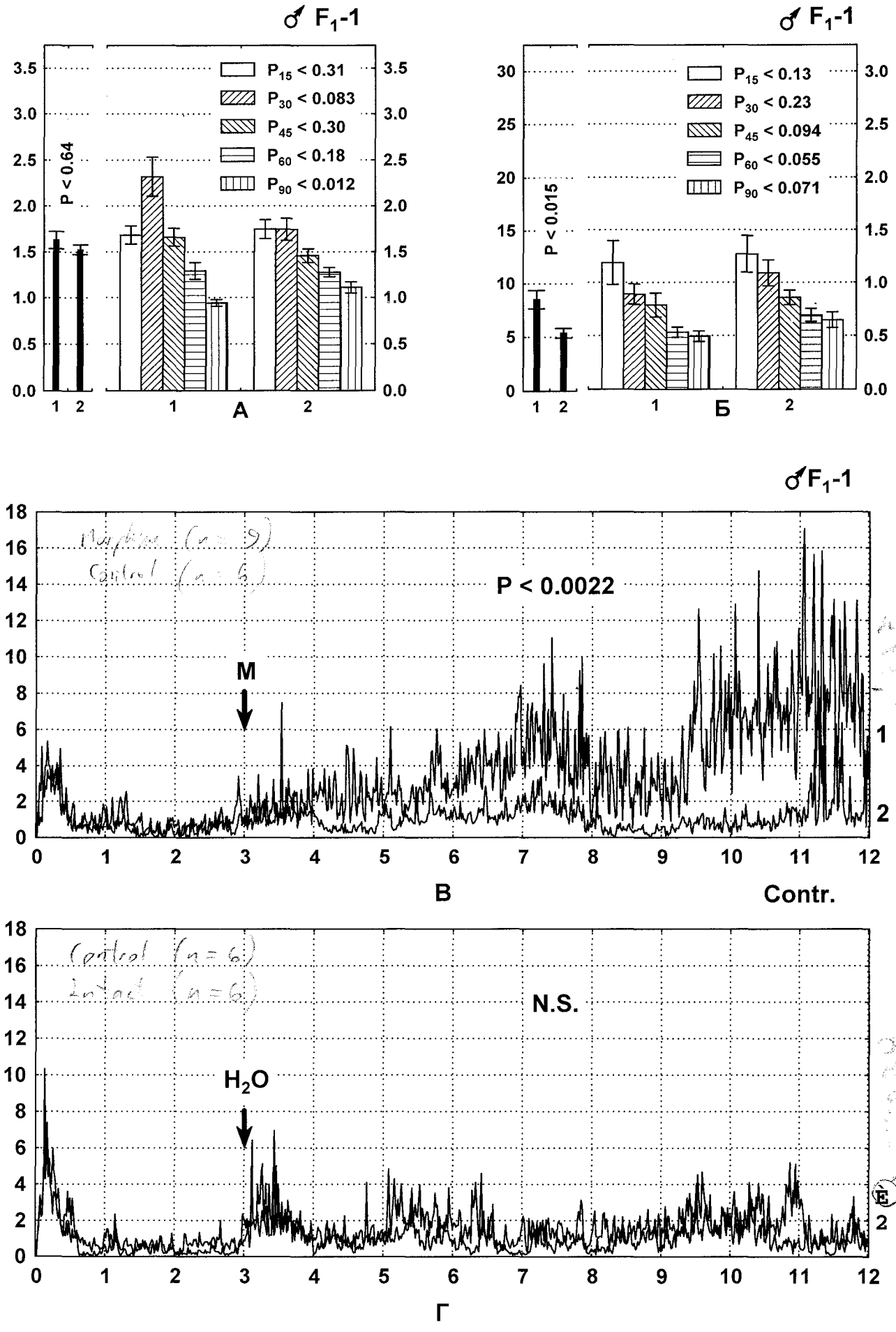

♂ F1-1
P15 < 0.31
P30 < 0.083
P45 < 0.30
P60 < 0.18
P90 < 0.012
P < 0.64
А
♂ F1-1
P15 < 0.13
P30 < 0.23
P45 < 0.094
P60 < 0.055
P90 < 0.071
P < 0.015
Б
♂F1-1
P < 0.0022
M
В
Contr.
N.S.
H2O
Г

Рис. 3

Рис.3. Второе тестирование (через 24 часа после 1-го) самцов поколения F1, полученного от 1-го спаривания. Фоновые пороги болевой чувствительности (черные столбики на А-Б) и реакция на морфин (цветные столбики на А-Б) в тестах отдергивания хвоста (А) и горячая пластинка (Б); двигательная активность (В) в клетке для одиночного содержания после предварительной 5.5-дневной морфинизации, введения 2 мг/кг налоксона и, через 48 часов, 60 мг/кг морфина, контроль (Г) с введением воды (вместо 60 мг/кг морфина) контрольной группе 2 и полностью интактным животным И.

Группа 1 - потомки морфинизированных самцов, группа 2 - потомки контрольных животных. На А-Б по левой оси ординат - латентный период реакции до введения 10 мг/кг морфина в секундах при температуре воды и горячей пластинки 56^0С и 58^0С соответственно (черные столбики). На А-Б по правой оси ординат - отношение латентного периода реакции после введения 10 мг/кг морфина к соответствующему фоновому значению (цветные столбики). На В отмечен момент введения 60 мг/кг морфина, которому предшествовала морфинизация и введение налоксона по протоколу, приведенному в подписи к рис.1; этот момент следует за введением налоксона через 48 часов. По оси ординат отложена двигательная активность в условных единицах, по оси абсцисс - время в часах. На Г: группа 2 - потомки контрольных животных, получающие воду после предварительной морфинизации и введения налоксона по протоколу, приведенному в подписи к рис.1, группа И - абсолютно интактные животные, получающие воду.

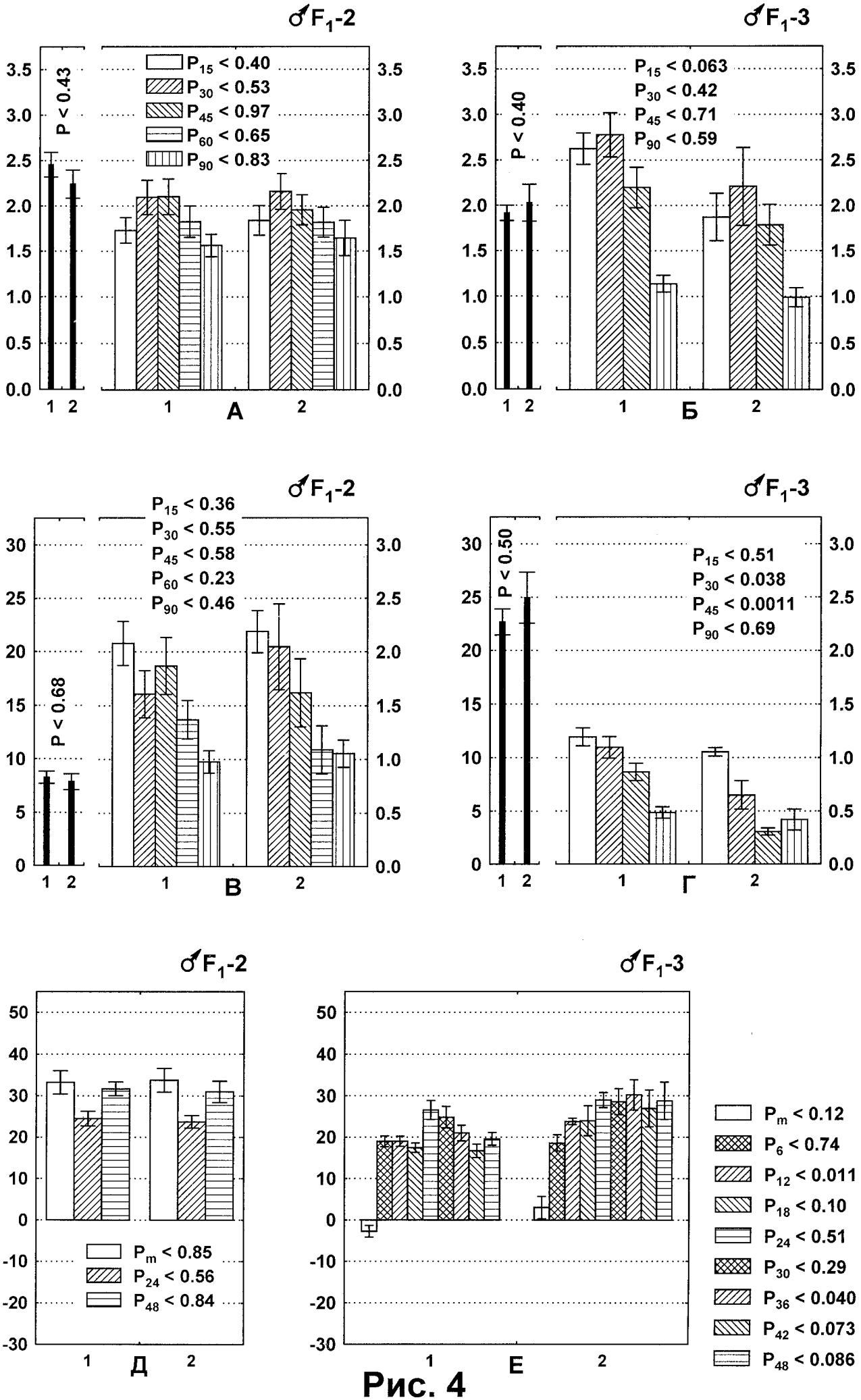

♂F1-2
P < 0.43
P15 < 0.40
P30 < 0.53
P45 < 0.97
P60 < 0.65
P90 < 0.83
А
♂F1-3
P < 0.40
P15 < 0.063
P30 < 0.42
P45 < 0.71
P90 < 0.59
Б
♂F1-2
P < 0.68
P15 < 0.36
P30 < 0.55
P45 < 0.58
P60 < 0.23
P90 < 0.46
В
♂F1-3
P < 0.50
P15 < 0.51
P30 < 0.038
P45 < 0.0011
P90 < 0.69
Г
♂F1-2
Pm < 0.85
P24 < 0.56
P48 < 0.84
Д
♂F1-3
Pm < 0.12
P6 < 0.74
P12 < 0.011
P18 < 0.10
P24 < 0.51
P30 < 0.29
P36 < 0.040
P42 < 0.073
P48 < 0.086
Е

Рис. 4

Рис.4. Фоновые пороги болевой чувствительности (черные столбики на А-Г) и реакция на морфин (цветные столбики на А-Г) у самцов F_1 2-го (А,В) и 3-го (Б,Г) спариваний в тестах отдергивания хвоста (А,Б) и горячая пластинка (В,Г); потеря веса самцами F_1 2-го спаривания (Д) и 3-го спариваний в период морфинизации (белые столбики на Д,Е) и после введения налоксона (штрихованные столбики на Д,Е).

Группа 1 - потомки морфинизированных самцов, группа 2 - потомки контрольных животных. На А-Г по левой оси ординат отложен латентный период реакции до введения морфина в секундах (черные столбики); температура воды и горячей пластинки 56^0С и 58^0С соответственно. На А-Г по правой оси ординат отложено отношение латентного периода реакции после введения 10 мг/кг морфина к соответствующему фоновому значению (цветные столбики). На Д,Е по оси ординат отложена потеря веса в граммах в течение морфинизации (белые столбики) и после введения налоксона 2 мг/кг (штрихованные столбики). Остальные обозначения идентичны обозначениям рис.1.

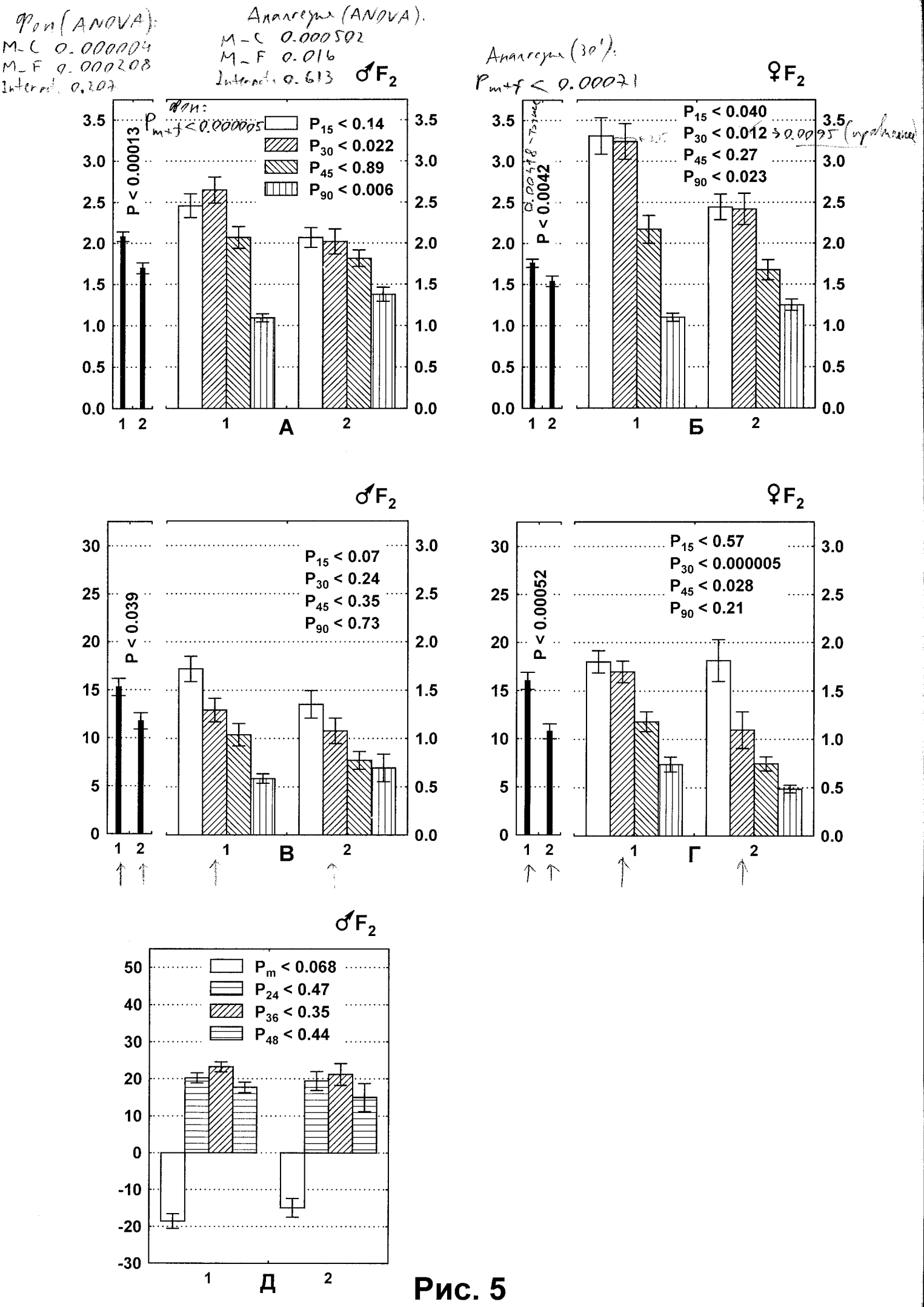

♂F2
P < 0.00013
P15 < 0.14
P30 < 0.022
P45 < 0.89
P90 < 0.006
А
♀F2
P < 0.0042
P15 < 0.040
P30 < 0.012
P45 < 0.27
P90 < 0.023
Б
♂F2
P < 0.039
P15 < 0.07
P30 < 0.24
P45 < 0.35
P90 < 0.73
В
♀F2
P < 0.00052
P15 < 0.57
P30 < 0.000005
P45 < 0.028
P90 < 0.21
Г
♂F2
Pm < 0.068
P24 < 0.47
P36 < 0.35
P48 < 0.44
Д

Рис. 5

Рис.5. Фоновые пороги болевой чувствительности (черные столбики на А-Г) и реакция на морфин (цветные столбики на А-Г) у самцов (А,В) и самок (Б,Г) поколения F_2 в тестах отдергивания хвоста (А,Б) и горячая пластинка (В,Г); потеря веса самцами в период морфинизации (белые столбики на Д) и после введения налоксона (штрихованные столбики на Д). Группа 1 - внуки или внучки морфинизированных самцов, группа 2 - внуки или внучки контрольных животных. На А-Г по левой оси ординат отложен латентный период реакции до введения морфина в секундах (черные столбики); температура воды и горячей пластинки 56^0С и 58^0С соответственно. На А-Г по правой оси ординат отложено отношение латентного периода реакции после введения 10 мг/кг морфина к соответствующему фоновому значению. На Д по оси ординат отложена потеря веса в граммах в период морфинизации (белые столбики) и после введения налоксона 2 мг/кг (штрихованные столбики). Остальные обозначения идентичны рис.1.

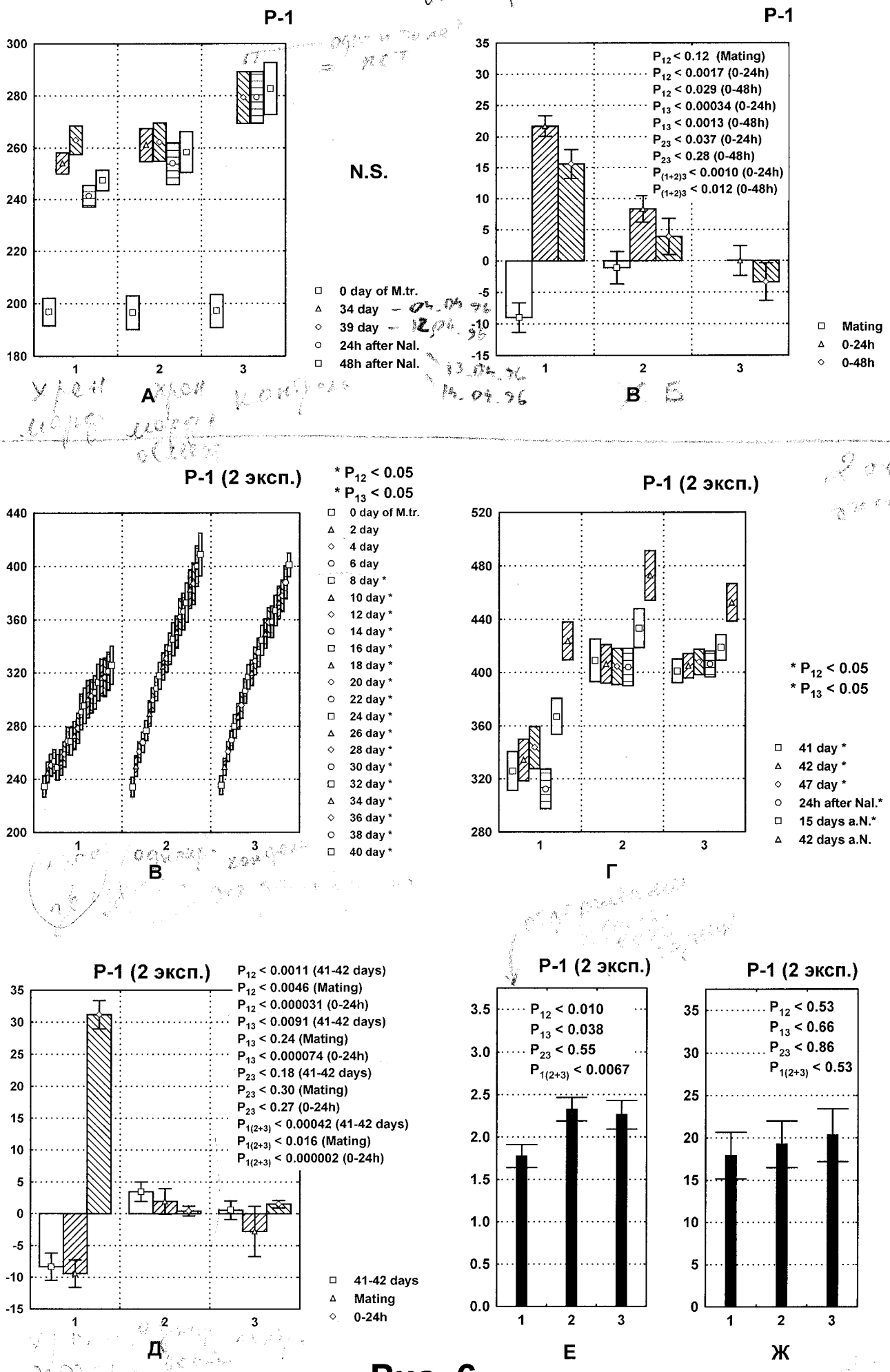

P-1
N.S.
0 day of M.tr.
34 day
39 day
24h after Nal.
48h after Nal.
А
P-1
P12 < 0.12 (Mating)
P12 < 0.0017 (0-24h)
P12 < 0.029 (0-48h)
P13 < 0.00034 (0-24h)
P13 < 0.0013 (0-48h)
P23 < 0.037 (0-24h)
P23 < 0.28 (0-48h)
P(1+2)3 < 0.0010 (0-24h)
P(1+2)3 < 0.012 (0-48h)
Mating
0-24h
0-48h
В
P-1 (2 эксп.)
* P12 < 0.05
* P13 < 0.05
0 day of M.tr.
2 day
4 day
6 day
8 day *
10 day *
12 day *
14 day *
16 day *
18 day *
20 day *
22 day *
24 day *
26 day *
28 day *
30 day *
32 day *
34 day *
36 day *
38 day *
40 day *
В
P-1 (2 эксп.)
* P12 < 0.05
* P13 < 0.05
41 day *
42 day *
47 day *
24h after Nal.*
15 days a.N.*
42 days a.N.
Г
P-1 (2 эксп.)
P12 < 0.0011 (41-42 days)
P12 < 0.0046 (Mating)
P12 < 0.000031 (0-24h)
P13 < 0.0091 (41-42 days)
P13 < 0.24 (Mating)
P13 < 0.000074 (0-24h)
P23 < 0.18 (41-42 days)
P23 < 0.30 (Mating)
P23 < 0.27 (0-24h)
P1(2+3) < 0.00042 (41-42 days)
P1(2+3) < 0.016 (Mating)
P1(2+3) < 0.000002 (0-24h)
41-42 days
Mating
0-24h
Д
P-1 (2 эксп.)
P12 < 0.010
P13 < 0.038
P23 < 0.55
P1(2+3) < 0.0067
Е
P-1 (2 эксп.)
P12 < 0.53
P13 < 0.66
P23 < 0.86
P1(2+3) < 0.53
Ж

Рис. 6

Рис.6. Родители-самцы, принимавшие участие в 1-м эксперименте (А,Б) и втором (В-Ж). Вес в течение морфинизации, спаривания и после введения налоксона (А,В,Г), потеря веса (А,Б, Д) и фоновые пороги болевой чувствительности в тесте отдергивания хвоста (Е) и горячая пластинка (Ж).

На (А-Б) группа 1 - хронически морфинизированные животные, группа 2 - животные, имевшие суточную отмену введения морфина в период спаривания, группа 3 - контроль.

На (В-Ж) группа 1 - хронически морфинизированные животные, группа 2 - животные, получившие морфин в дозе 25 мг/кг за 24 часа перед 1-м спариванием, группа 3 - контроль.

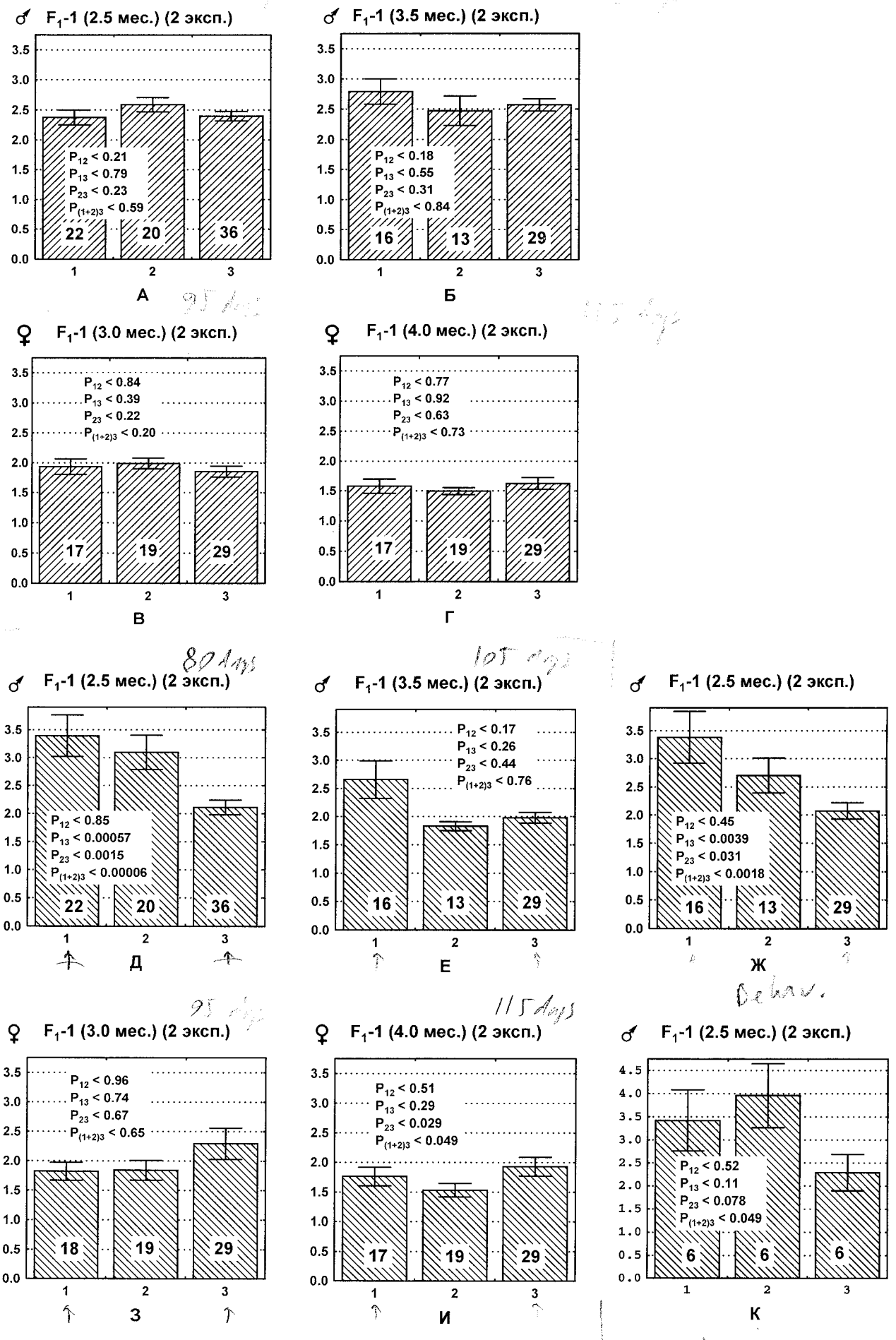
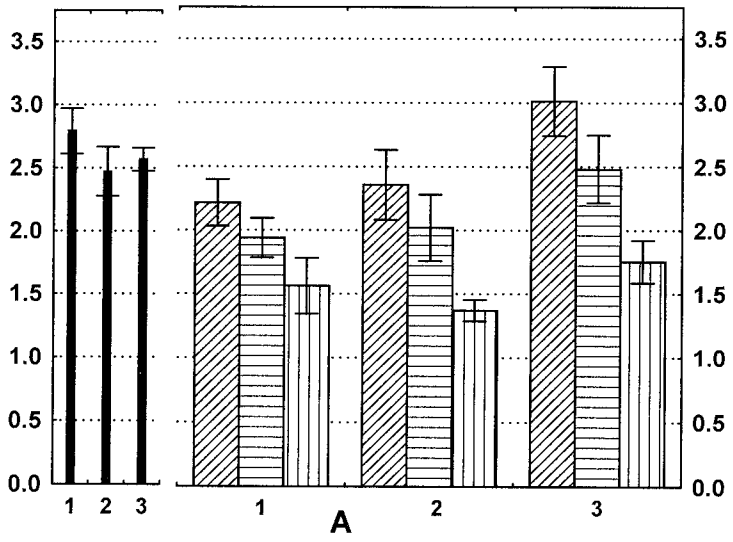

♂ F1-1 (2.5 мес.) (2 эксп.)
P12 < 0.21
P13 < 0.79
P23 < 0.23
P(1+2)3 < 0.59
22
20
36
А
♂ F1-1 (3.5 мес.) (2 эксп.)
P12 < 0.18
P13 < 0.55
P23 < 0.31
P(1+2)3 < 0.84
16
13
29
Б
♀ F1-1 (3.0 мес.) (2 эксп.)
P12 < 0.84
P13 < 0.39
P23 < 0.22
P(1+2)3 < 0.20
17
19
29
В
♀ F1-1 (4.0 мес.) (2 эксп.)
P12 < 0.77
P13 < 0.92
P23 < 0.63
P(1+2)3 < 0.73
17
19
29
Г
♂ F1-1 (2.5 мес.) (2 эксп.)
P12 < 0.85
P13 < 0.00057
P23 < 0.0015
P(1+2)3 < 0.00006
22
20
36
Д
♂ F1-1 (3.5 мес.) (2 эксп.)
P12 < 0.17
P13 < 0.26
P23 < 0.44
P(1+2)3 < 0.76
16
13
29
Е
♂ F1-1 (2.5 мес.) (2 эксп.)
P12 < 0.45
P13 < 0.0039
P23 < 0.031
P(1+2)3 < 0.0018
16
13
29
Ж
♀ F1-1 (3.0 мес.) (2 эксп.)
P12 < 0.96
P13 < 0.74
P23 < 0.67
P(1+2)3 < 0.65
18
19
29
З
♀ F1-1 (4.0 мес.) (2 эксп.)
P12 < 0.51
P13 < 0.29
P23 < 0.029
P(1+2)3 < 0.049
17
19
29
И
♂ F1-1 (2.5 мес.) (2 эксп.)
P12 < 0.52
P13 < 0.11
P23 < 0.078
P(1+2)3 < 0.049
6
6
6
К

Рис. 7

Рис.7. Фоновые пороги болевой чувствительности потомков-самцов (А-Б, Д-Ж, К) и потомков-самок (В-Г, З-И) поколения F1 1-го спаривания в тестах отдергивания хвоста (А-Г) и горячая пластинка (Д-К) в молодом (А,В,Д,Ж,З,К) и зрелом (Б,Г,Е,И) возрасте.

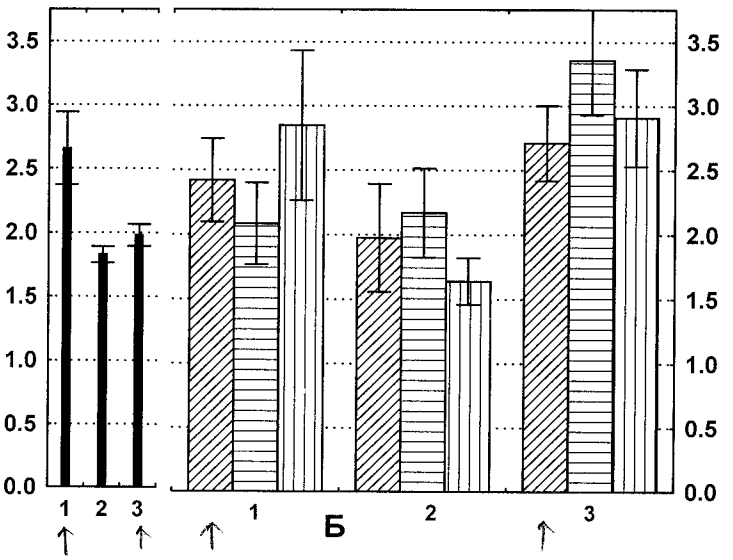
По вертикальной оси отложено время в секундах. Процедура теста "отдергивание хвоста" описана в "Методах". Показателем болевой чувствительности в тесте горячая пластинка служило время от момента посадки животного на горячую пластинку до момента выпрыгивания из камеры (использованные животные всех групп очень неохотно облизывали лапы и поэтому время до первого облизывания лапы не могло быть использовано в качестве показателя болевой чувствительности, что было проверено на всех животных-самцах поколения F_1-1 за две-три недели до приведенного тестирования; причем данная "проверка", которую можно назвать и "предобучением", была применена ко всем потомкам обоего пола в эксперименте №2).

Между тестирование в возрасте 2.5 мес. и тестированием в возрасте 3.5 мес. часть животных (в сумме 20 шт.) была декапитирована для исследования биохимических показателей мозга. Поэтому, чтобы показать, что различия между результатами не были обусловлены уничтожением части животных, на (Ж) приведены данные по тестированию в возрасте 2.5 мес. только тех животных, которые прошли тестирование в возрасте 3.5 мес., а на (К) - только тех животных, которые были впоследствии декапитированы.



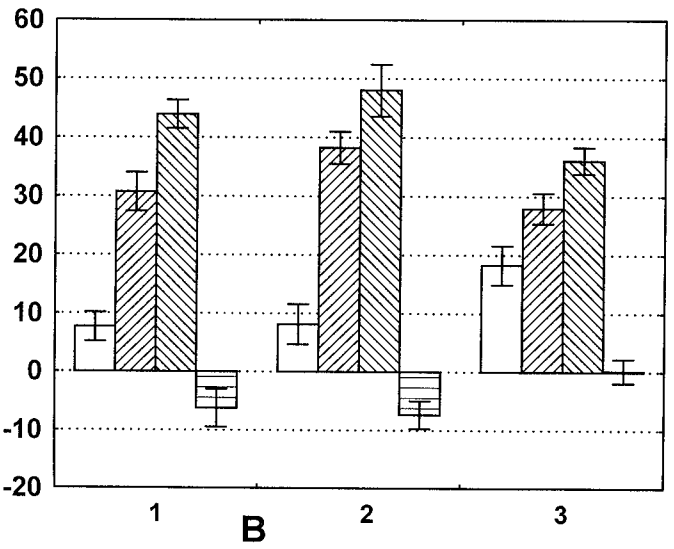
♂ F_1-1 (2-й эксп.)

T,min	P_{12}	P_{13}	P_{23}	$P_{(1+2)3}$
Фон	0.18	0.55	0.30	0.84
30	0.79	0.083	0.062	0.027
60	0.72	0.52	0.36	0.34
90	0.89	0.46	0.39	0.33



♂ F_1-1 (2-й эксп.)

T,min	P_{12}	P_{13}	P_{23}	$P_{(1+2)3}$
Фон	0.17	0.25	0.44	0.76
30	0.25	0.56	0.021	0.091
60	0.93	0.083	0.10	0.039
90	0.66	0.47	0.11	0.16



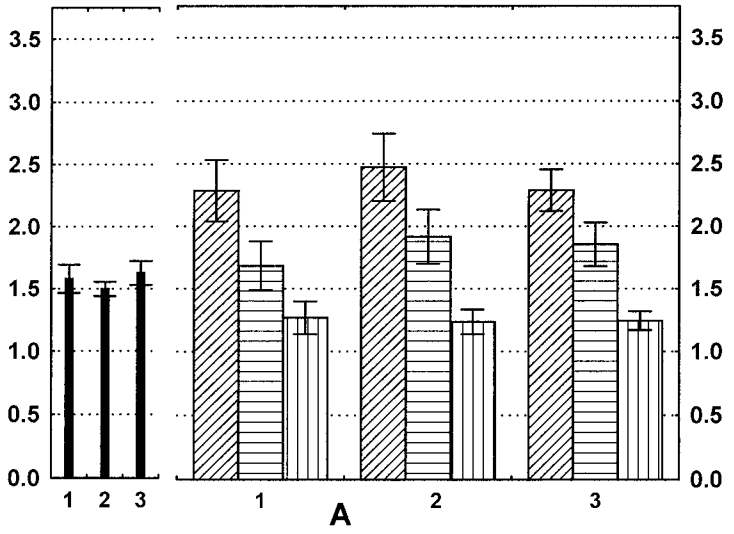
♂ F_1-1 (2-й эксп.)

T,h	P_{12}	P_{13}	P_{23}	$P_{(1+2)3}$
M.	0.95	0.022	0.086	0.014
12	0.15	0.56	0.024	0.088
24	0.36	0.012	0.029	0.0040
42--162	0.82	0.17	0.045	0.040

Рис. 8

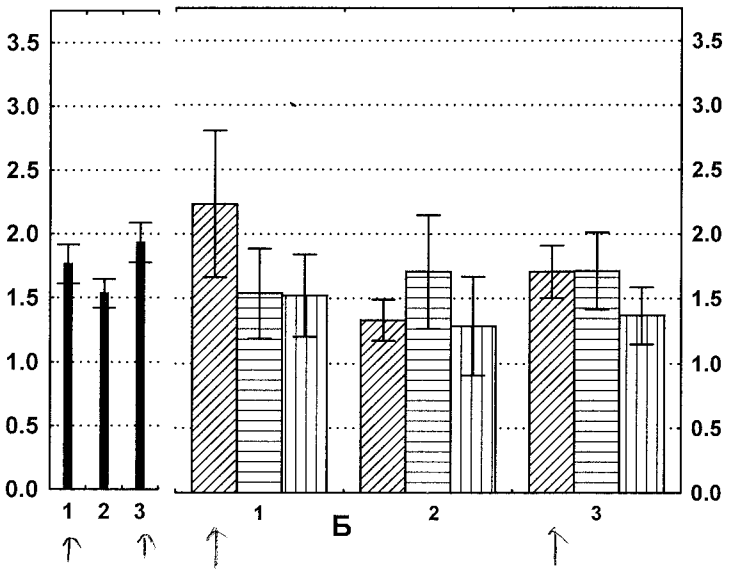
Рис.8. Фоновые пороги болевой чувствительности (черные столбики на А-Б) и реакция на морфин (цветные столбики на А-Б) у самцов F_1, полученных от 1-го спаривания, в тестах отдергивания хвоста (А) и горячая пластинка (Б); потеря веса самцами в течение морфинизации (белые столбики на В) и после введения налоксона (штрихованные столбики на В); последний штрихованный столбик на В означает потерю веса животными за период начинающийся с момента "42 часа после введения налоксона" и продолжающегося в течение 5 суток, причем через 6 часов после начала этого периода всем животным был введен морфин в дозе 60 мг/кг и животные в течение всего этого периода содержались в индивидуальных клетках для регистрации их двигательной активности.

Группа 1 - потомки морфинизированных самцов, группа 2 - потомки самцов, получивших морфин в дозе 25 мг/кг за 24 часа до спаривания с интактными самками, группа 3 - потомки контрольных животных. На А-Б по левой оси ординат - латентный период реакции до введения морфина в секундах при температуре воды и горячей пластинки 56^0С и 58^0С соответственно (черные столбики). На А-Б по правой оси ординат - отношение латентного периода реакции после введения 10 мг/кг морфина к соответствующему фоновому значению (цветные столбики). На В по оси ординат - потеря веса в граммах в течение морфинизации (белые столбики) и после введения налоксона 2 мг/кг (штрихованные столбики). Остальные обозначения идентичны обозначениям рис.1.



♀ F_1-1 (2-й эксп.)

T,min	P_{12}	P_{13}	P_{23}	$P_{(1+2)3}$
Фон	0.77	0.92	0.63	0.73
30	0.64	0.84	0.74	0.93
60	0.42	0.59	0.82	0.85
90	0.84	0.88	0.49	0.60



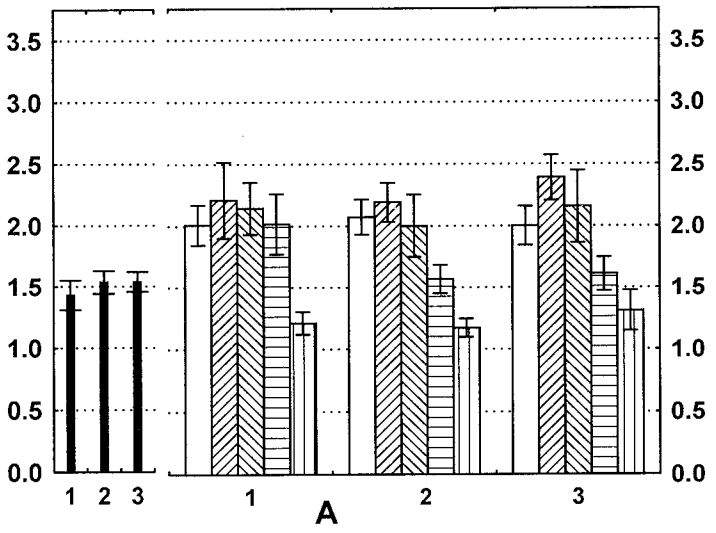
♀ F_1-1 (2-й эксп.)

T,min	P_{12}	P_{13}	P_{23}	$P_{(1+2)3}$
Фон	0.51	0.29	0.029	0.049
30	0.27	0.64	0.39	0.79
60	0.41	0.41	0.92	0.68
90	0.69	0.93	0.48	0.69

Рис. 9

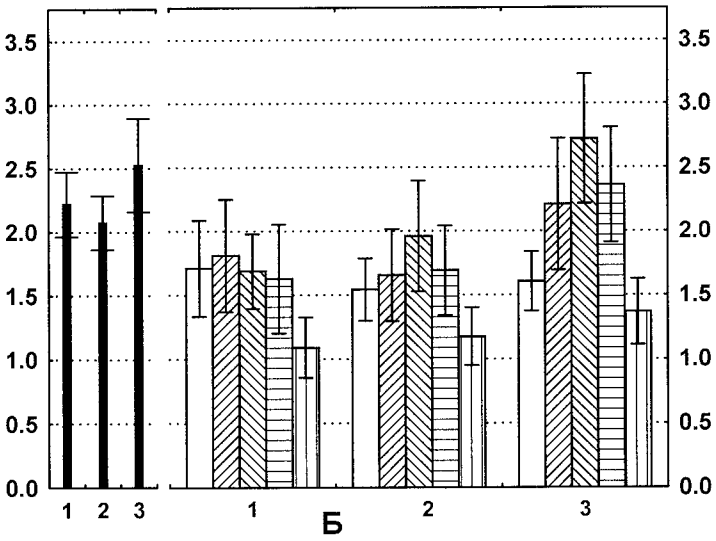
Рис.9. Самки F_1-1. Фоновые пороги болевой чувствительности (черные столбики на А-Б) и реакция на морфин (цветные столбики на А-Б) у самок F_1, полученных от 1-го спаривания, в тестах отдергивания хвоста (А) и горячая пластинка (Б).

Группа 1 - потомки морфинизированных самцов, группа 2 - потомки самцов, получивших морфин в дозе 25 мг/кг за 24 часа до спаривания с интактными самками, группа 3 - потомки контрольных животных. На А-Б по левой оси ординат - латентный период реакции до введения морфина в секундах при температуре воды и горячей пластинки 56^0С и 58^0С соответственно (черные столбики). На А-Б по правой оси ординат - отношение латентного периода реакции после введения 10 мг/кг морфина к соответствующему фоновому значению (цветные столбики).



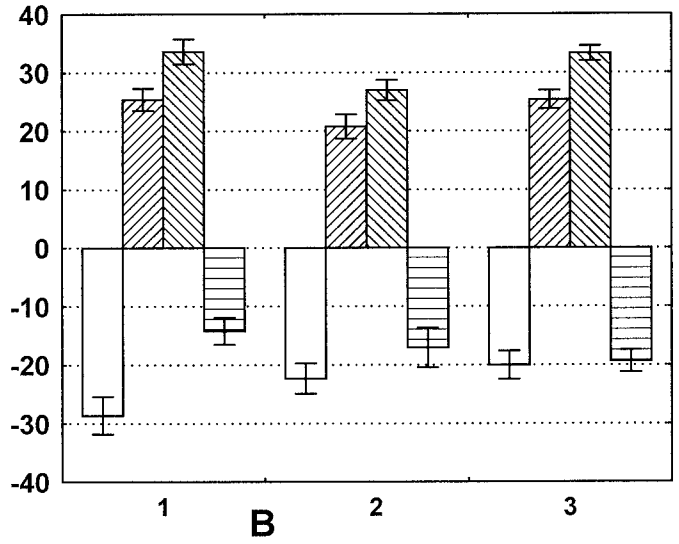
♂ F_1-2 (2-й эксп.)

T,min	P_{12}	P_{13}	P_{23}	$P_{(1+2)3}$
Фон	0.29	0.18	0.82	0.39
15	0.81	0.83	0.82	0.79
30	0.85	0.43	0.31	0.28
45	0.45	0.28	0.71	0.74
60	0.11	0.085	0.86	0.30
90	0.69	0.74	0.98	0.85



♂ F_1-2 (2-й эксп.)

T,min	P_{12}	P_{13}	P_{23}	$P_{(1+2)3}$
Фон	0.67	0.85	0.74	0.75
15	0.85	0.90	0.58	0.76
30	0.93	0.86	0.50	0.60
45	0.97	0.33	0.43	0.30
60	0.58	0.43	0.46	0.37
90	0.77	0.72	0.95	0.82



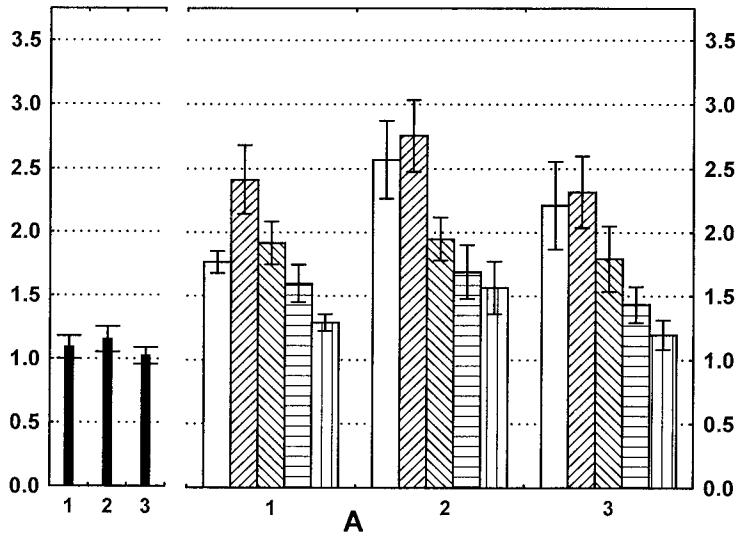
♂ F_1-2 (2-й эксп.)

T,h	P_{12}	P_{13}	P_{23}	$P_{(1+2)3}$
M.	0.15	0.048	0.54	0.14
12	0.17	0.75	0.082	0.33
24	0.043	0.82	0.0076	0.064
42--162	0.13	0.084	0.96	0.33

Рис. 10

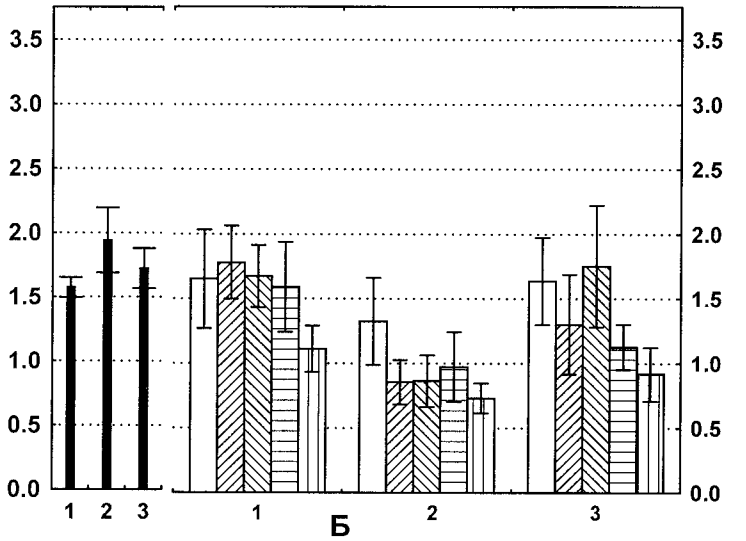
Рис.10. Фоновые пороги болевой чувствительности (черные столбики на А-Б) и реакция на морфин (цветные столбики на А-Б) у самцов F_1 2-го (А,Б) спариваний в тестах отдергивания хвоста (А) и горячая пластинка (Б); потеря веса самцами F_1 2-го спаривания (В) в период морфинизации (белые столбики на В) и после введения налоксона (штрихованные столбики на В); последний штрихованный столбик на В означает потерю веса животными за период начинающийся с момента "42 часа после введения налоксона" и продолжающегося в течение 5 суток, причем через 6 часов после начала этого периода всем животным был введен морфин в дозе 60 мг/кг и животные в течение всего этого периода содержались в индивидуальных клетках для регистрации их двигательной активности.

Группа 1 - потомки морфинизированных самцов, группа 2 - потомки самцов, получивших морфин в дозе 25 мг/кг за 24 часа до спаривания с интактными самками, группа 3 - потомки контрольных животных. На А-Б по левой оси ординат - латентный период реакции до введения морфина в секундах при температуре воды и горячей пластинки 56^0С и 58^0С соответственно (черные столбики). На А-Б по правой оси ординат - отношение латентного периода реакции после введения 10 мг/кг морфина к соответствующему фоновому значению (цветные столбики). На В по оси ординат - потеря веса в граммах в течение морфинизации (белые столбики) и после введения налоксона 2 мг/кг (штрихованные столбики). Остальные обозначения идентичны обозначениям рис.1.



♀ F_1-2 (2-й эксп.)

	T,min	P_{12}	P_{13}	P_{23}	$P_{(1+2)3}$
	Фон	0.62	0.81	0.36	0.52
	15	0.034	0.84	0.28	0.65
	30	0.21	0.88	0.36	0.29
	60	0.74	0.33	0.44	0.31
	90	0.39	0.39	0.25	0.25



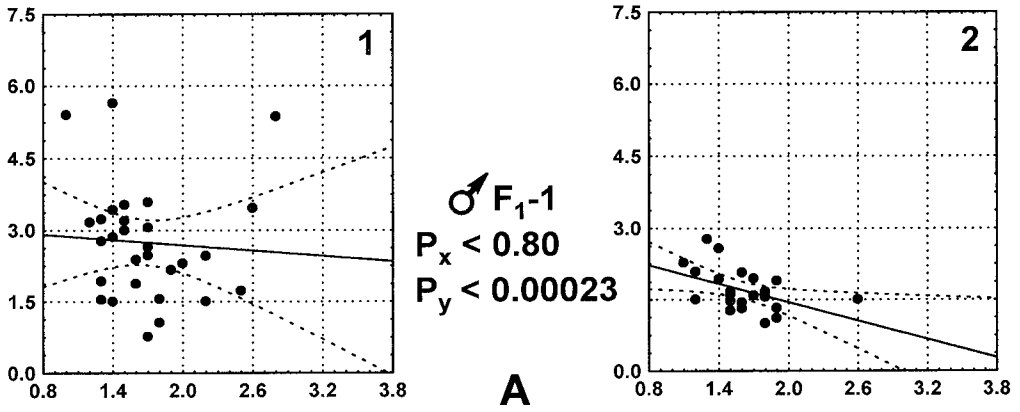
♀ F_1-2 (2-й эксп.)

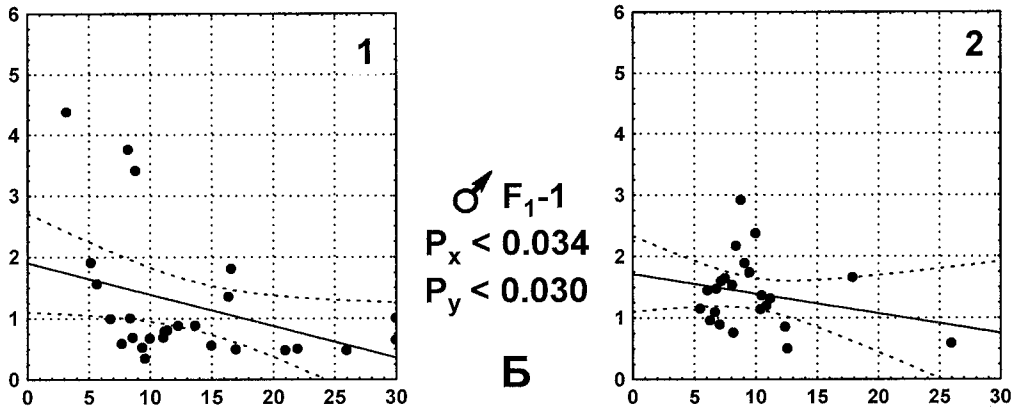
	T,min	P_{12}	P_{13}	P_{23}	$P_{(1+2)3}$
	Фон	0.50	0.84	0.51	0.82
	15	0.50	1.00	0.44	0.68
	30	0.064	0.22	0.25	0.89
	45	0.014	0.42	0.13	0.74
	60	0.16	0.84	0.22	0.59
	90	0.50	0.55	0.79	0.82

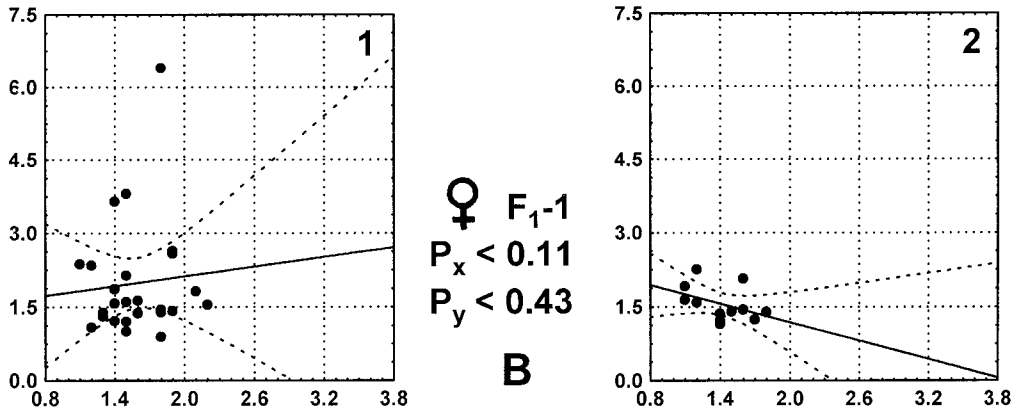
Рис. 11

Рис.11. Самки F_1-2. Фоновые пороги болевой чувствительности (черные столбики на А-Б) и реакция на морфин (цветные столбики на А-Б) у самок F_1, полученных от 1-го спаривания, в тестах отдергивания хвоста (А) и горячая пластинка (Б).

Группа 1 - потомки морфинизированных самцов, группа 2 - потомки самцов, получивших морфин в дозе 25 мг/кг за 24 часа до спаривания с интактными самками, группа 3 - потомки контрольных животных. Остальные обозначения идентичны использованным на рис.9.


1
2
♂ F1-1
Px < 0.80
Py < 0.00023
А


1
2
♂ F1-1
Px < 0.034
Py < 0.030
Б


1
2
♀ F1-1
Px < 0.11
Py < 0.43
В

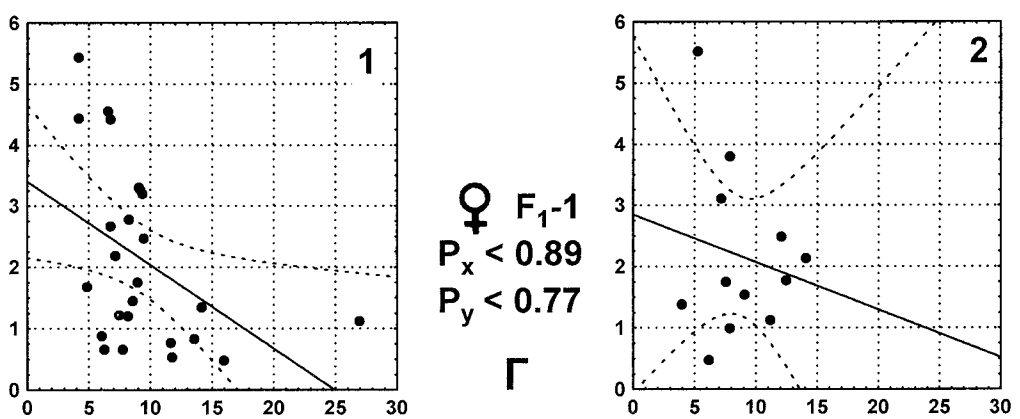
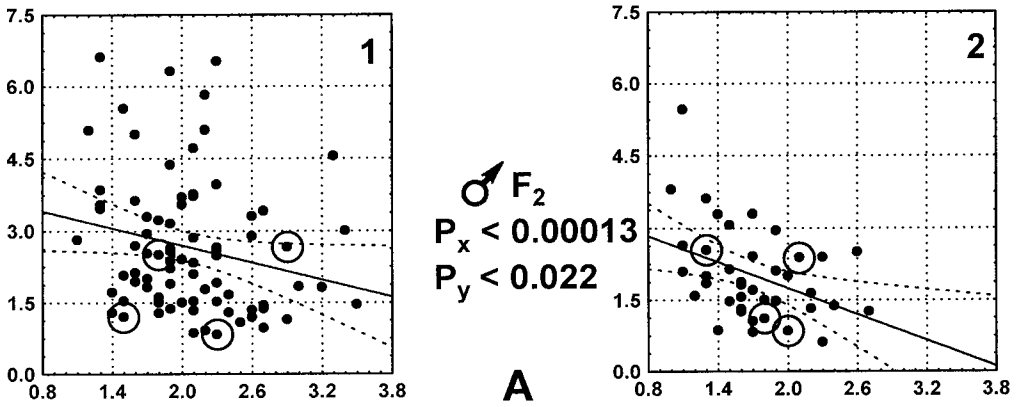
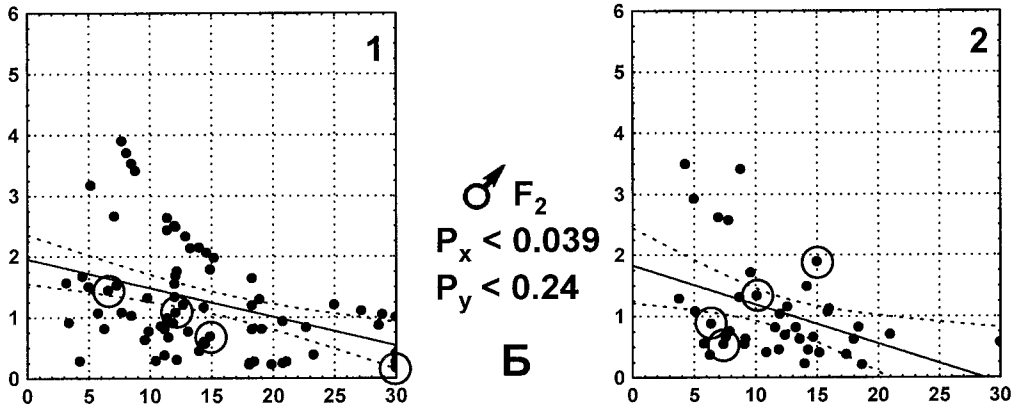
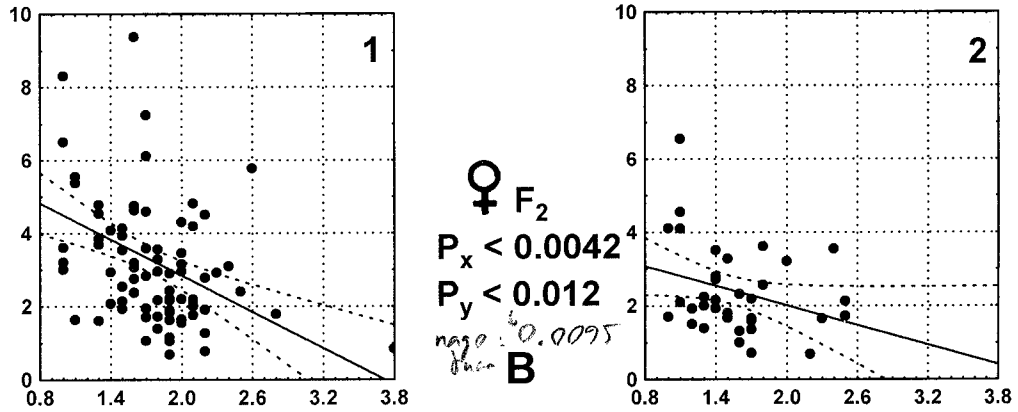

1
2
♀ F1-1
Px < 0.89
Py < 0.77
Г

Рис. 12

Рис.12. Корреляции между фоновыми порогами болевой чувствительности и анальгетическим эффектом морфина у самцов (А,Б) и самок (В,Г) поколения F_1 1-го спаривания в тестах отдергивания хвоста (А,В) и горячая пластинка (Б,Г). На левом поле, отмеченном цифрой 1, изображены животные опытной группы, на правом поле, отмеченном цифрой 2, - животные контрольной группы. Каждая точка соответствует одному животному. На оси абсцисс отложен в секундах фоновый латентный период выдергивания хвоста из подогретой (56^0C) воды (А,В) и аналогичный период первого облизывания лап на горячей (58^0C) пластине (Б,Г). На оси ординат отложено отношение латентного периода реакции через 30 минут после введения 10 мг/кг морфина к соответствующему фоновому значению. Как "P_X" обозначены достоверности отличий фоновых порогов болевой чувствительности, как "P_y" - достоверности отличий анальгетических эффектов морфина, рассчитанные по критерию Вилкоксона-Манна-Уитни.


1
2
♂ F2
Px < 0.00013
Py < 0.022
А


1
2
♂ F2
Px < 0.039
Py < 0.24
Б


1
2
♀ F2
Px < 0.0042
Py < 0.012
В

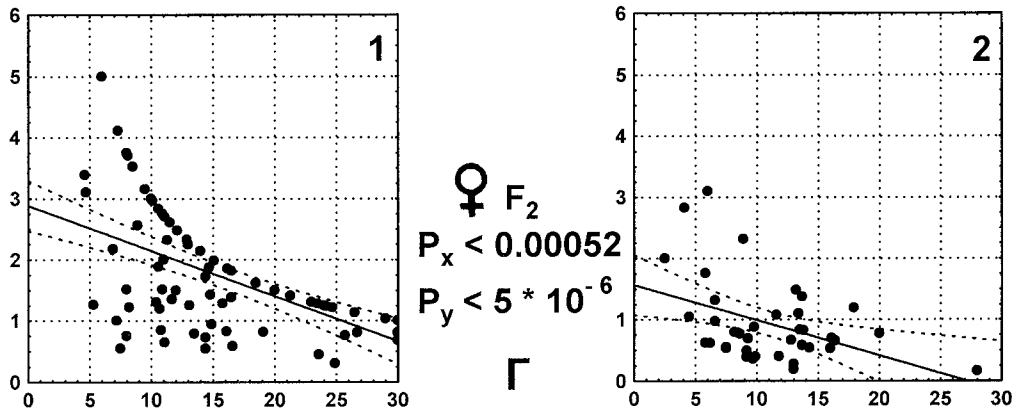
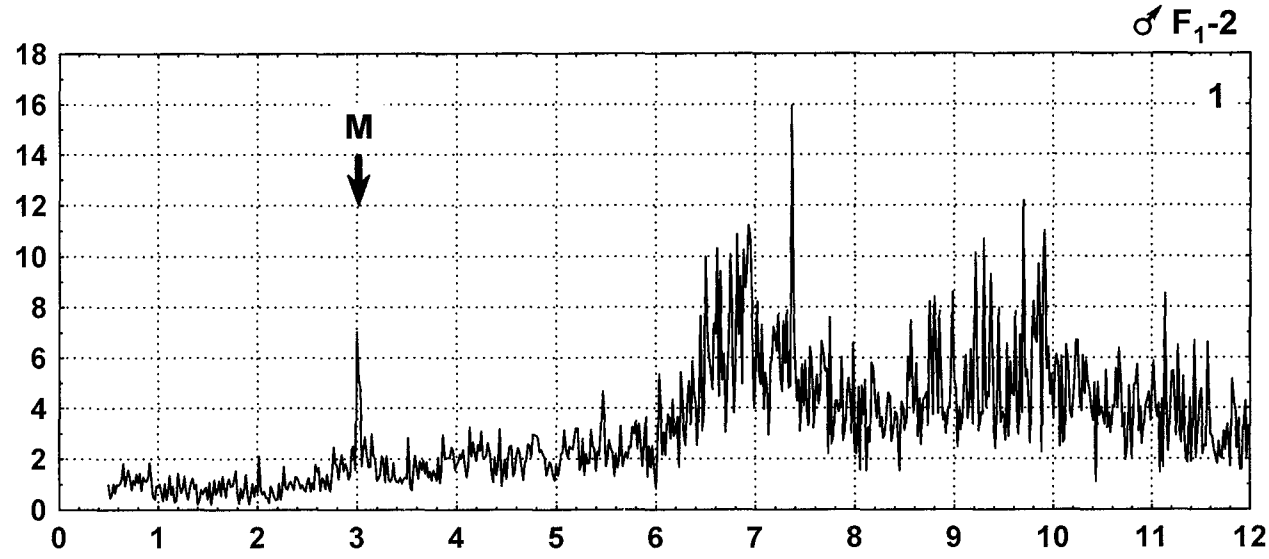
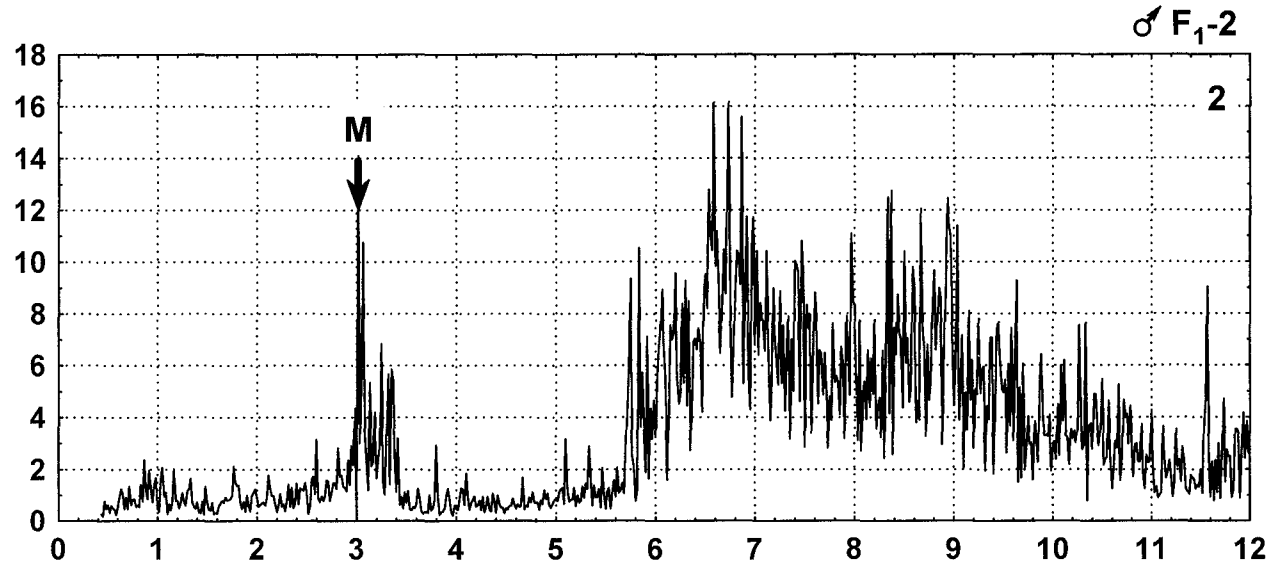

1
2
♀ F2
Px < 0.00052
Py < 5 * 10-6
Г

Рис. 13

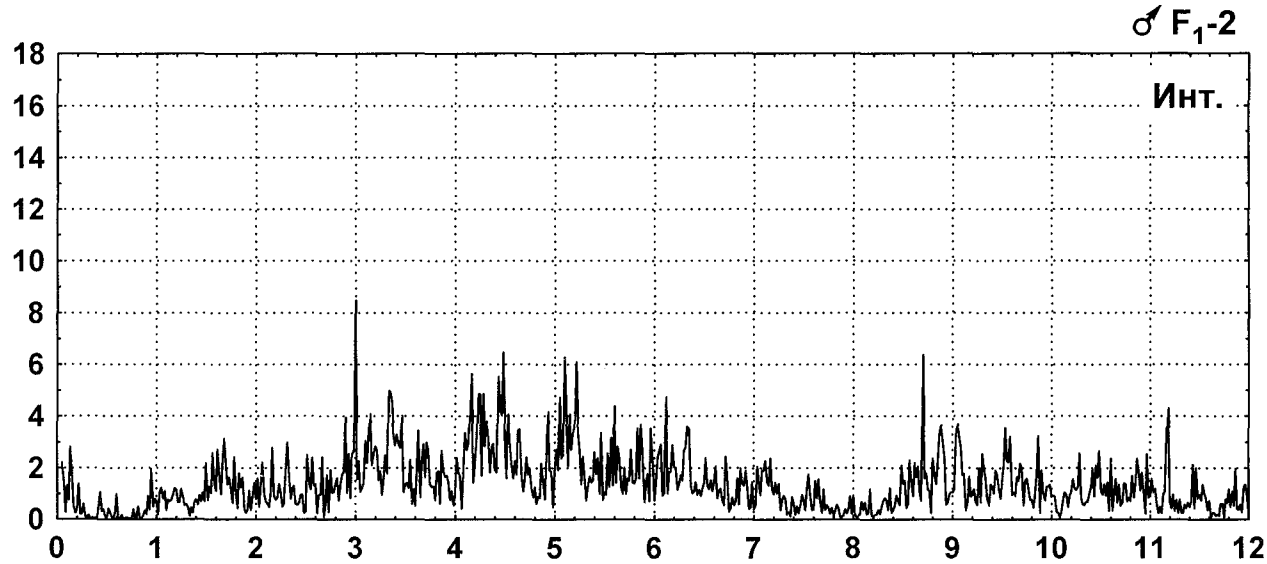
Рис.13. Корреляции между фоновыми порогами болевой чувствительности и анальгетическим эффектом морфина у самцов (А,Б) и самок (В,Г) поколения F_2 в тестах отдергивания хвоста (А,В) и горячая пластинка (Б,Г). На левом поле, отмеченном цифрой 1, изображены животные опытной группы, на правом поле, отмеченном цифрой 2, - животные контрольной группы. Каждая точка соответствует одному животному. На оси абсцисс отложен в секундах фоновый латентный период выдергивания хвоста из подогретой (56^0C) воды (А,В) и аналогичный период первого облизывания лап на горячей (58^0C) пластине (Б,Г). На оси ординат отложено отношение латентного периода реакции через 30 минут после введения 10 мг/кг морфина к соответствующему фоновому значению. Как "P_X" обозначены достоверности отличий фоновых порогов болевой чувствительности, как "P_y" - достоверности отличий анальгетических эффектов морфина, рассчитанные по критерию Вилкоксона-Манна-Уитни.


♂ F1-2
1
M
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

А


♂ F1-2
2
M
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

Б

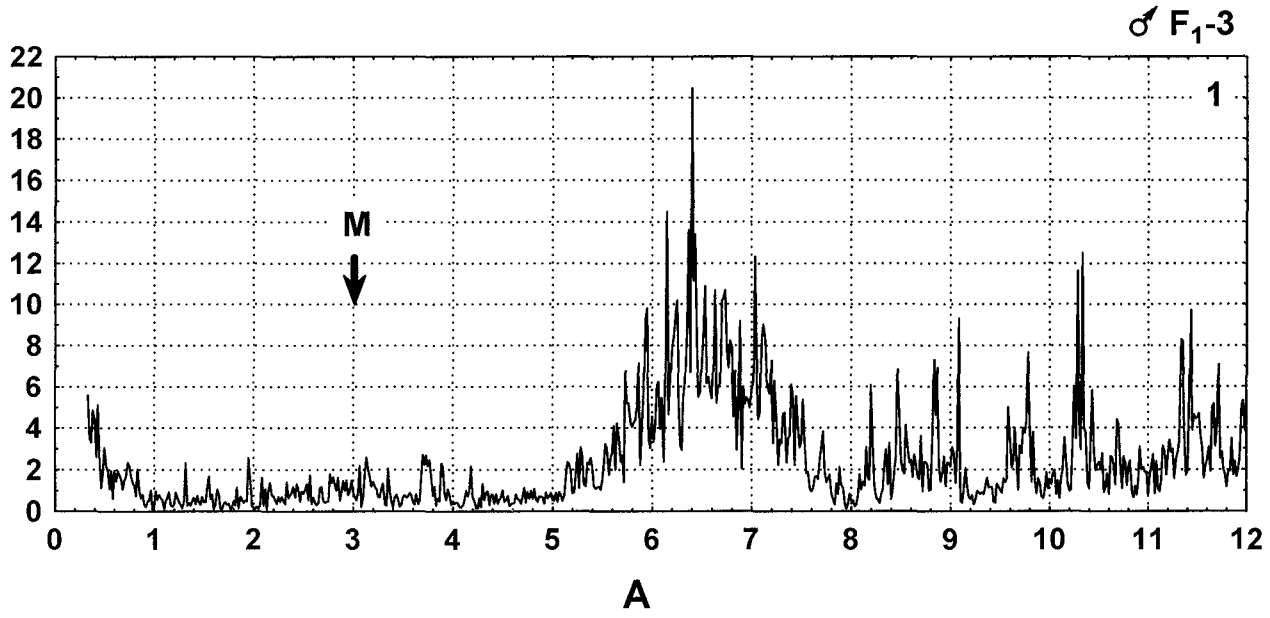

♂ F1-2
Инт.
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

В

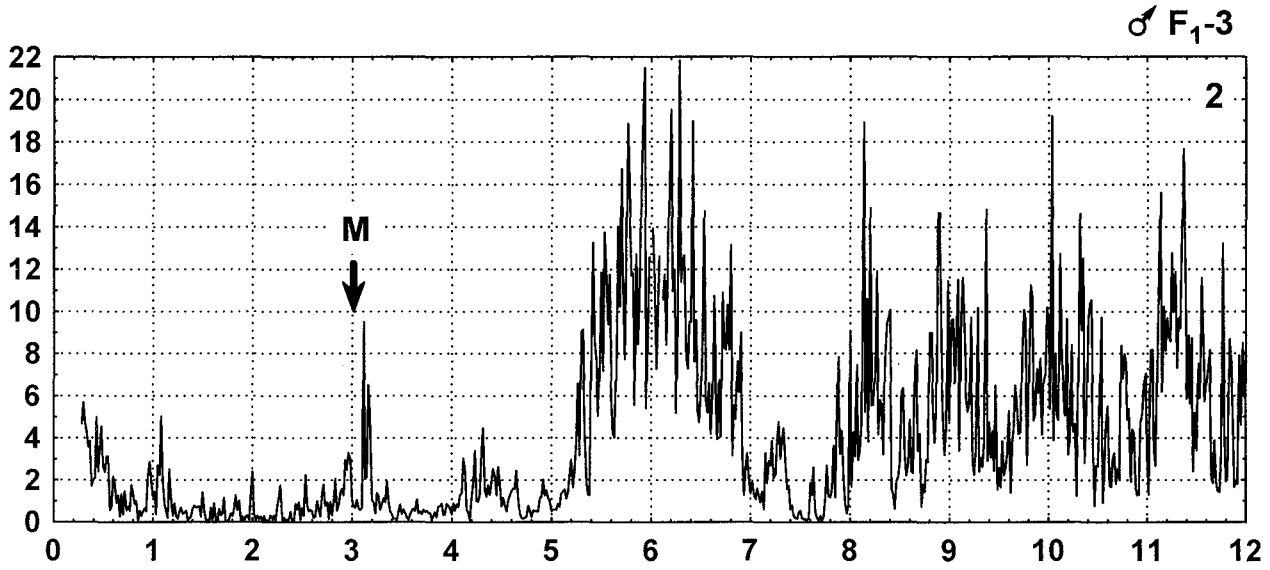
Рис. 14

Рис.14. Двигательная активность потомков-самцов поколения F_1-2 (А,Б) в клетках одиночного содержания после 5.5-дневной морфинизации, введения 2 мг/кг налоксона и, через 48 часов, 60 мг/кг морфина; двигательная активность интактных животных (В).

Группа 1 - потомки хронически морфинизированных самцов (А), группа 2 - потомки интактных животных (Б), группа "Инт." - потомки интактных животных без введения каких-либо препаратов в течение этого эксперимента и всей предшествовавшей жизни. Буквой "М" отмечен момент введения 60 мг/кг морфина, которому предшествовала морфинизация и введение налоксона по протоколу, приведенному в подписи к рис.1; этот момент следует за введением налоксона через 48 часов. По оси ординат отложена двигательная активность в условных единицах, по оси абсцисс - время в часах.


♂ F1-3
1
M
22
20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

А

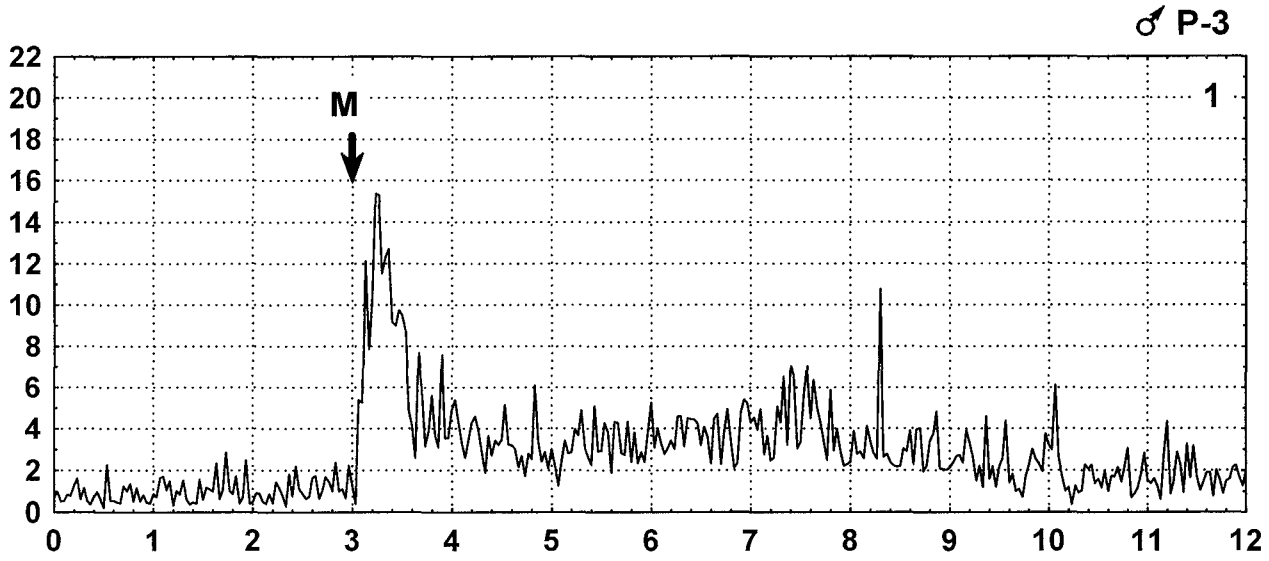

♂ F1-3
2
M
22
20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

Б

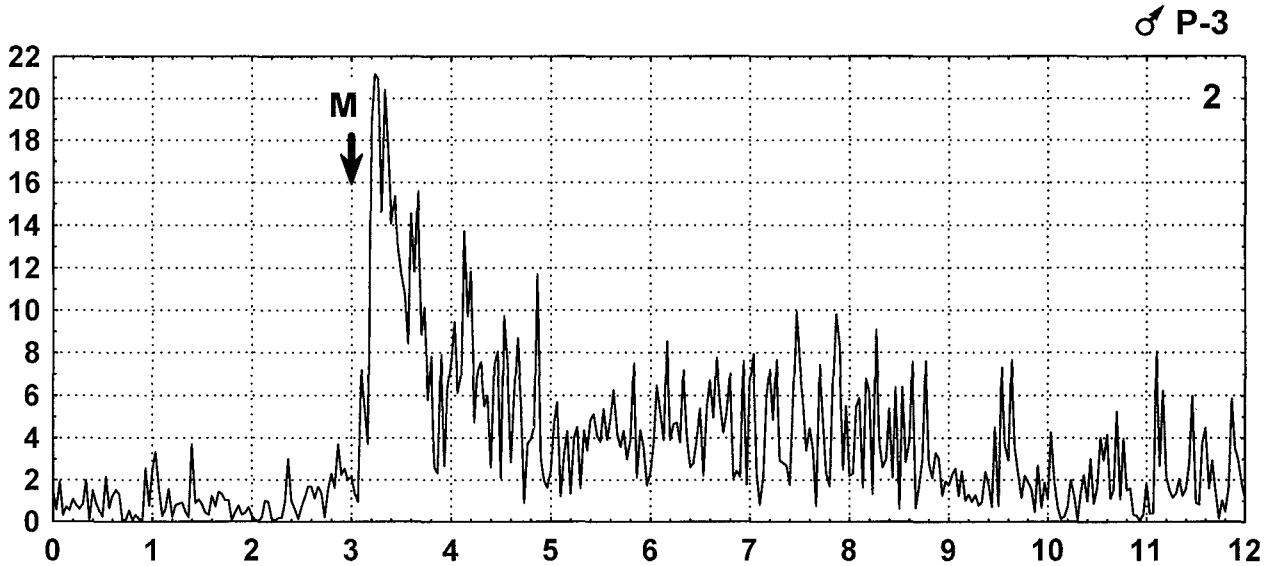
Рис. 15

Рис.15. Двигательная активность потомков-самцов поколения F_1-3 (А,Б) в клетках одиночного содержания после 5.5-дневной морфинизации, введения 2 мг/кг налоксона и, через 48 часов, 60 мг/кг морфина.

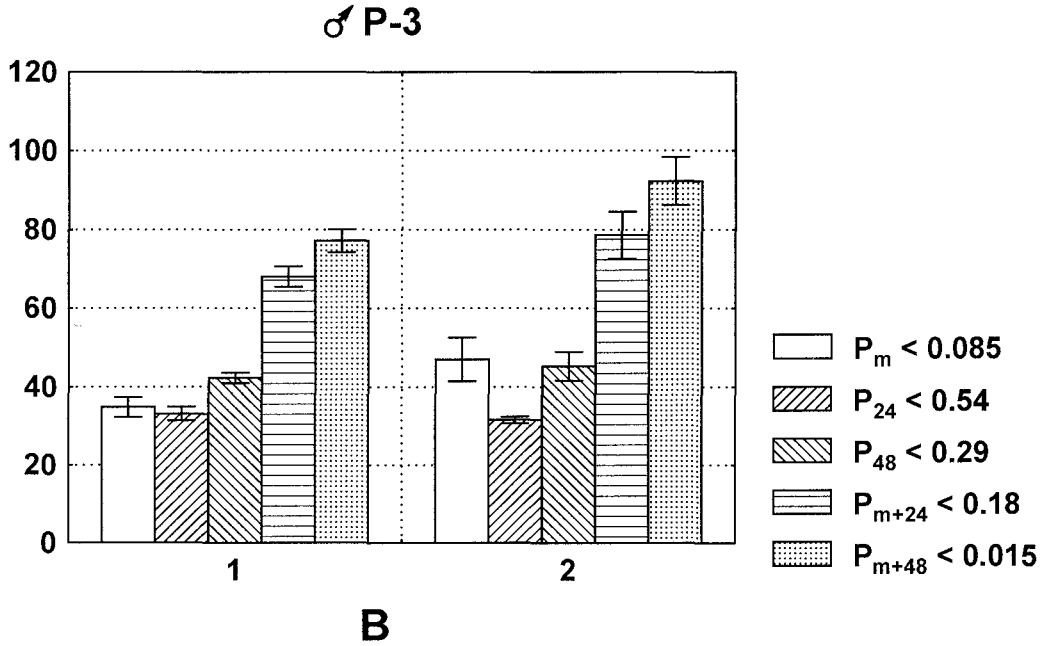
Группа 1 - потомки хронически морфинизированных самцов (А), группа 2 - потомки интактных животных (Б). Буквой "М" отмечен момент введения 60 мг/кг морфина, которому предшествовала морфинизация и введение налоксона по протоколу, приведенному в подписи к рис.1; этот момент следует за введением налоксона через 48 часов. По оси ординат отложена двигательная активность в условных единицах, по оси абсцисс - время в часах.


♂ P-3
1
M
22
20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

А


♂ P-3
2
M
22
20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

Б


♂ P-3
120
100
80
60
40
20
0
1
2
$P_m < 0.085$
$P_{24} < 0.54$
$P_{48} < 0.29$
$P_{m+24} < 0.18$
$P_{m+48} < 0.015$

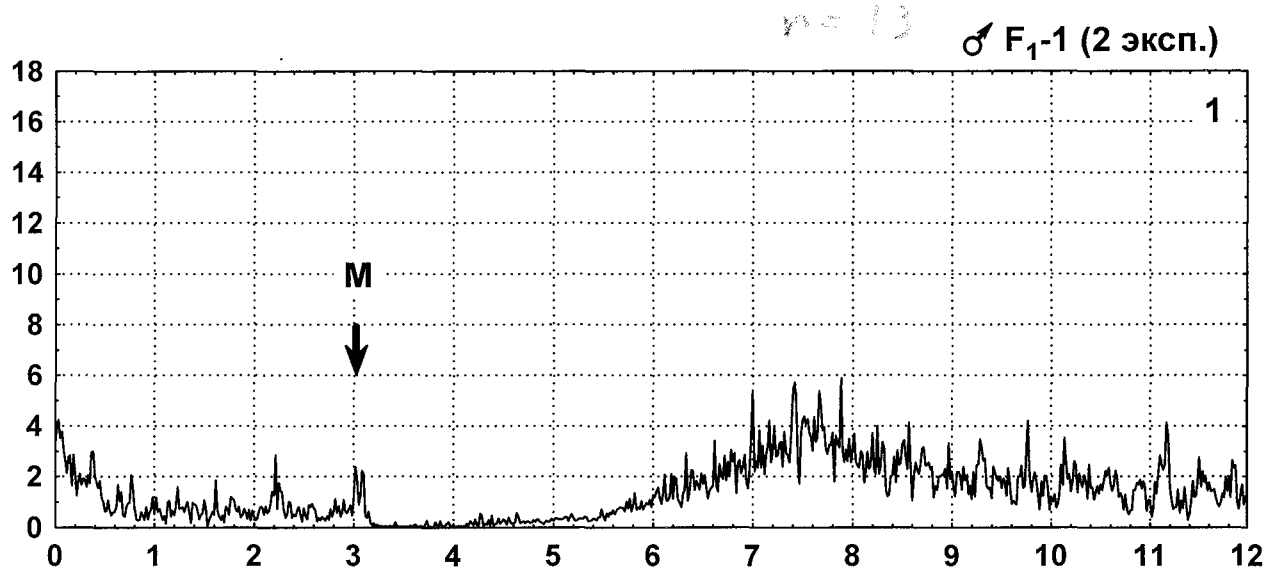
В

Рис. 16

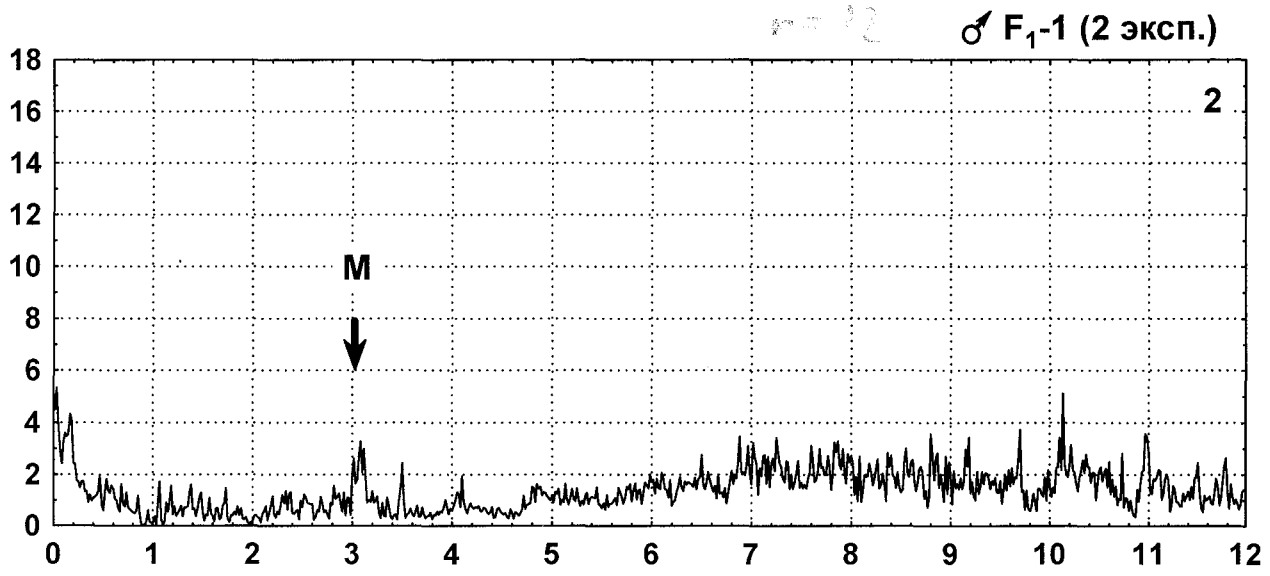
Рис.16. Двигательная активность родителей-самцов Р-3 (А,Б) в клетке для одиночного содержания после 8 месяцев отмены введения морфина, последующей 5.5-дневной морфинизации, введения 2 мг/кг налоксона и, через 48 часов, 60 мг/кг морфина, на (В) - потеря веса в течение 5.5-дневной морфинизации, после введения налоксона и за весь упомянутый период в сумме.

Группа 1 - хронически морфинизированные родители-самцы (А), группа 2 - родители-самцы контрольной группы (Б). Буквой "М" отмечен момент введения 60 мг/кг морфина, которому предшествовала морфинизация и введение налоксона по протоколу, приведенному в подписи к рис.1; этот момент следует за введением налоксона через 48 часов. По оси ординат отложена двигательная активность в условных единицах, по оси абсцисс - время в часах.

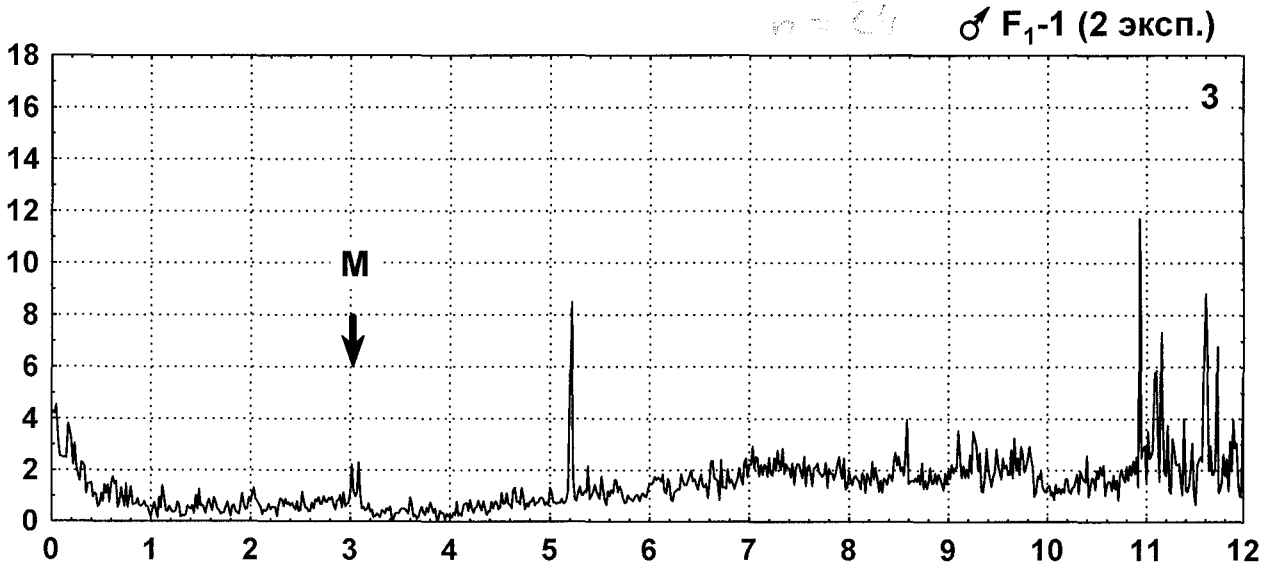
На В по оси ординат отложена потеря веса животным в граммах, за нуль принят вес крысы непосредственно перед введением налоксона, достоверности относятся к различиям между синхронным измерениям, т.е. между столбиками одной окраски, нижний индекс у "Р" на Д,Е означает время в часах, прошедшее между введением налоксона и соответствующим взвешиванием; нижний индекс "m" означает, что данная достоверность относится ко всему периоду морфинизации (морфинизация проводилась в течение 5.5 суток по протоколу (утро-вечер, мг/кг): 10-10, 20-20, 30-30, 40-40, 50-50, 60-*; через 6 часов после последней дозы морфина следовало введение налоксона 2 мг/кг).


♂ F1-1 (2 эксп.)
1
M
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18

А


♂ F1-1 (2 эксп.)
2
M
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18

Б

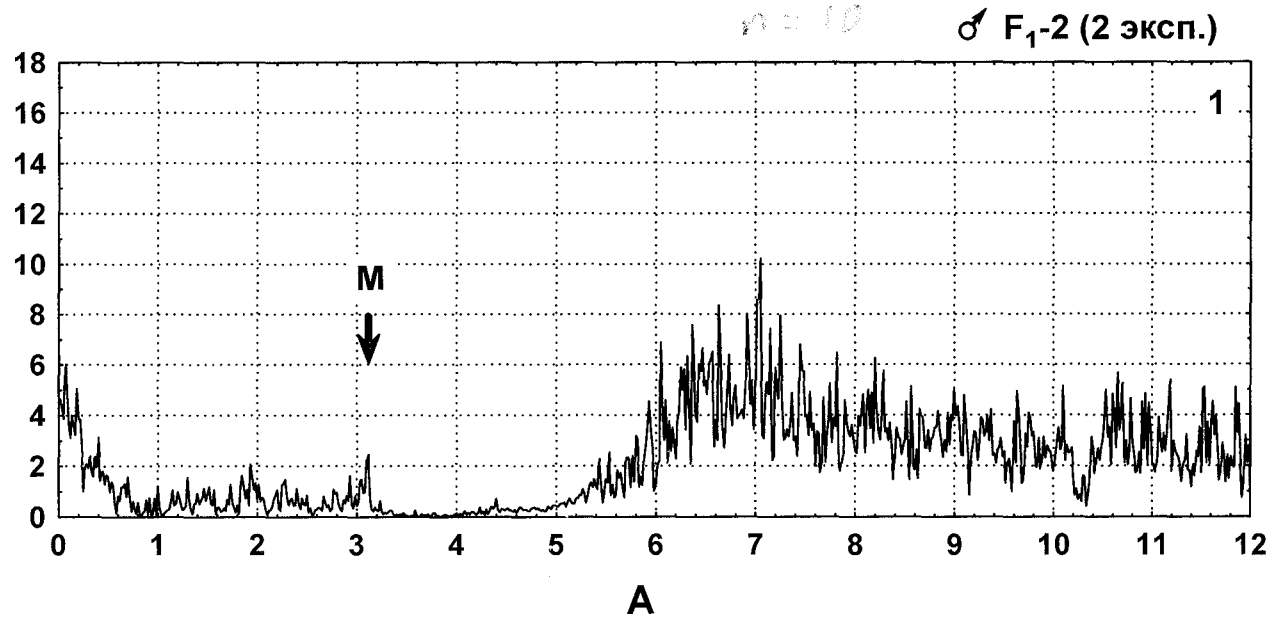

♂ F1-1 (2 эксп.)
3
M
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18

В

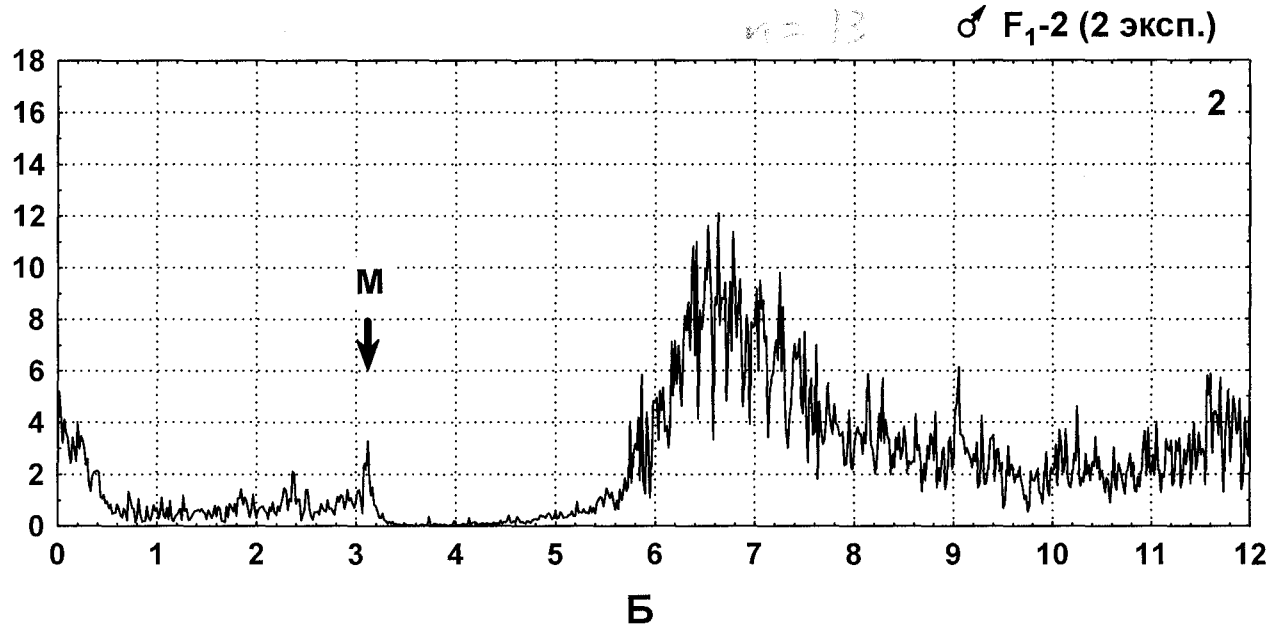
Рис. 17

Рис.17. Двигательная активность потомков-самцов поколения F_1-1 (А,Б,В) в клетках одиночного содержания после 5.5-дневной морфинизации, введения 2 мг/кг налоксона и, через 48 часов, 60 мг/кг морфина.

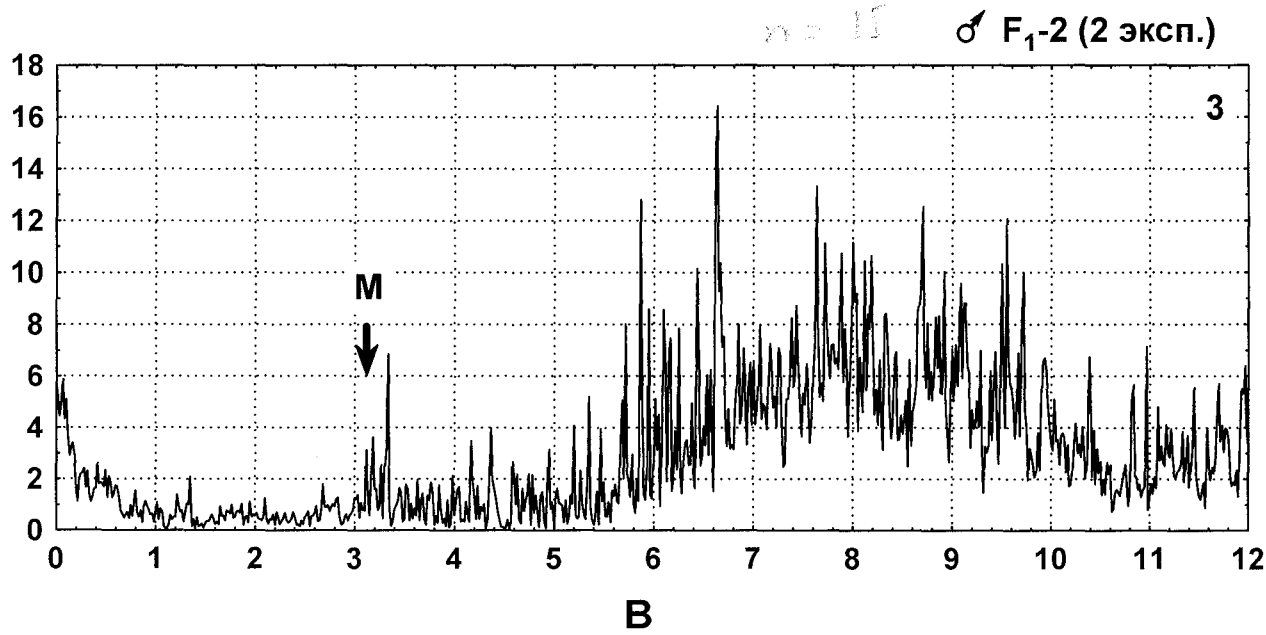
Группа 1 - потомки хронически морфинизированных самцов (А), группа 2 - потомки самцов, получивших 25 мг/кг морфина (Б), группа 3 - потомки интактных животных (В). Буквой "М" отмечен момент введения 60 мг/кг морфина, которому предшествовала морфинизация и введение налоксона по протоколу, приведенному в подписи к рис.1; этот момент следует за введением налоксона через 48 часов. По оси ординат отложена двигательная активность в условных единицах, по оси абсцисс - время в часах.


♂ F1-2 (2 эксп.)
1
M
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

А


♂ F1-2 (2 эксп.)
2
M
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

Б


♂ F1-2 (2 эксп.)
3
M
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

В

Рис. 18

Рис.18. Двигательная активность потомков-самцов поколения F_1-2 (А,Б,В) в клетках одиночного содержания после 5.5-дневной морфинизации, введения 2 мг/кг налоксона и, через 48 часов, 60 мг/кг морфина.

Группа 1 - потомки хронически морфинизированных самцов (А), группа 2 - потомки самцов, получивших 25 мг/кг морфина (Б), группа 3 - потомки интактных животных (В). Буквой "М" отмечен момент введения 60 мг/кг морфина, которому предшествовала морфинизация и введение налоксона по протоколу, приведенному в подписи к рис.1; этот момент следует за введением налоксона через 48 часов. По оси ординат отложена двигательная активность в условных единицах, по оси абсцисс - время в часах.

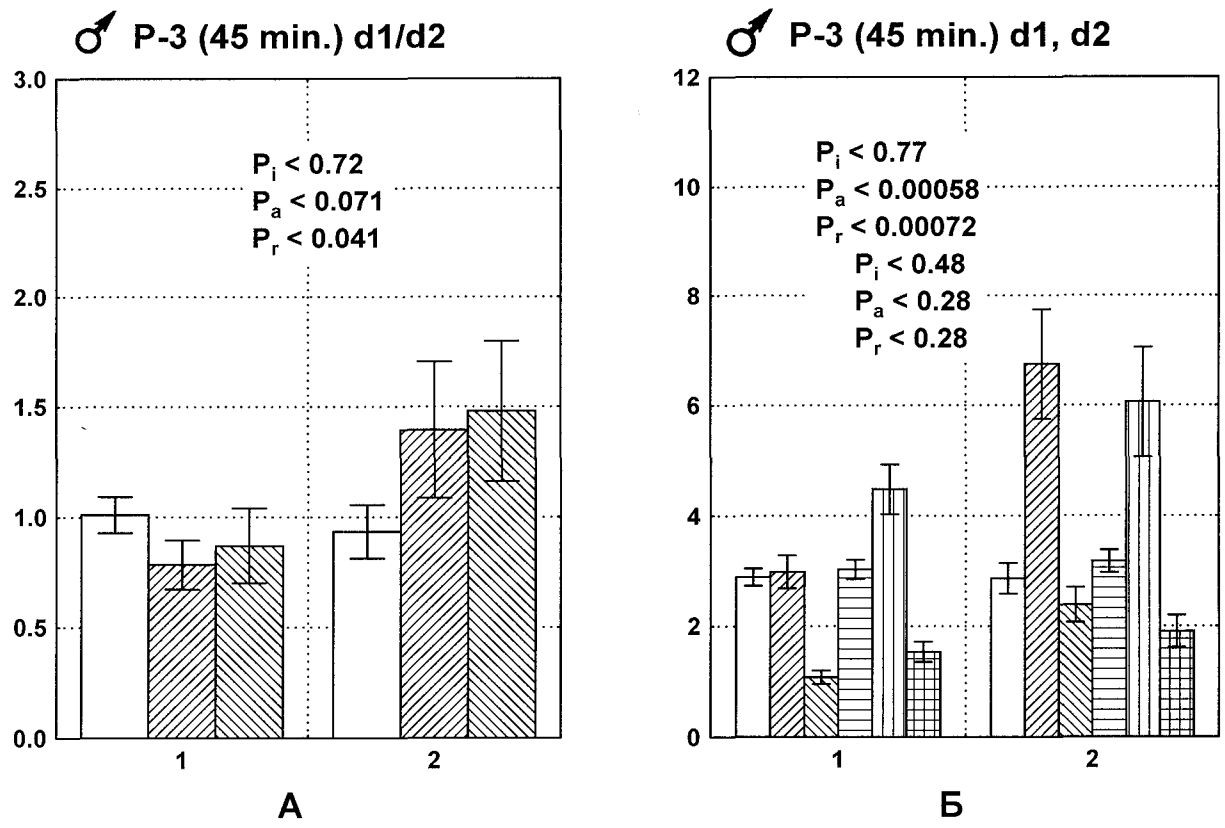

♂ P-3 (45 min.) d1/d2
P_i < 0.72
P_a < 0.071
P_r < 0.041
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
1
2
А
♂ P-3 (45 min.) d1, d2
P_i < 0.77
P_a < 0.00058
P_r < 0.00072
P_i < 0.48
P_a < 0.28
P_r < 0.28
12
10
8
6
4
2
0
1
2
Б
♂ P-3 (45 min.) d1/d2
P_i < 0.68
P_a < 0.14
P_r < 0.11
6
5
4
3
2
1
0
1
2
В
♂ P-3 (45 min.) d1, d2
P_i < 0.24
P_a < 0.14
P_r < 0.013
P_i < 0.48
P_a < 0.16
P_r < 0.50
18
15
12
9
6
3
0
1
2
Г

Рис. 19

Рис.19. Фоновые пороги болевой чувствительности (i), ненормированный анальгетический эффект морфина (a) и анальгетический эффект морфина, нормированный на фоновый порог болевой чувствительности (r) /реакция на морфин/ при первом (d1) и втором (d2) введении морфина (Б,Г) и отношение указанных величин (d1/d2) (А,В) /потеря фонового порога, потеря ненормированного анальгетического эффекта и потеря анальгетического эффекта соответственно/ у родителей-самцов в тестах отдергивания хвоста (А,Б) и горячая пластинка (В,Г). Интервал времени между первым и вторым введением морфина составлял 24 часа, доза в обоих случаях была одинаковой - 10 мг/кг внутрибрюшинно. Измерение анальгетического эффекта производили через 45 мин. после инъекции.

Группа 1 - хронически морфинизированные животные, группа 2 - контроль. Приведены данные, полученные через 8 месяцев после окончания хронической морфинизации. По оси ординат отложены в секундах латентный период выдергивания хвоста из подогретой (56^0C) воды (Б) и аналогичный период первого облизывания лап на горячей (56^0C) пластине (Г) до введения 10 мг/кг морфина (i) и через 45 минут после его введения (a), по этой же оси отложено отношение указанных величин a/i - анальгетический эффект морфина (r), безразмерная величина. На (А,В) все величины безразмерные, каждая из них является отношением 1-го дня ко 2-му.

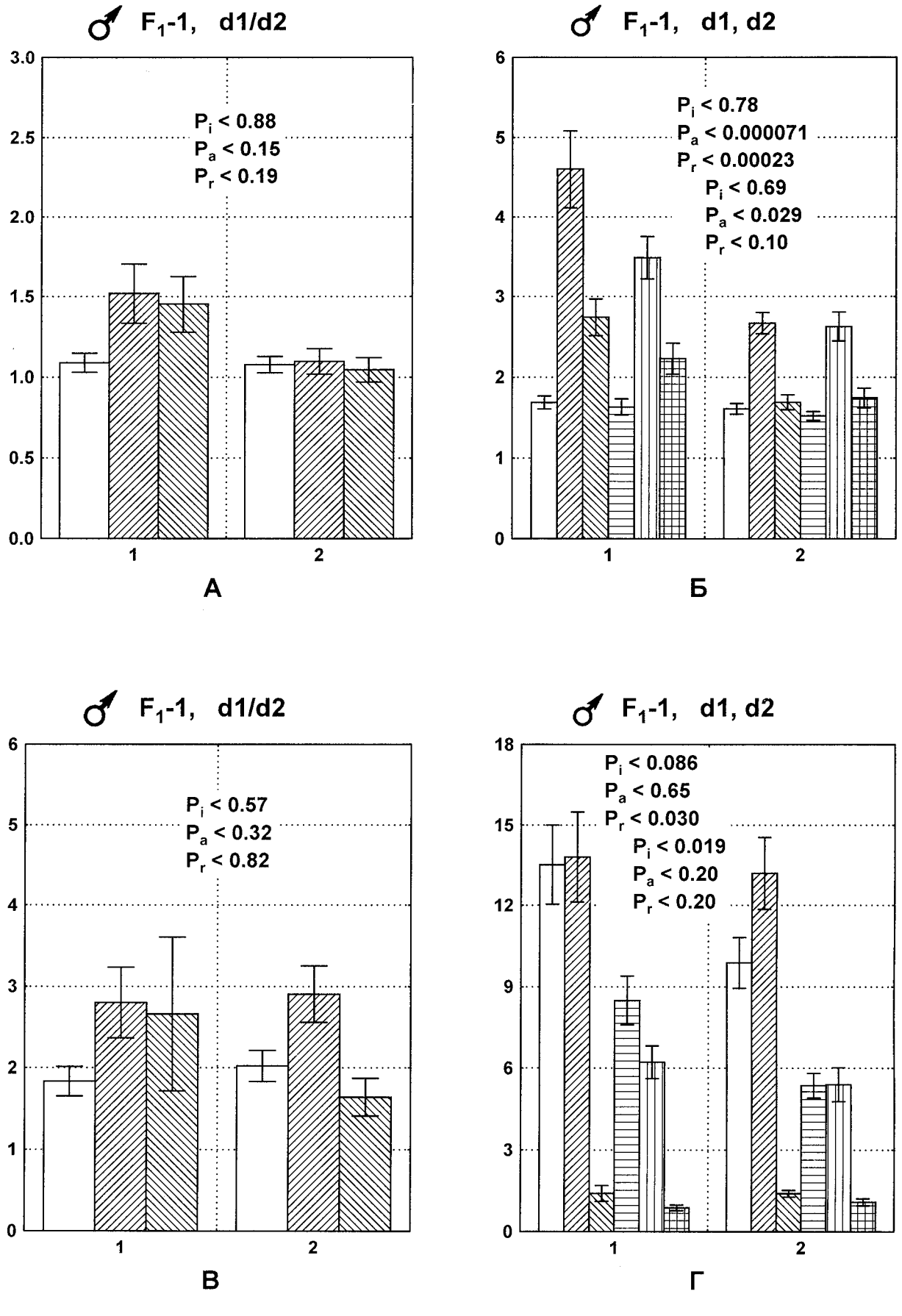

♂ F1-1, d1/d2
Pi < 0.88
Pa < 0.15
Pr < 0.19
А
♂ F1-1, d1, d2
Pi < 0.78
Pa < 0.000071
Pr < 0.00023
Pi < 0.69
Pa < 0.029
Pr < 0.10
Б
♂ F1-1, d1/d2
Pi < 0.57
Pa < 0.32
Pr < 0.82
В
♂ F1-1, d1, d2
Pi < 0.086
Pa < 0.65
Pr < 0.030
Pi < 0.019
Pa < 0.20
Pr < 0.20
Г

Рис. 20

Рис.20. Фоновые пороги болевой чувствительности (i), ненормированный анальгетический эффект морфина (a) и анальгетический эффект морфина, нормированный на фоновый порог болевой чувствительности (r) /реакция на морфин/ при первом (d1) и втором (d2) введении морфина (Б,Г) и отношение указанных величин (d1/d2) (А,В) /потеря фонового порога, потеря ненормированного анальгетического эффекта и потеря анальгетического эффекта соответственно/ у самцов F_1, полученных от 1-го спаривания, в тестах отдергивания хвоста (А,Б) и горячая пластинка (В,Г). Интервал времени между первым и вторым введением морфина составлял 24 часа, доза в обоих случаях была одинаковой - 10 мг/кг внутрибрюшинно. Измерение анальгетического эффекта производили через 30 мин. после инъекции.

Группа 1 - потомки морфинизированных самцов, группа 2 - потомки контрольных животных. По оси ординат отложены в секундах латентный период выдергивания хвоста из подогретой (56^0C) воды (Б) и аналогичный период первого облизывания лап на горячей (58^0C) пластине (Г) до введения 10 мг/кг морфина (i) и через 30 минут после его введения (a), по этой же оси отложено отношение указанных величин a/r - анальгетический эффект морфина (r), безразмерная величина. На (А,В) все величины безразмерные, каждая из них является отношением 1-го дня ко 2-му.

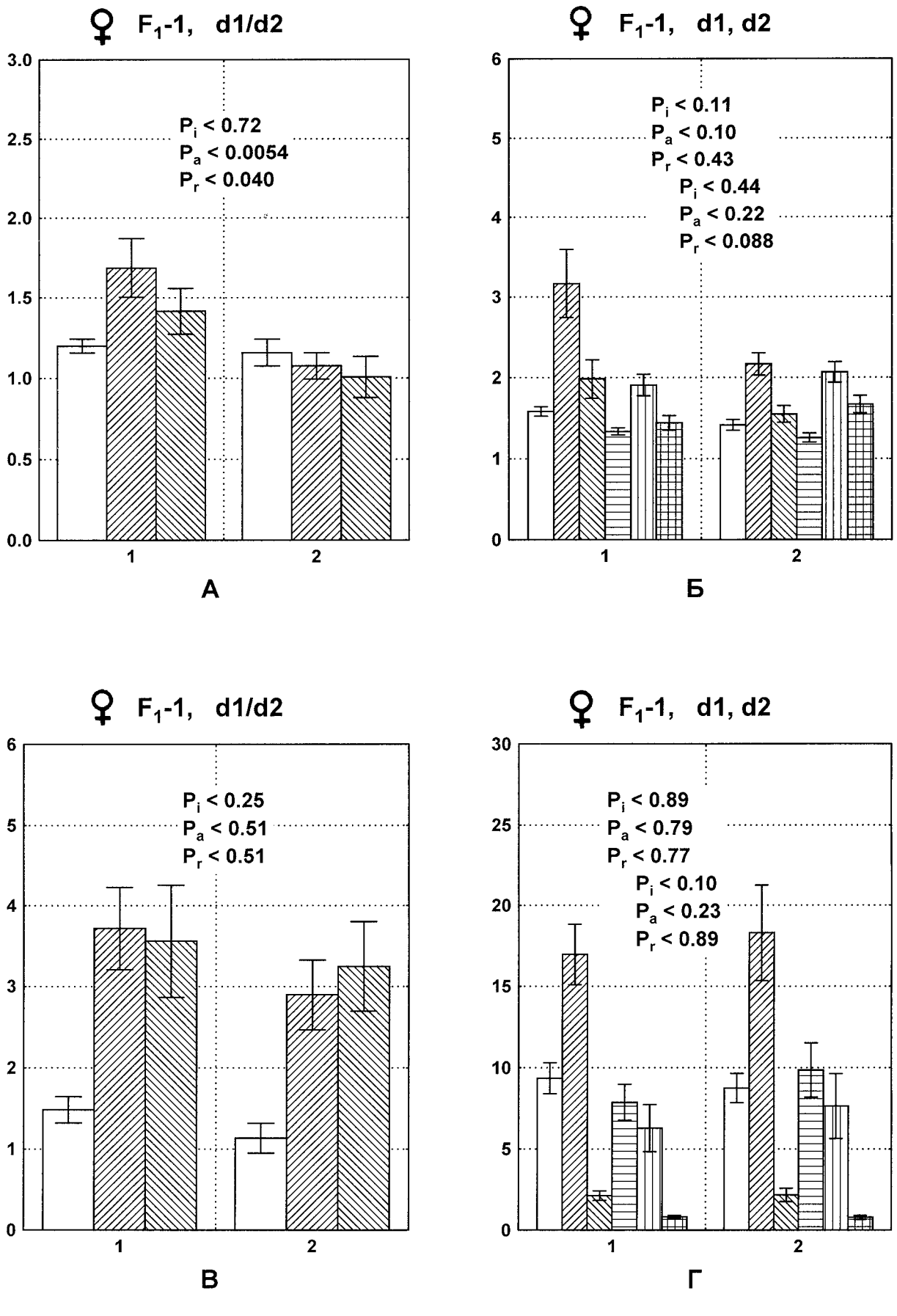
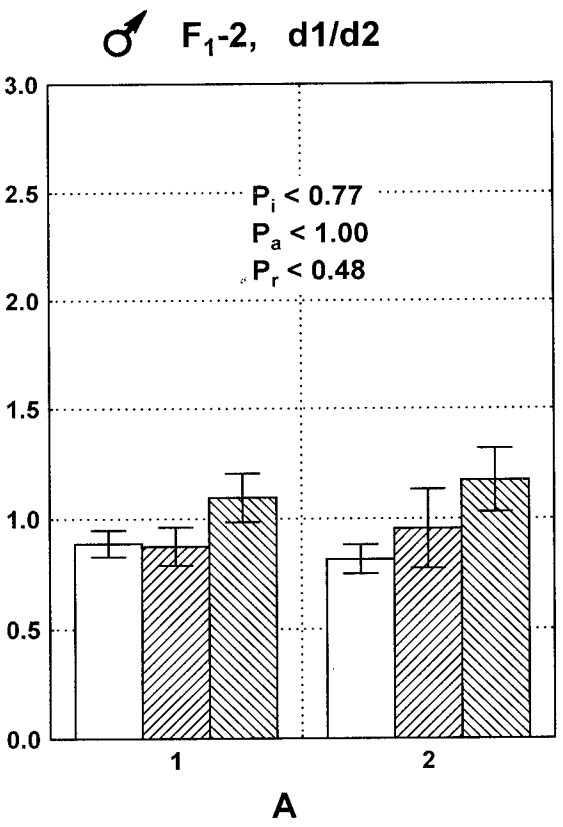
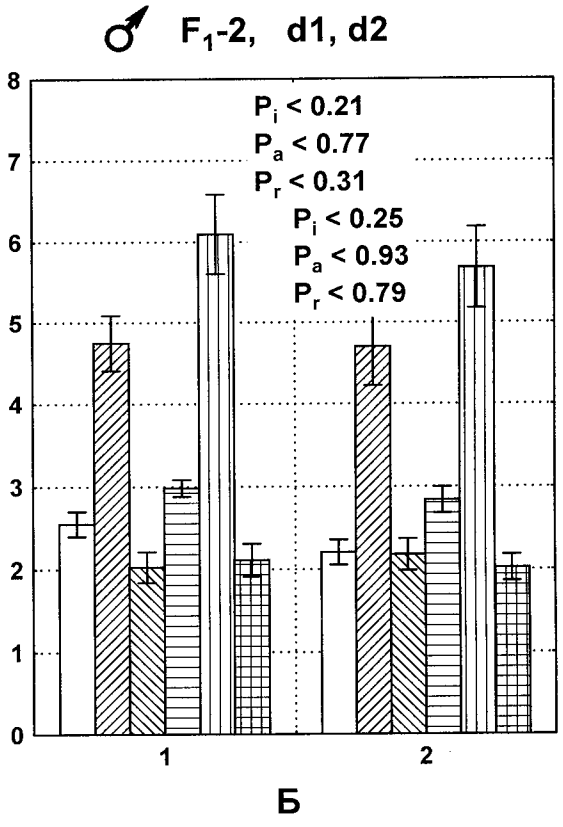

♀ F1-1, d1/d2
Pi < 0.72
Pa < 0.0054
Pr < 0.040
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
1
2
А
♀ F1-1, d1, d2
Pi < 0.11
Pa < 0.10
Pr < 0.43
Pi < 0.44
Pa < 0.22
Pr < 0.088
6
5
4
3
2
1
0
1
2
Б
♀ F1-1, d1/d2
Pi < 0.25
Pa < 0.51
Pr < 0.51
6
5
4
3
2
1
0
1
2
В
♀ F1-1, d1, d2
Pi < 0.89
Pa < 0.79
Pr < 0.77
Pi < 0.10
Pa < 0.23
Pr < 0.89
30
25
20
15
10
5
0
1
2
Г

Рис. 21

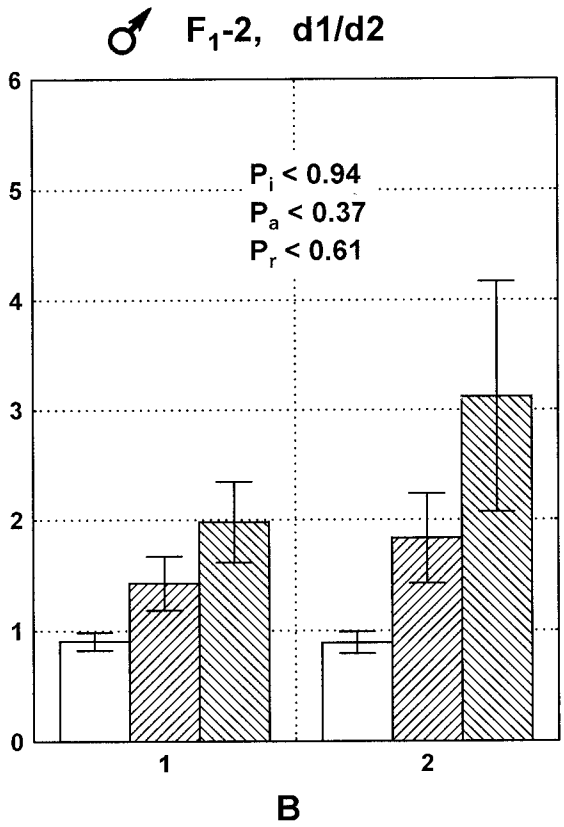
Рис.21. Фоновые пороги болевой чувствительности (i), ненормированный анальгетический эффект морфина (a) и анальгетический эффект морфина, нормированный на фоновый порог болевой чувствительности (r) /реакция на морфин/ при первом (d1) и втором (d2) введении морфина (Б,Г) и отношение указанных величин (d1/d2) (А,В) /потеря фонового порога, потеря ненормированного анальгетического эффекта и потеря анальгетического эффекта соответственно/ у самок F_1, полученных от 1-го спаривания, в тестах отдергивания хвоста (А,Б) и горячая пластинка (В,Г). Остальные обозначения и параметры идентичны таковым у рис.20.


♂ F1-2, d1/d2
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
Pi < 0.77
Pa < 1.00
Pr < 0.48
1
2

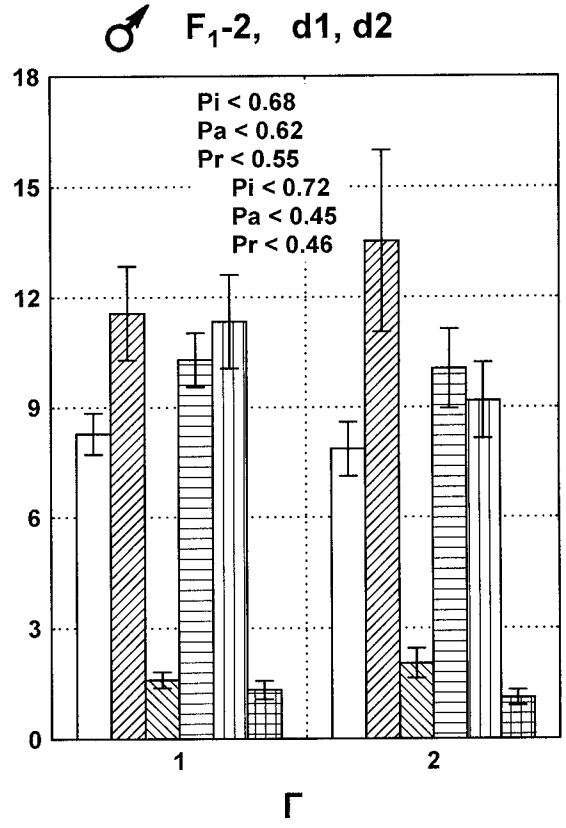
А


♂ F1-2, d1, d2
8
7
6
5
4
3
2
1
0
Pi < 0.21
Pa < 0.77
Pr < 0.31
Pi < 0.25
Pa < 0.93
Pr < 0.79
1
2

Б


♂ F1-2, d1/d2
6
5
4
3
2
1
0
Pi < 0.94
Pa < 0.37
Pr < 0.61
1
2

В


♂ F1-2, d1, d2
18
15
12
9
6
3
0
Pi < 0.68
Pa < 0.62
Pr < 0.55
Pi < 0.72
Pa < 0.45
Pr < 0.46
1
2

Г

Рис. 22

Рис.22. Фоновые пороги болевой чувствительности (i), ненормированный анальгетический эффект морфина (a) и анальгетический эффект морфина, нормированный на фоновый порог болевой чувствительности (r) /реакция на морфин/ при первом (d1) и втором (d2) введении морфина (Б,Г) и отношение указанных величин (d1/d2) (А,В) /потеря фонового порога, потеря ненормированного анальгетического эффекта и потеря анальгетического эффекта соответственно/ у самцов F_1, полученных от 2-го спаривания, в тестах отдергивания хвоста (А,Б) и горячая пластинка (В,Г). Остальные обозначения и параметры идентичны таковым у рис.20.

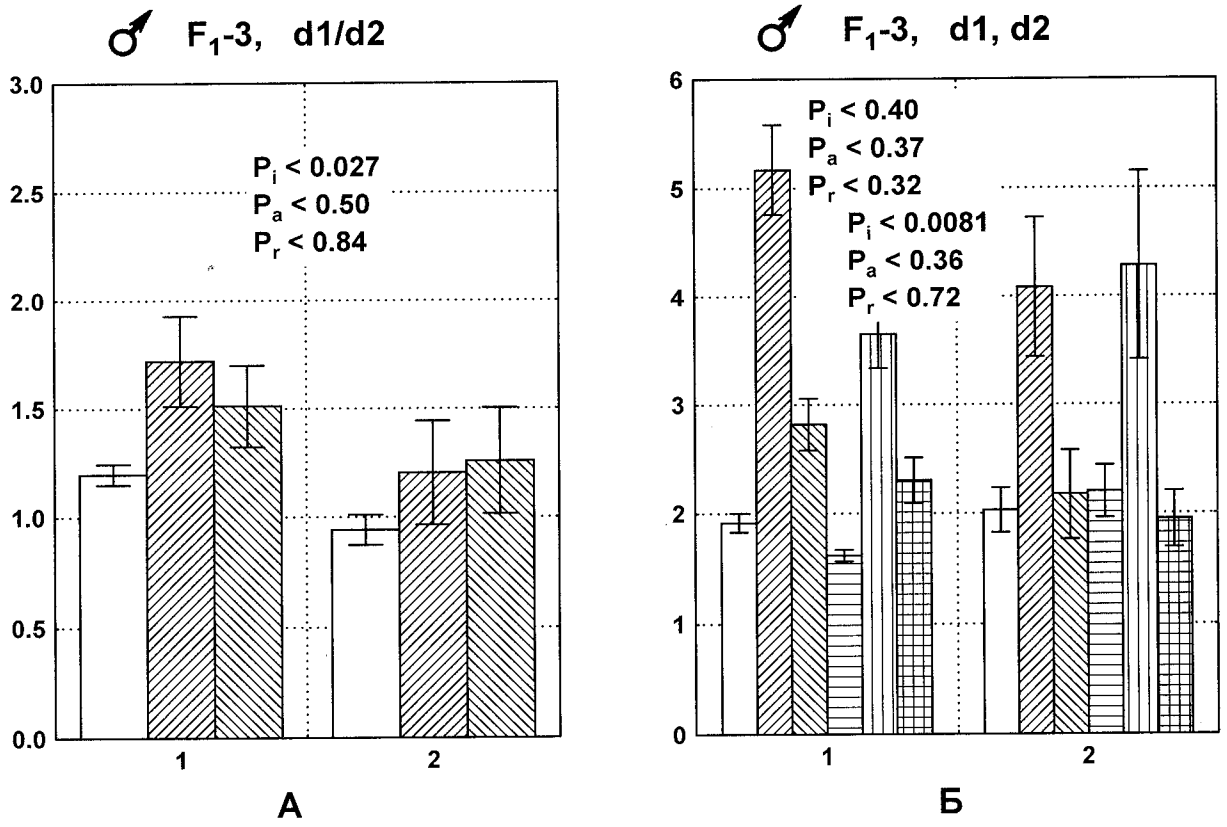

♂ F1-3, d1/d2
Pi < 0.027
Pa < 0.50
Pr < 0.84
А
♂ F1-3, d1, d2
Pi < 0.40
Pa < 0.37
Pr < 0.32
Pi < 0.0081
Pa < 0.36
Pr < 0.72
Б
♂ F1-3, d1/d2
Pi < 0.30
Pa < 0.027
Pr < 0.048
В
♂ F1-3, d1, d2
Pi < 0.48
Pa < 0.035
Pr < 0.038
Pi < 0.76
Pa < 0.33
Pr < 0.10
Г

Рис. 23

Рис.23. Фоновые пороги болевой чувствительности (i), ненормированный анальгетический эффект морфина (a) и анальгетический эффект морфина, нормированный на фоновый порог болевой чувствительности (r) /реакция на морфин/ при первом (d1) и втором (d2) введении морфина (Б,Г) и отношение указанных величин (d1/d2) (А,В) /потеря фонового порога, потеря ненормированного анальгетического эффекта и потеря анальгетического эффекта соответственно/ у самцов F_1, полученных от 3-го спаривания, в тестах отдергивания хвоста (А,Б) и горячая пластинка (В,Г). Остальные обозначения и параметры идентичны таковым у рис.20.

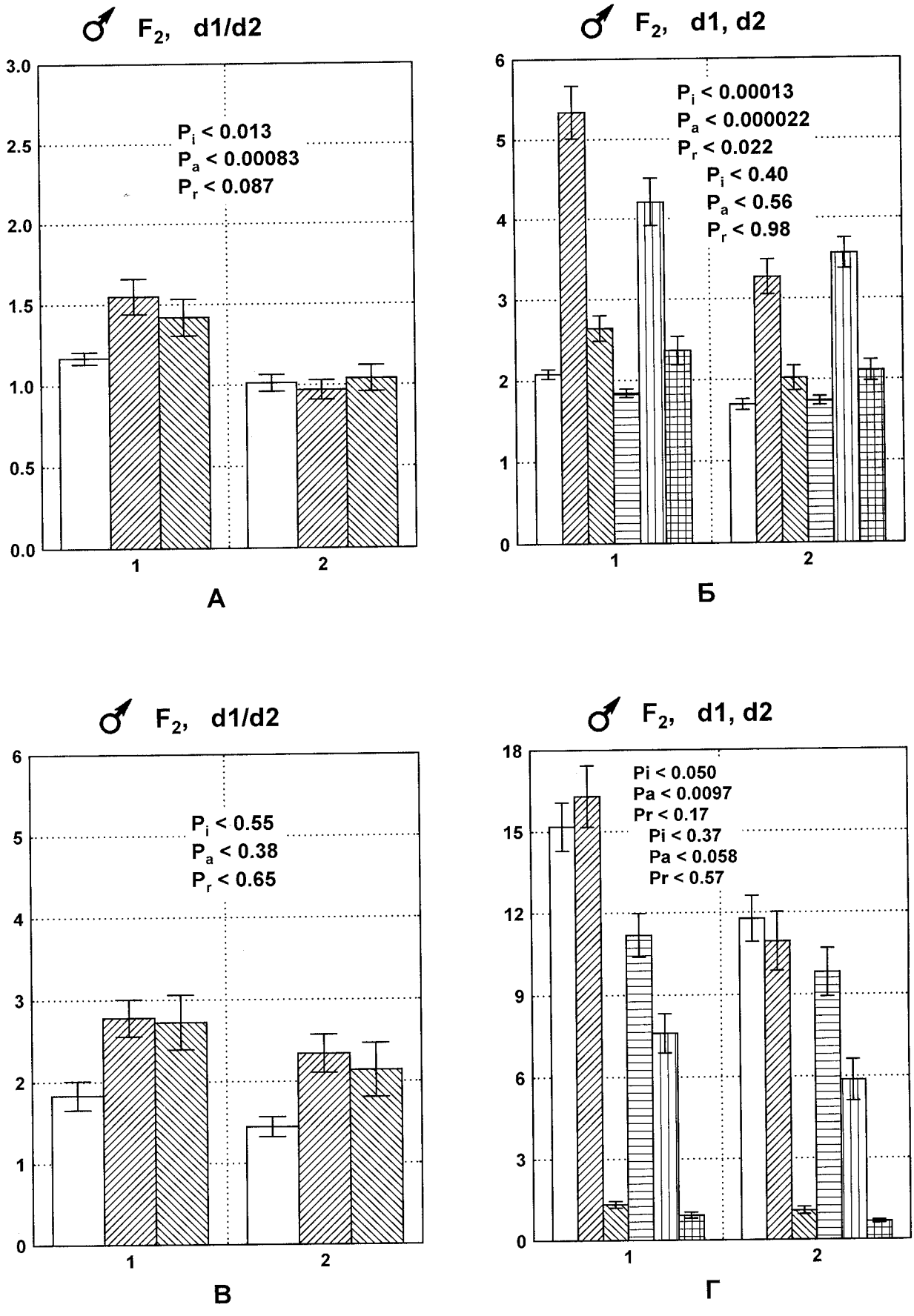

♂ F2, d1/d2
Pi < 0.013
Pa < 0.00083
Pr < 0.087
А
♂ F2, d1, d2
Pi < 0.00013
Pa < 0.000022
Pr < 0.022
Pi < 0.40
Pa < 0.56
Pr < 0.98
Б
♂ F2, d1/d2
Pi < 0.55
Pa < 0.38
Pr < 0.65
В
♂ F2, d1, d2
Pi < 0.050
Pa < 0.0097
Pr < 0.17
Pi < 0.37
Pa < 0.058
Pr < 0.57
Г

Рис. 24

Рис.24. Фоновые пороги болевой чувствительности (i), ненормированный анальгетический эффект морфина (a) и анальгетический эффект морфина, нормированный на фоновый порог болевой чувствительности (r) /реакция на морфин/ при первом (d1) и втором (d2) введении морфина (Б,Г) и отношение указанных величин (d1/d2) (А,В) /потеря фонового порога, потеря ненормированного анальгетического эффекта и потеря анальгетического эффекта соответственно/ у самцов F_2 в тестах отдергивания хвоста (А,Б) и горячая пластинка (В,Г). Остальные обозначения и параметры идентичны таковым у рис.20.

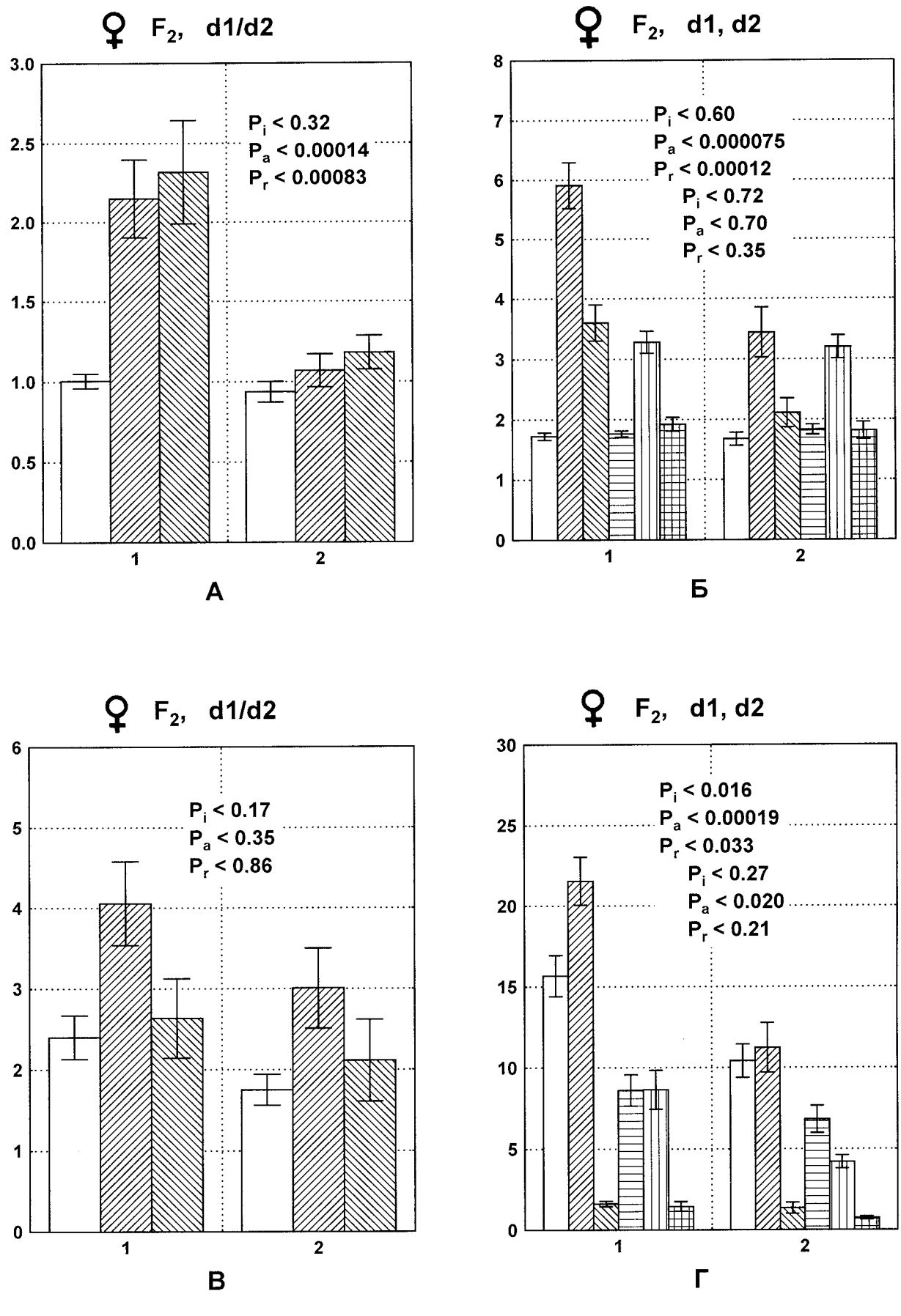
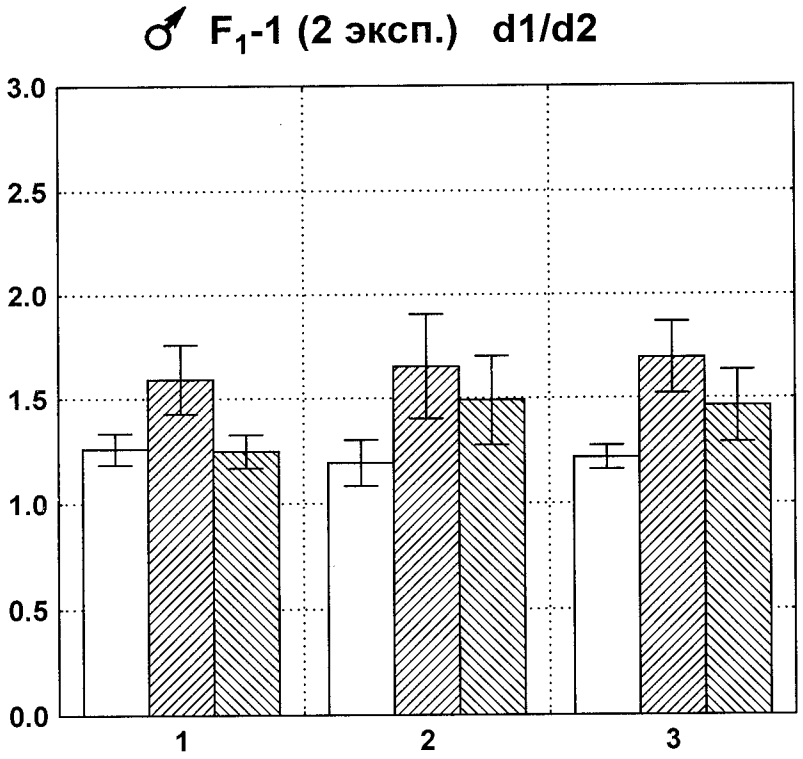

♀ F2, d1/d2
Pi < 0.32
Pa < 0.00014
Pr < 0.00083
А
♀ F2, d1, d2
Pi < 0.60
Pa < 0.000075
Pr < 0.00012
Pi < 0.72
Pa < 0.70
Pr < 0.35
Б
♀ F2, d1/d2
Pi < 0.17
Pa < 0.35
Pr < 0.86
В
♀ F2, d1, d2
Pi < 0.016
Pa < 0.00019
Pr < 0.033
Pi < 0.27
Pa < 0.020
Pr < 0.21
Г

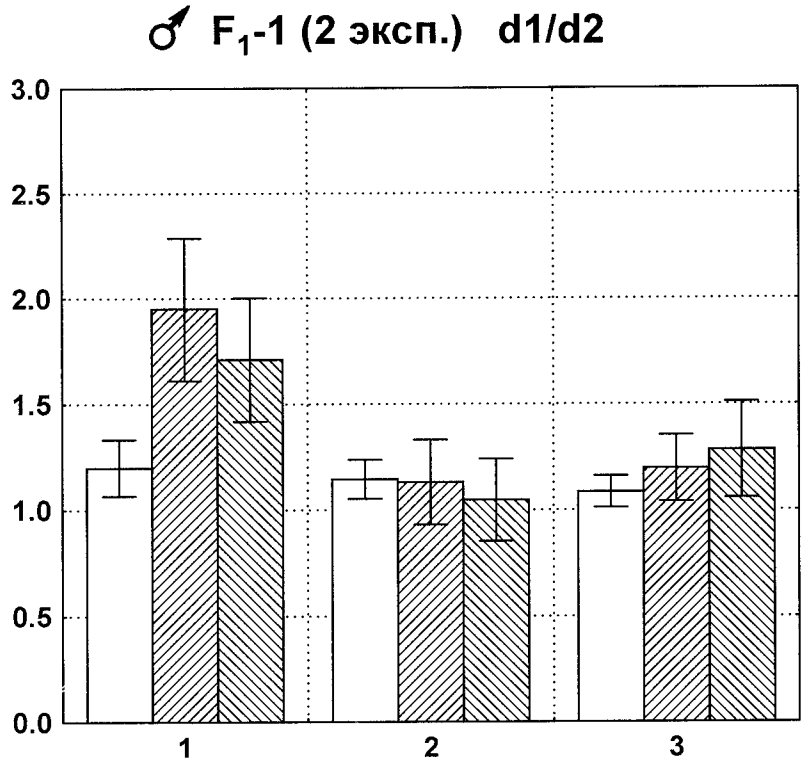
Рис. 25

Рис.25. Фоновые пороги болевой чувствительности (i), ненормированный анальгетический эффект морфина (a) и анальгетический эффект морфина, нормированный на фоновый порог болевой чувствительности (r) /реакция на морфин/ при первом (d1) и втором (d2) введении морфина (Б,Г) и отношение указанных величин (d1/d2) (А,В) /потеря фонового порога, потеря ненормированного анальгетического эффекта и потеря анальгетического эффекта соответственно/ у самок F_2 в тестах отдергивания хвоста (А,Б) и горячая пластинка (В,Г). Остальные обозначения и параметры идентичны таковым у рис.20.



А

	P_{12}	P_{13}	P_{23}	$P_{(1+2)3}$
I	0.53	0.82	0.82	0.98
A	0.76	0.72	0.63	0.61
R	0.59	0.74	0.71	1.00



Б

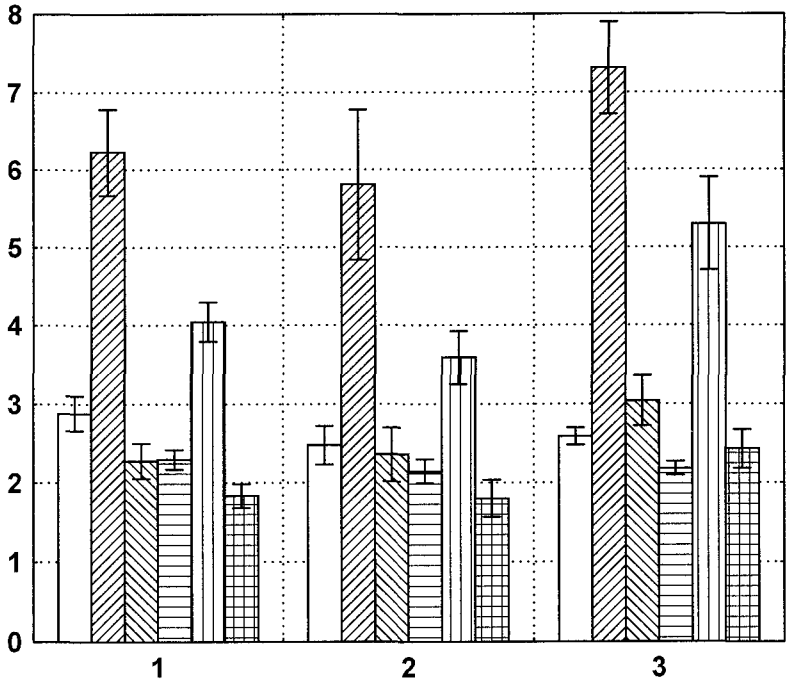
	P_{12}	P_{13}	P_{23}	$P_{(1+2)3}$
I	0.98	0.66	0.60	0.56
A	0.050	0.047	0.94	0.18
R	0.068	0.12	0.73	0.42

Рис. 26

Рис.26. Отношение результатов 1-го тестирования самцов F_1 1-го в эксперименте №2 к результатам 2-го тестирования этих же животных (день1/день2): фоновые пороги болевой чувствительности (i), ненормированный анальгетический эффект морфина (a) и анальгетический эффект морфина, нормированный на фоновый порог болевой чувствительности (r) /реакция на морфин/ в тесте отдергивания хвоста (А) и горячая пластинка (Б). Таким образом, на графике представлены потеря фонового порога, потеря ненормированного анальгетического эффекта и потеря анальгетического эффекта соответственно. Образовавшие представленный график пороги болевой чувствительности были измерены непосредственно до 1-го и 2-го введения морфина и через 30 минут после каждой из упомянутых инъекций. Интервал времени между первым и вторым введением морфина составлял 24 часа, доза - 10 мг/кг внутрибрюшинно в обоих случаях.

Группа 1 - потомки морфинизированных самцов, группа 2 - потомки самцов, получивших морфин в дозе 25 мг/кг за 24 часа до 1-го спаривания с интактными самками, группа 3 - потомки контрольных животных. По оси ординат отложены безразмерные величины, каждая из которых является отношением результата 1-го тестирования ко 2-му.

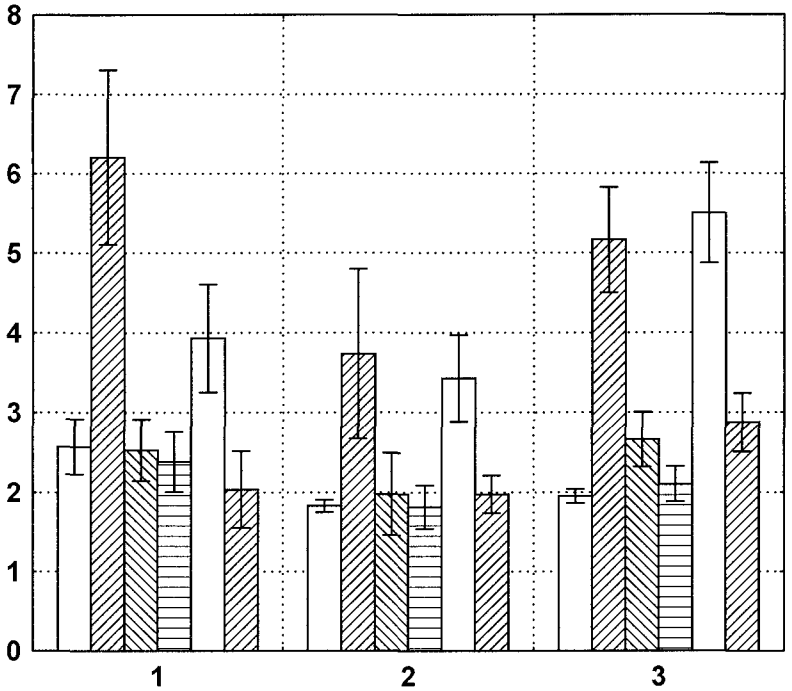
♂ F_1-1 (2 эксп.) d1, d2



А

	P_{12}	P_{13}	P_{23}	$P_{(1+2)3}$
I 1	0.17	0.39	0.30	0.96
A1	0.29	0.27	0.11	0.10
R1	0.98	0.13	0.080	0.046
I 2	0.33	0.46	0.75	0.77
A2	0.23	0.25	0.047	0.060
R2	0.53	0.12	0.085	0.046

♂ F_1-1 (2 эксп.) d1, d2



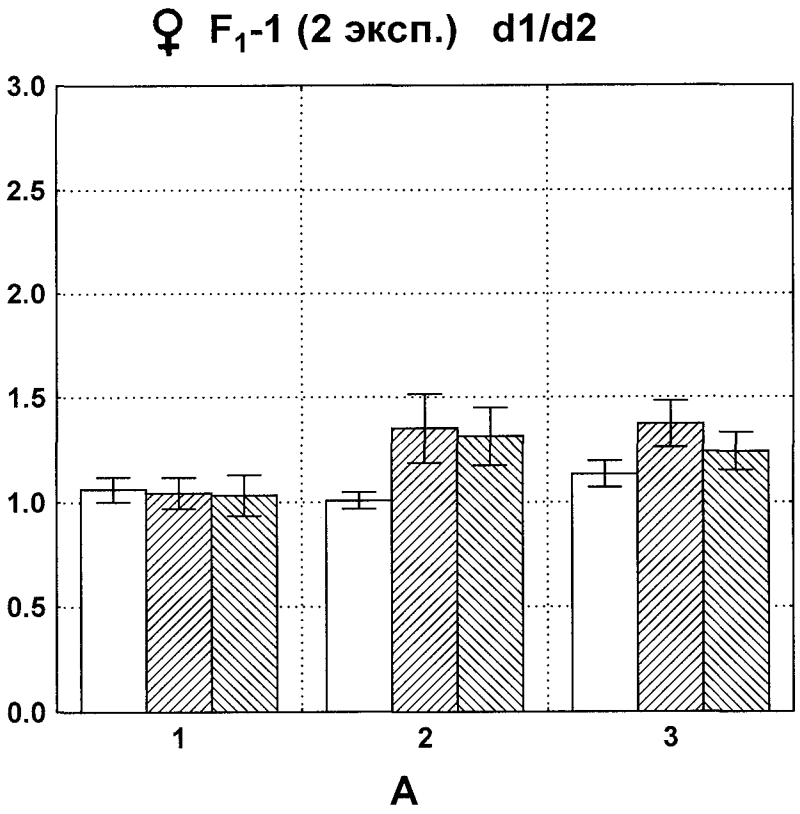
Б

	P_{12}	P_{13}	P_{23}	$P_{(1+2)3}$
I 1	0.25	0.40	0.44	0.92
A1	0.036	0.56	0.041	0.41
R1	0.13	0.90	0.031	0.18
I 2	0.26	0.75	0.20	0.59
A2	0.43	0.076	0.058	0.025
R2	0.47	0.047	0.19	0.043

Рис. 27

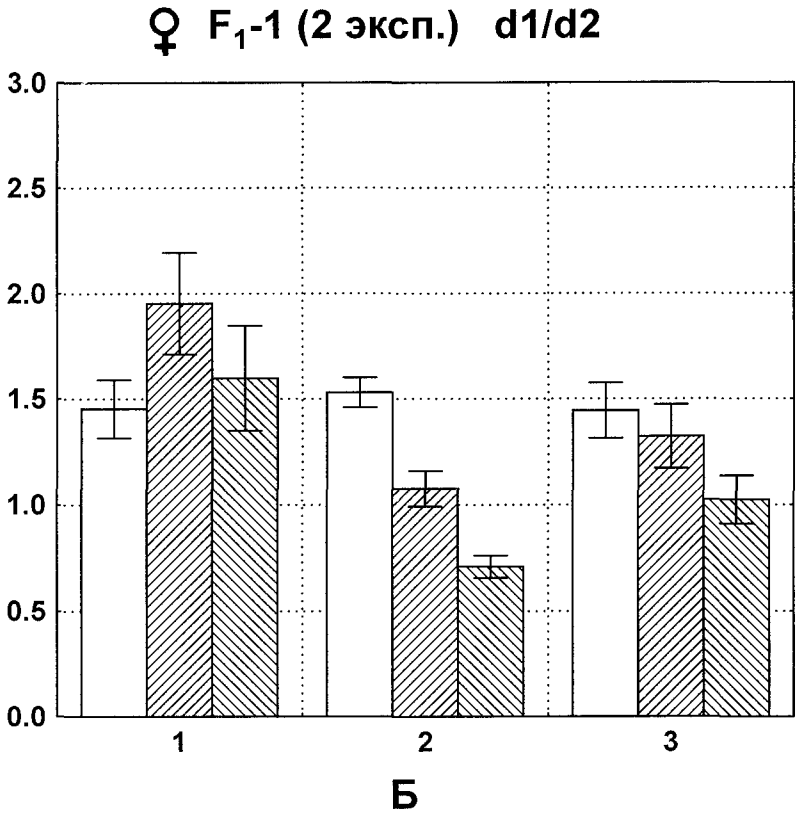
Рис.27. Фоновые пороги болевой чувствительности (i), ненормированный анальгетический эффект морфина (a) и анальгетический эффект морфина, нормированный на фоновый порог болевой чувствительности (r) /реакция на морфин/ при 1-м (i1, a1, r1) и 2-м (i2, a2, r2) введении морфина у самцов F_1, полученных от 1-го спаривания, в эксперименте №2 в тестах отдергивания хвоста (А) и горячая пластинка (Б). Интервал времени между первым и вторым введением морфина составлял 24 часа, доза в обоих случаях была одинаковой - 10 мг/кг внутрибрюшинно. Измерение анальгетического эффекта производили через 30 мин. после инъекции.

Группа 1 - потомки морфинизированных самцов, группа 2 - потомки самцов, получивших морфин в дозе 25 мг/кг за 24 часа до 1-го спаривания с интактными самками, группа 3 - потомки контрольных животных. По оси ординат отложены в секундах латентный период выдергивания хвоста из подогретой (56^0C) воды (А) и аналогичный период первого облизывания лап на горячей (58^0C) пластине (Б) до введения 10 мг/кг морфина (i) и через 30 минут после его введения (a), по этой же оси отложено отношение указанных величин a/r - анальгетический эффект морфина (r), безразмерная величина.



А

	P_{12}	P_{13}	P_{23}	$P_{(1+2)3}$
I	0.62	0.41	0.095	0.13
A	0.19	0.054	0.75	0.18
R	0.18	0.14	0.92	0.42

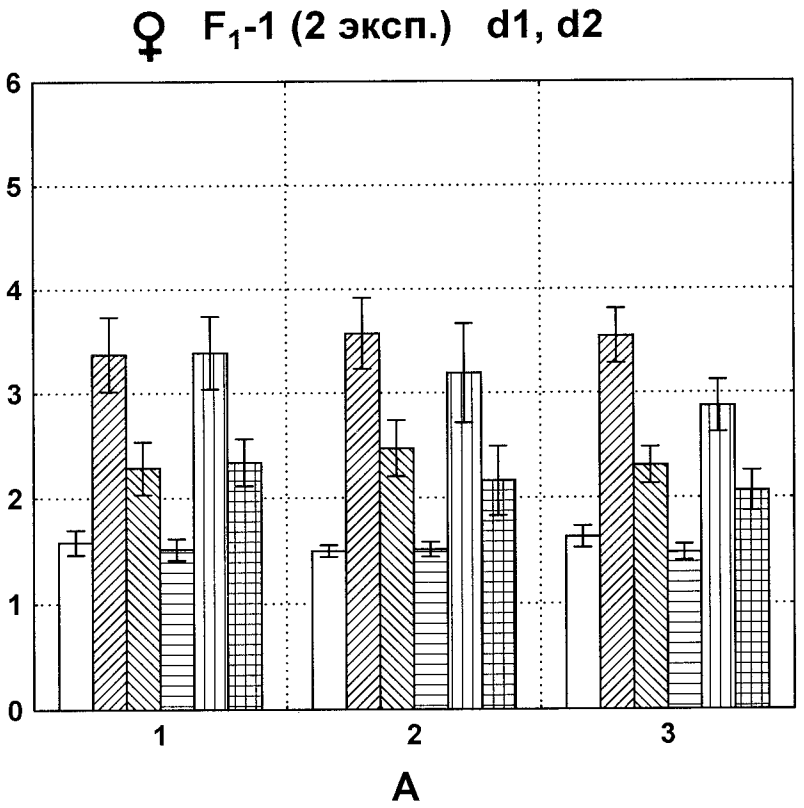


Б

	P_{12}	P_{13}	P_{23}	$P_{(1+2)3}$
I	0.47	0.59	0.12	0.21
A	0.0013	0.017	0.43	0.37
R	0.0010	0.052	0.053	0.93

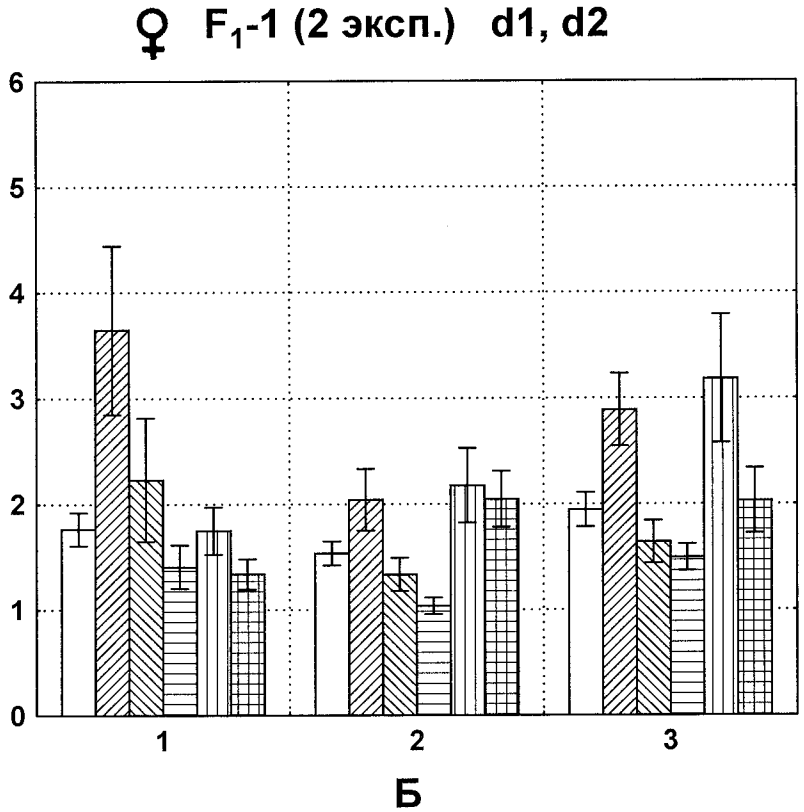
Рис. 28

Рис.28. Отношение результатов 1-го тестирования самок F_1 1-го в эксперименте №2 к результатам 2-го тестирования этих же животных (день1/день2): фоновые пороги болевой чувствительности (i), ненормированный анальгетический эффект морфина (a) и анальгетический эффект морфина, нормированный на фоновый порог болевой чувствительности (r) /реакция на морфин/ в тесте отдергивания хвоста (А) и горячая пластинка (Б). Таким образом, на графике представлены потеря фонового порога, потеря ненормированного анальгетического эффекта и потеря анальгетического эффекта соответственно. Остальные обозначения и параметры идентичны таковым у рис.26.



А

	P_{12}	P_{13}	P_{23}	$P_{(1+2)3}$
I 1	0.77	0.93	0.66	0.75
A1	0.97	0.50	0.90	0.75
R1	0.64	0.81	0.78	0.97
I 2	0.93	0.76	0.63	0.63
A2	0.31	0.096	0.98	0.33
R2	0.22	0.27	0.82	0.60

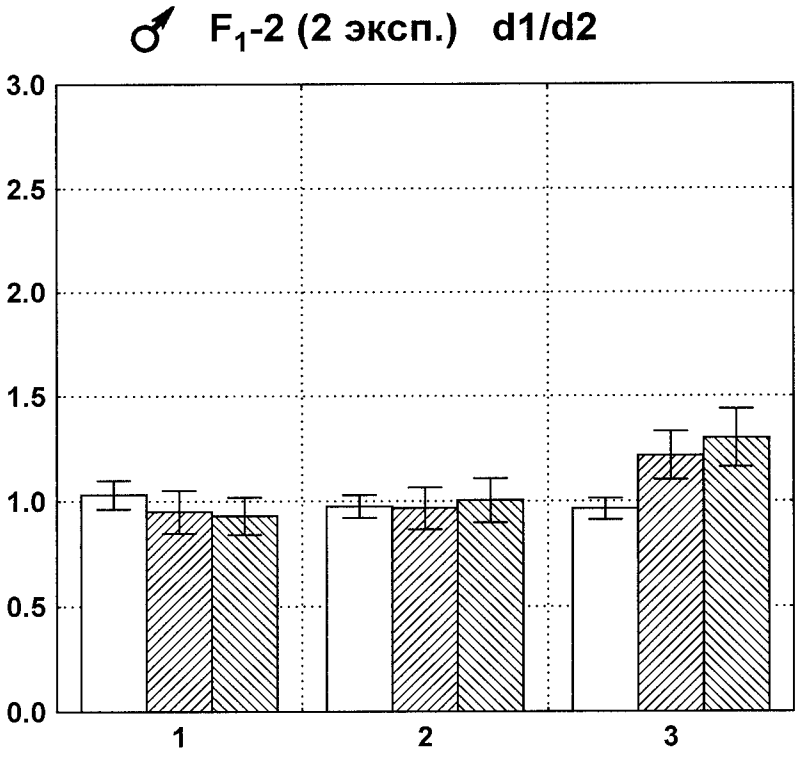


Б

	P_{12}	P_{13}	P_{23}	$P_{(1+2)3}$
I 1	0.51	0.29	0.030	0.051
A1	0.12	0.99	0.032	0.18
R1	0.27	0.54	0.50	0.94
I 2	0.065	0.089	0.00097	0.0023
A2	0.54	0.16	0.29	0.14
R2	0.051	0.13	0.54	0.62

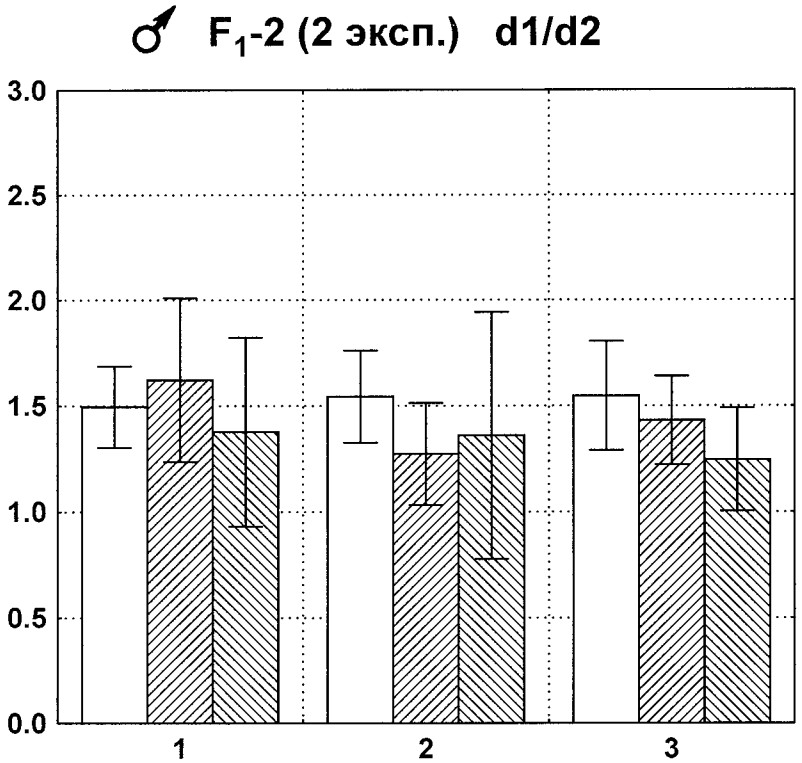
Рис. 29

Рис.29. Фоновые пороги болевой чувствительности (i), ненормированный анальгетический эффект морфина (a) и анальгетический эффект морфина, нормированный на фоновый порог болевой чувствительности (r) /реакция на морфин/ при 1-м (i1, a1, r1) и 2-м (i2, a2, r2) введении морфина у самок F_1, полученных от 1-го спаривания, в эксперименте №2 в тестах отдергивания хвоста (А) и горячая пластинка (Б). Остальные обозначения и параметры идентичны таковым у рис.27.



А

	P_{12}	P_{13}	P_{23}	$P_{(1+2)3}$
I	0.42	0.39	0.80	0.54
A	0.97	0.19	0.11	0.086
R	0.69	0.070	0.10	0.041



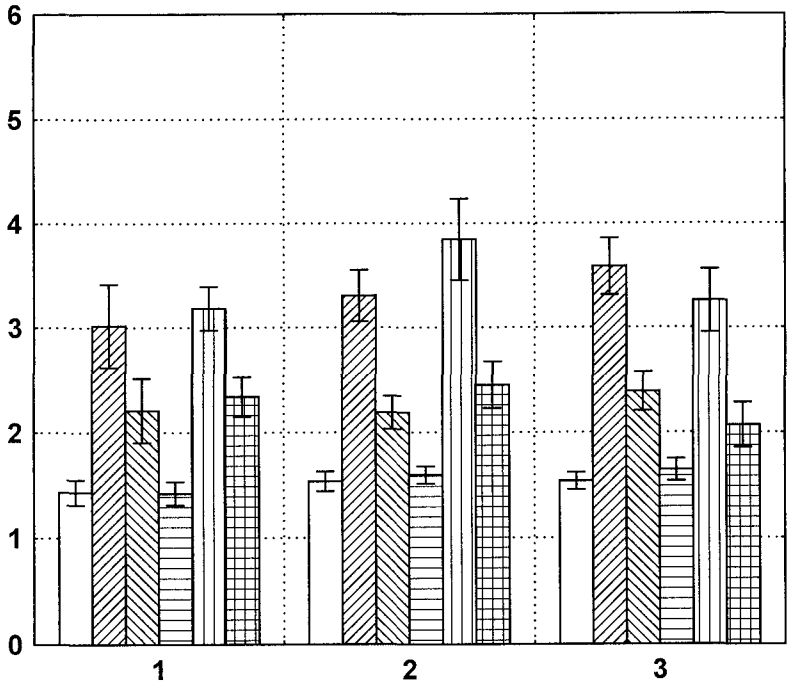
Б

	P_{12}	P_{13}	P_{23}	$P_{(1+2)3}$
I	0.85	0.43	0.74	0.53
A	0.58	0.94	0.41	0.61
R	0.58	0.90	0.43	1.00

Рис. 30

Рис.30. Отношение результатов 1-го тестирования самцов F_1 2-го в эксперименте №2 к результатам 2-го тестирования этих же животных (день1/день2): фоновые пороги болевой чувствительности (i), ненормированный анальгетический эффект морфина (a) и анальгетический эффект морфина, нормированный на фоновый порог болевой чувствительности (r) /реакция на морфин/ в тесте отдергивания хвоста (А) и горячая пластинка (Б). Таким образом, на графике представлены потеря фонового порога, потеря ненормированного анальгетического эффекта и потеря анальгетического эффекта соответственно. Остальные обозначения и параметры идентичны таковым у рис.26.

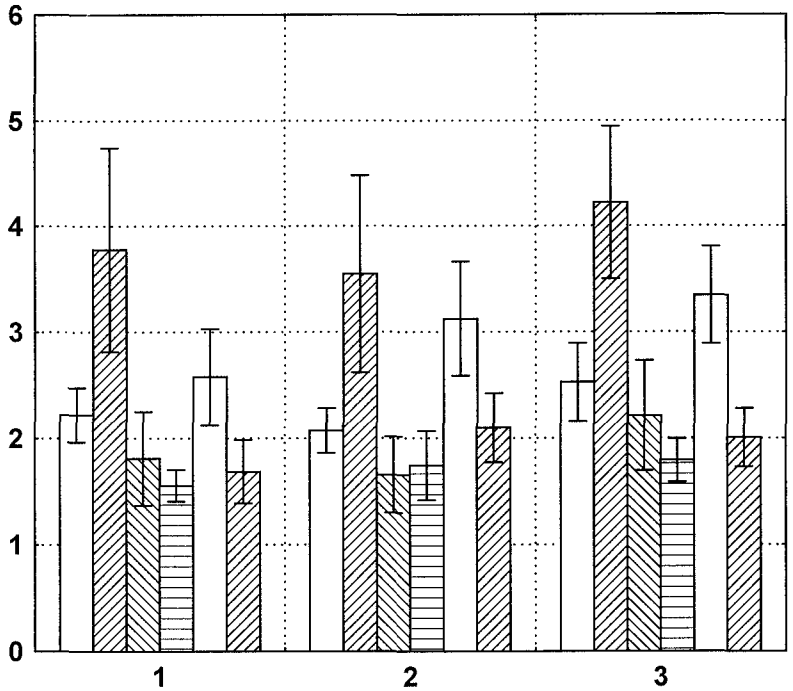
♂ F_1-2 (2 эксп.) d1, d2



А

	P_{12}	P_{13}	P_{23}	$P_{(1+2)3}$
I 1	0.29	0.18	0.82	0.39
A1	0.37	0.13	0.36	0.16
R1	0.85	0.43	0.31	0.28
I 2	0.21	0.19	0.92	0.45
A2	0.22	0.83	0.30	0.43
R2	0.69	0.25	0.12	0.10

♂ F_1-2 (2 эксп.) d1, d2

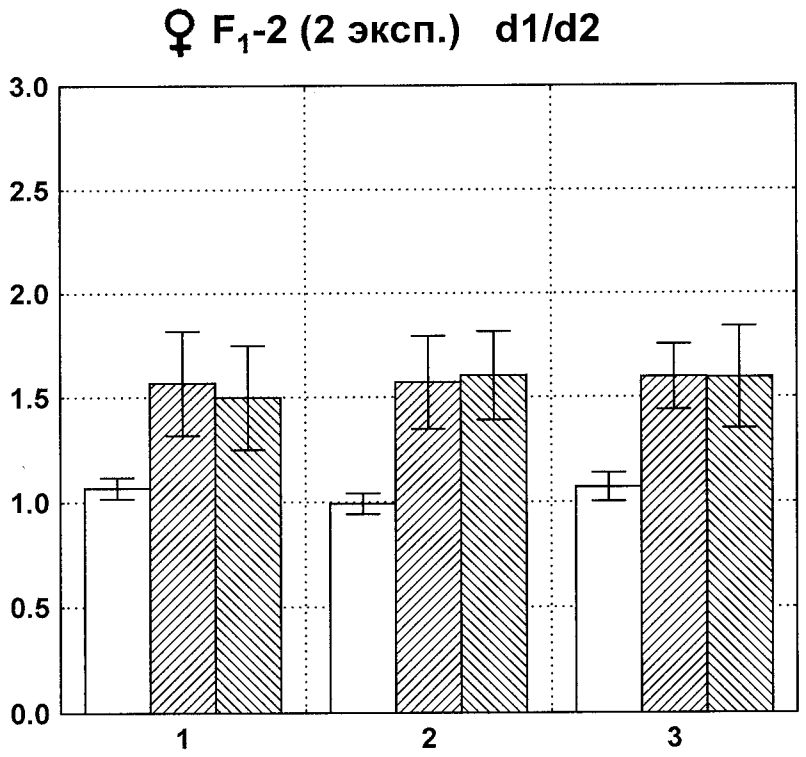


Б

	P_{12}	P_{13}	P_{23}	$P_{(1+2)3}$
I 1	0.67	0.85	0.74	0.75
A1	0.65	0.33	0.15	0.14
R1	0.93	0.86	0.50	0.60
I 2	0.53	0.46	0.37	0.33
A2	0.93	0.21	0.50	0.27
R2	0.42	0.21	0.95	0.53

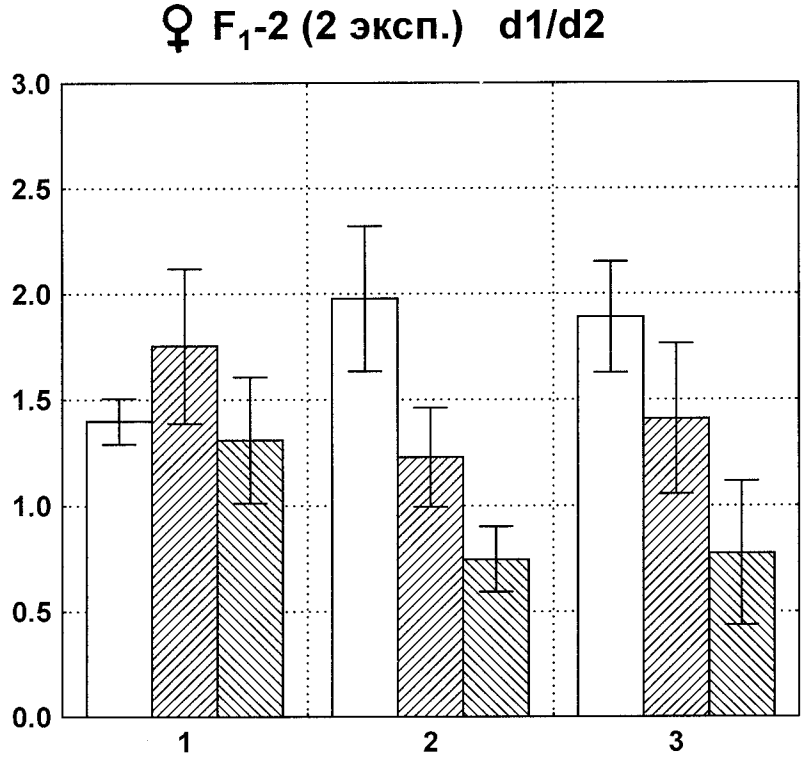
Рис. 31

Рис.31. Фоновые пороги болевой чувствительности (i), ненормированный анальгетический эффект морфина (a) и анальгетический эффект морфина, нормированный на фоновый порог болевой чувствительности (r) /реакция на морфин/ при 1-м (i1, a1, r1) и 2-м (i2, a2, r2) введении морфина у самцов F_1, полученных от 2-го спаривания, в эксперименте №2 в тестах отдергивания хвоста (А) и горячая пластинка (Б). Остальные обозначения и параметры идентичны таковым у рис.27.



А

	P_{12}	P_{13}	P_{23}	$P_{(1+2)3}$
I	0.32	0.89	0.40	0.59
A	0.84	0.64	0.70	0.62
R	0.50	0.64	0.59	1.00



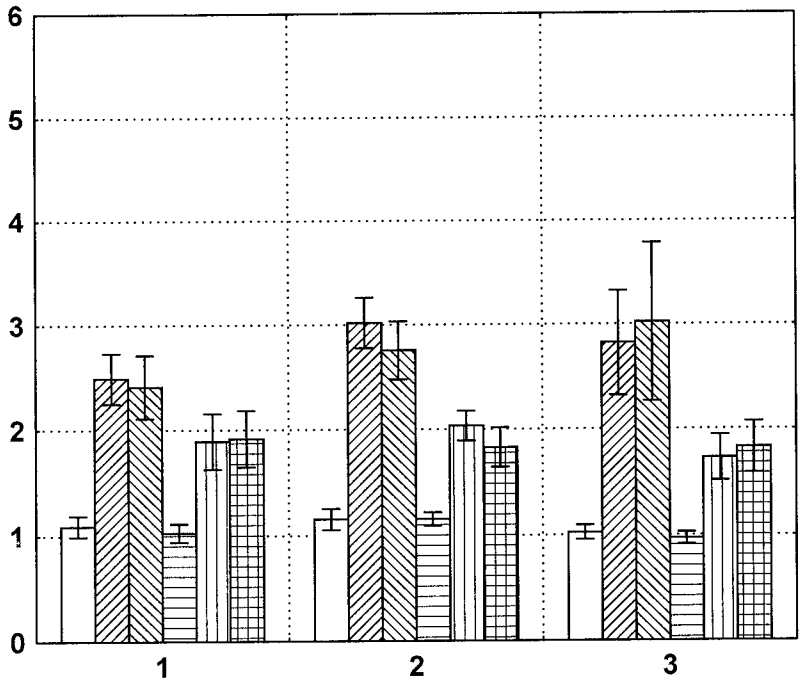
Б

	P_{12}	P_{13}	P_{23}	$P_{(1+2)3}$
I	0.59	0.12	0.93	0.32
A	0.46	0.52	0.87	0.63
R	0.16	0.10	0.25	0.10

Рис. 32

Рис.32. Отношение результатов 1-го тестирования самок F_1 2-го в эксперименте №2 к результатам 2-го тестирования этих же животных (день1/день2): фоновые пороги болевой чувствительности (i), ненормированный анальгетический эффект морфина (a) и анальгетический эффект морфина, нормированный на фоновый порог болевой чувствительности (r) /реакция на морфин/ в тесте отдергивания хвоста (А) и горячая пластинка (Б). Таким образом, на графике представлены потеря фонового порога, потеря ненормированного анальгетического эффекта и потеря анальгетического эффекта соответственно. Остальные обозначения и параметры идентичны таковым у рис.26.

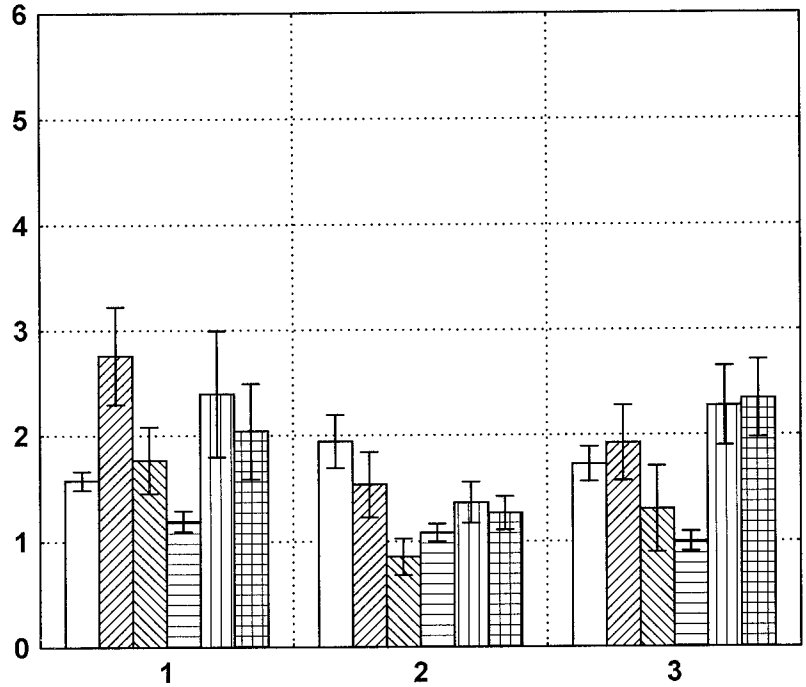
♀ F_1-2 (2 эксп.) d1, d2



А

	P_{12}	P_{13}	P_{23}	$P_{(1+2)3}$
I 1	0.62	0.81	0.36	0.52
A1	0.12	0.66	0.40	0.85
R1	0.21	0.59	0.59	0.96
I 2	0.14	0.74	0.058	0.22
A2	0.26	0.84	0.17	0.39
R2	0.69	0.84	0.82	0.80

♀ F_1-2 (2 эксп.) d1, d2



Б

	P_{12}	P_{13}	P_{23}	$P_{(1+2)3}$
I 1	0.51	0.84	0.51	0.82
A1	0.069	0.33	0.094	0.49
R1	0.064	0.22	0.25	0.89
I 2	0.42	0.12	0.32	0.13
A2	0.24	0.48	0.053	0.14
R2	0.42	0.32	0.015	0.056

Рис. 33

Рис.33. Фоновые пороги болевой чувствительности (i), ненормированный анальгетический эффект морфина (a) и анальгетический эффект морфина, нормированный на фоновый порог болевой чувствительности (r) /реакция на морфин/ при 1-м (i1, a1, r1) и 2-м (i2, a2, r2) введении морфина у самок F_1, полученных от 2-го спаривания, в эксперименте №2 в тестах отдергивания хвоста (А) и горячая пластинка (Б). Остальные обозначения и параметры идентичны таковым у рис.27.

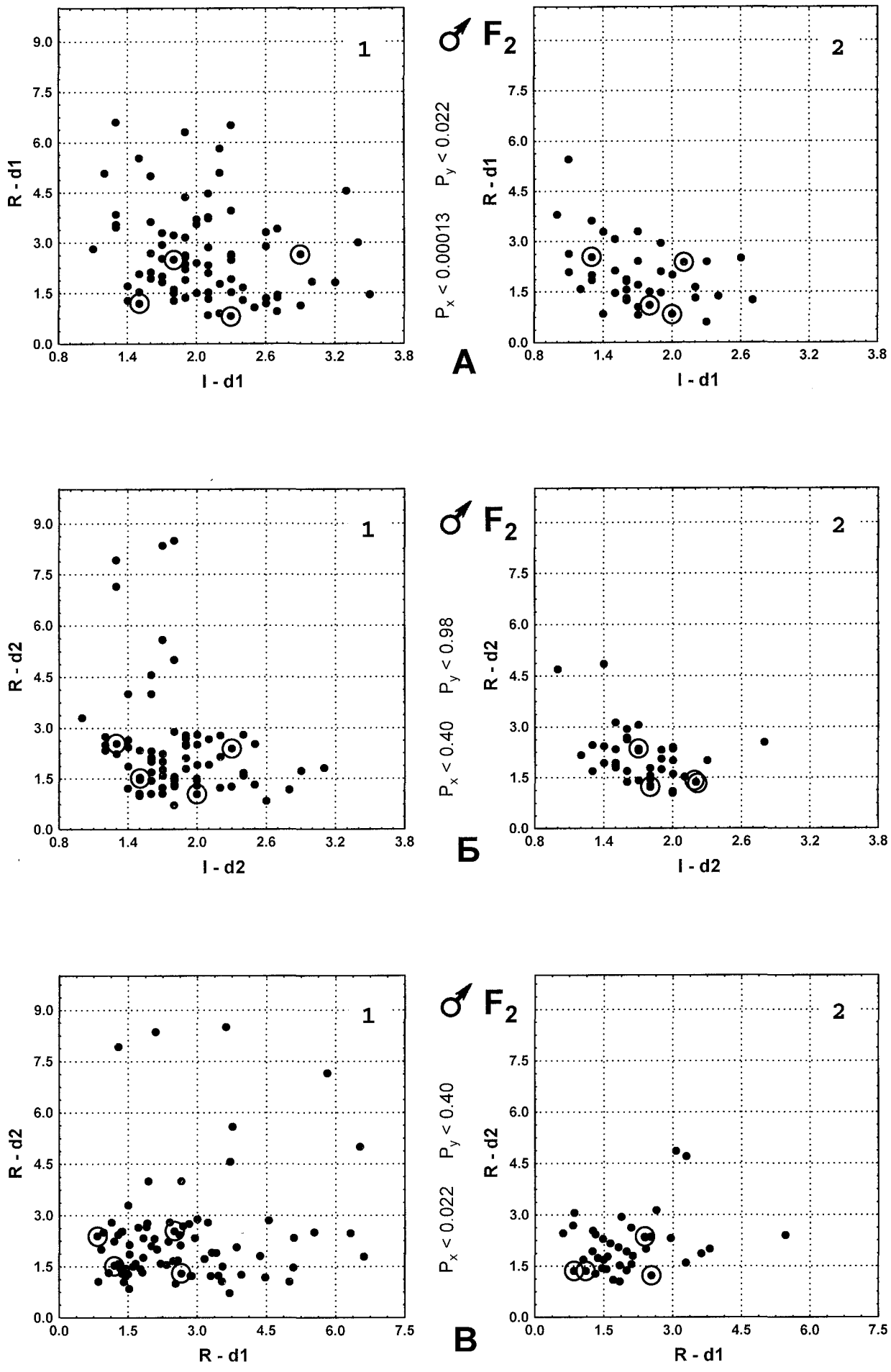

1
2
♂ F2
R - d1
I - d1
Px < 0.00013 Py < 0.022
А
R - d2
I - d2
Px < 0.40 Py < 0.98
Б
Px < 0.022 Py < 0.40
В

Рис. 34

Рис.34. Корреляция между фоновым порогом болевой чувствительности и анальгетическим эффектом морфина у самцов поколения F_2 в тесте отдергивания хвоста при 1-м введении морфина (А), аналогичная корреляция при 2-м введении морфина (Б) и корреляция между анальгетическими эффектами морфина при 1-м и 2-м введениях (В). На левом поле, отмеченном цифрой 1, изображены животные опытной группы, на правом поле, отмеченном цифрой 2, - животные контрольной группы. Каждая точка соответствует одному животному. На (А) и (Б) на абсцисс отложен в секундах фоновый латентный период выдергивания хвоста из подогретой (56^0С) воды, на оси ординат - отношение латентного периода реакции через 30 минут после введения 10 мг/кг морфина к соответствующему фоновому значению. На (В) на оси абсцисс отложена реакция на 1-е введение морфина, на оси ординат - реакция на 2-е введение морфина, то есть ось абсцисс (В) тождественна оси ординат (А), ось ординат (В) тождественна оси ординат (Б). Как "P_X" обозначены достоверности отличий по оси абсцисс, как "P_y" - достоверности отличий по оси ординат, рассчитанные по критерию Вилкоксона-Манна-Уитни. Кружками отмечены животные, использованные в дальнейшем для анализа содержания синаптофизина в мозге.

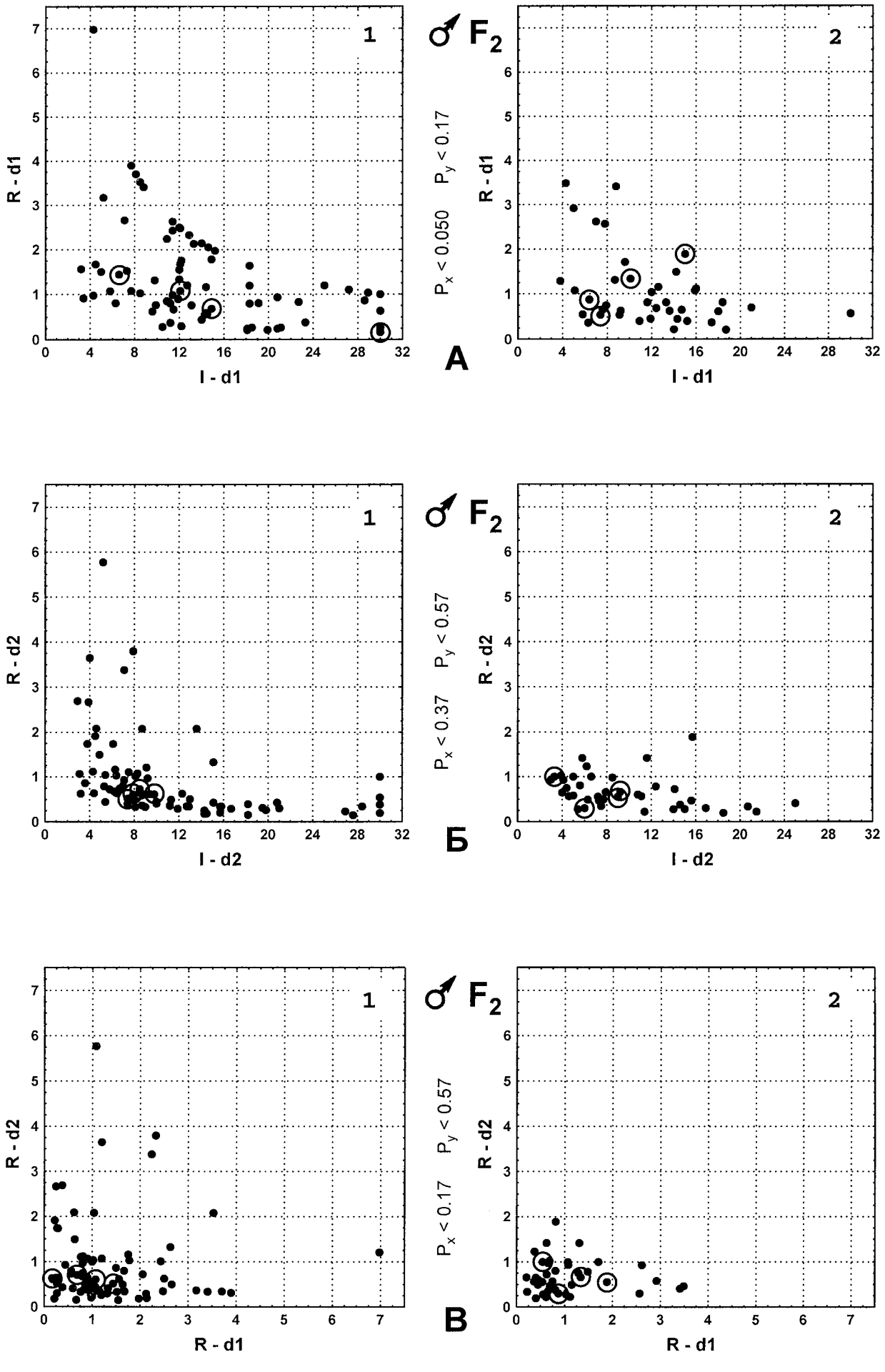


Рис. 35

Рис.35. Корреляция между фоновым порогом болевой чувствительности и анальгетическим эффектом морфина у самцов поколения F_2 в тесте горячая пластинка при 1-м введении морфина (А), аналогичная корреляция при 2-м введении морфина (Б) и корреляция между анальгетическими эффектами морфина при 1-м и 2-м введениях (В). На левом поле, отмеченном цифрой 1, изображены животные опытной группы, на правом поле, отмеченном цифрой 2, - животные контрольной группы. Каждая точка соответствует одному животному. На (А) и (Б) на абсцисс отложен в секундах фоновый латентный период первого облизывания лап на горячей (58^0C) пластине, на оси ординат - отношение латентного периода реакции через 30 минут после введения 10 мг/кг морфина к соответствующему фоновому значению. На (В) на оси абсцисс отложена реакция на 1-е введение морфина, на оси ординат - реакция на 2-е введение морфина, то есть ось абсцисс (В) тождественна оси ординат (А), ось ординат (В) тождественна оси ординат (Б). Как "P_X" обозначены достоверности отличий по оси абсцисс, как "P_y" - достоверности отличий по оси ординат, рассчитанные по критерию Вилкоксона-Манна-Уитни. Кружками отмечены животные, использованные в дальнейшем для анализа содержания синаптофизина в мозге.

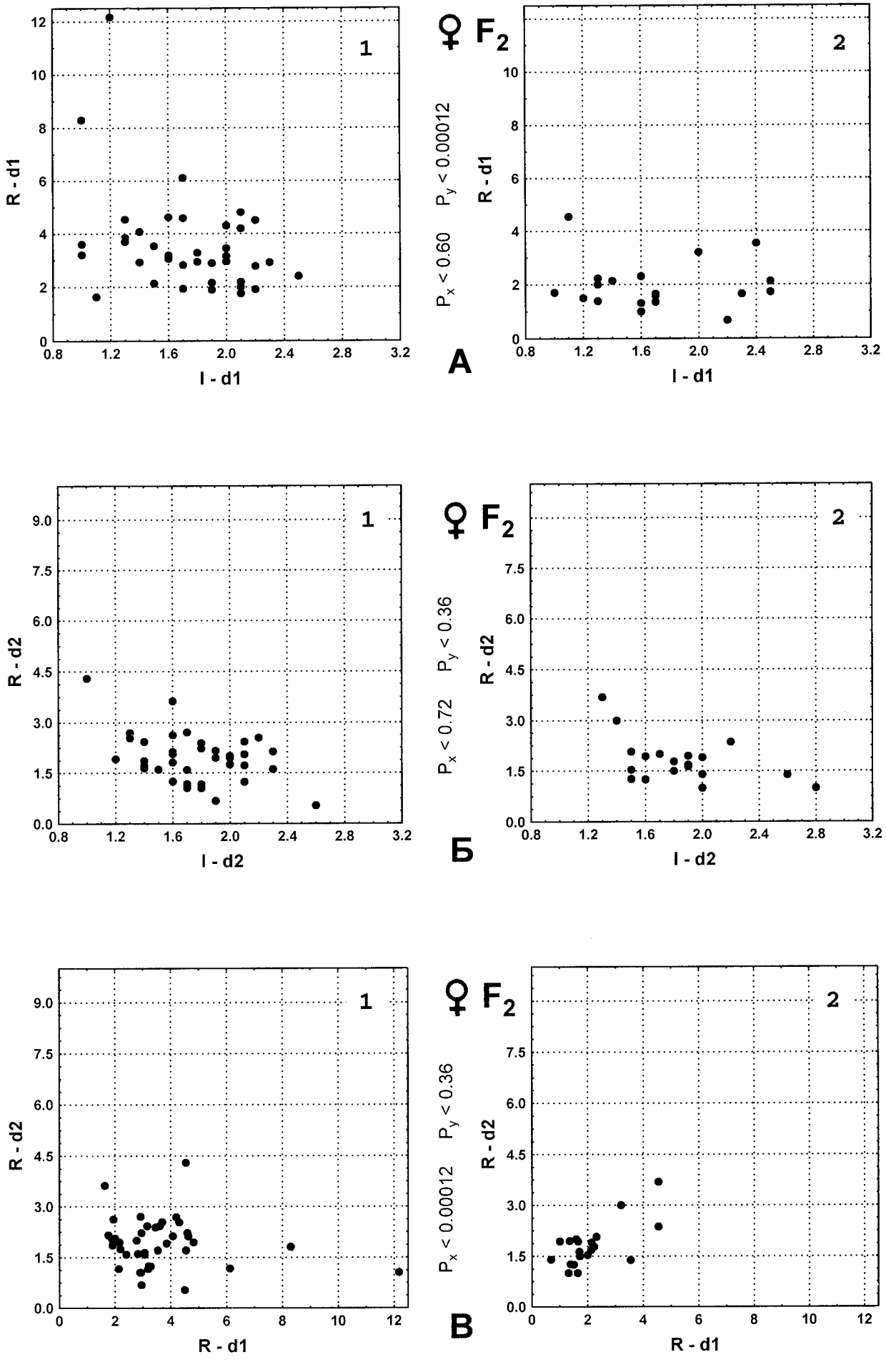

1
R - d1
I - d1
♀ F2
2
Px < 0.60 Py < 0.00012
А
1
R - d2
I - d2
♀ F2
2
Px < 0.72 Py < 0.36
Б
1
R - d2
R - d1
♀ F2
2
Px < 0.00012 Py < 0.36
В

Рис. 36

Рис.36. Корреляция между фоновым порогом болевой чувствительности и анальгетическим эффектом морфина у самок поколения F_2 в тесте отдергивания хвоста при 1-м введении морфина (А), аналогичная корреляция при 2-м введении морфина (Б) и корреляция между анальгетическими эффектами морфина при 1-м и 2-м введениях (В). Остальные обозначения идентичны рис.34.

hp

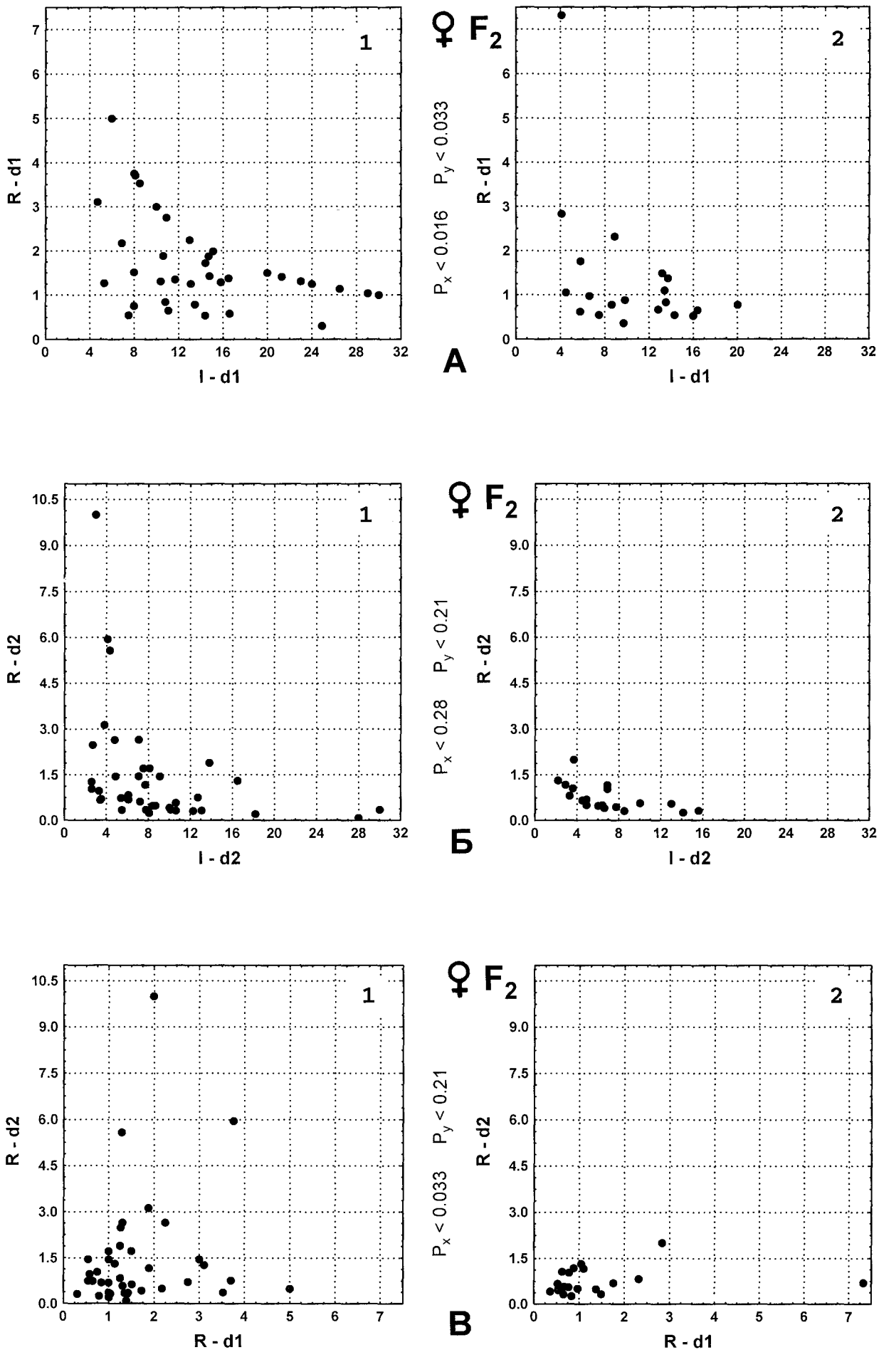
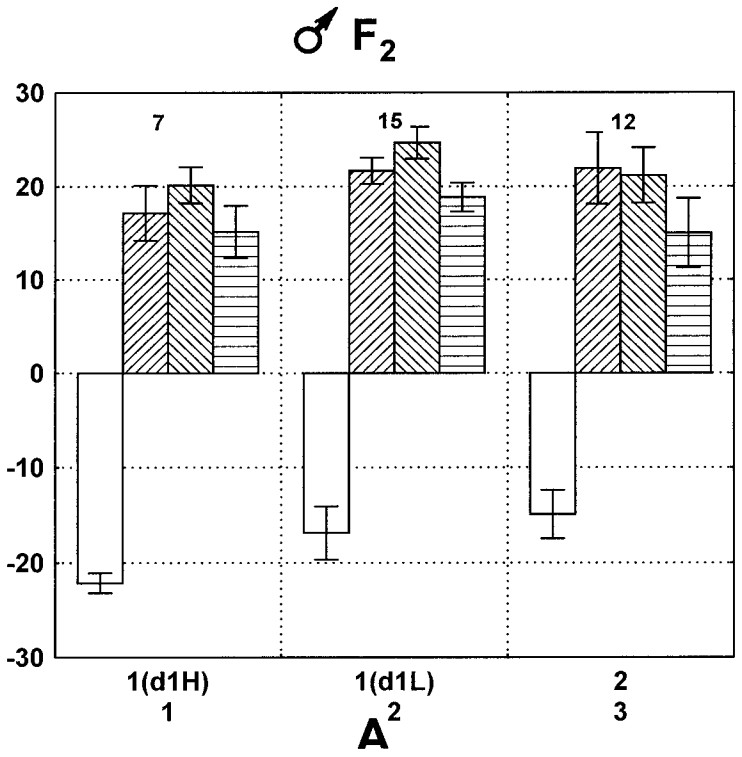
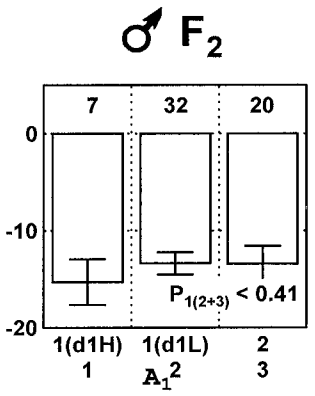

1
R - d1
l - d1
♀ F2
2
Px < 0.016 Py < 0.033
R - d1
l - d1
А
1
R - d2
l - d2
♀ F2
2
Px < 0.28 Py < 0.21
R - d2
l - d2
Б
1
R - d2
R - d1
♀ F2
2
Px < 0.033 Py < 0.21
R - d2
R - d1
В

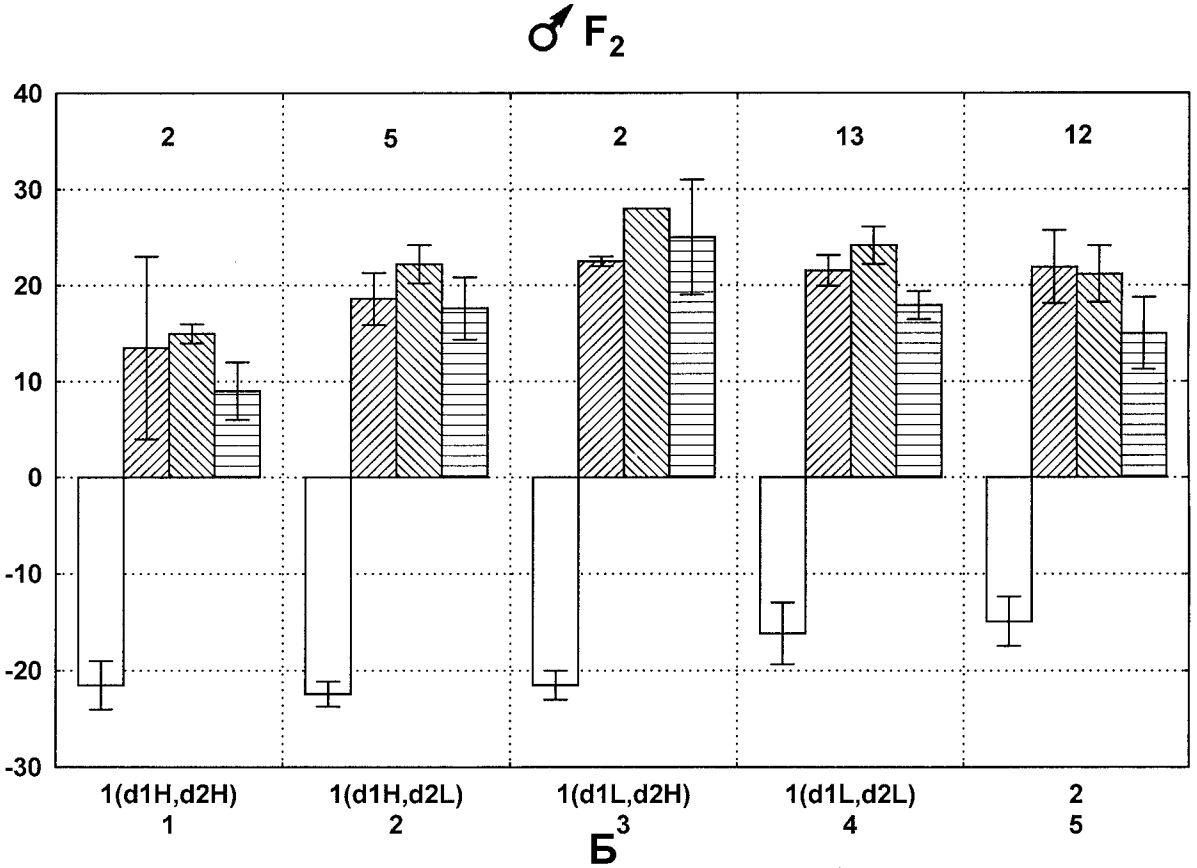
Рис. 37

Рис.37. Корреляция между фоновым порогом болевой чувствительности и анальгетическим эффектом морфина у самок поколения F_2 в тесте горячая пластинка при 1-м введении морфина (А), аналогичная корреляция при 2-м введении морфина (Б) и корреляция между анальгетическими эффектами морфина при 1-м и 2-м введениях (В). Остальные обозначения идентичны рис.35.





	P_{12}	P_{13}	P_{23}	$P_{(1+2)3}$	$P_{1(2+3)}$
M	0.47	0.011	0.31	0.068	0.087
24	0.17	0.70	0.41	0.66	0.31
36	0.10	0.86	0.24	0.34	0.37
48	0.22	0.96	0.30	0.43	0.48



	P_{12}	P_{13}	P_{14}	P_{15}	P_{23}	P_{24}	P_{25}	P_{34}	P_{35}	P_{45}	$P_{(123)4}$	$P_{(123)5}$	$P_{(123)(45)}$	$P_{(12)5}$
M	0.43	1.00	0.73	0.14	0.68	0.48	0.019	0.66	0.14	0.49	0.44	0.0067	0.052	0.011
24	0.69	0.68	0.30	0.52	0.32	0.32	0.91	1.00	0.46	0.49	0.28	0.97	0.51	0.70
36	0.078	0.10	0.073	0.58	0.10	0.52	0.59	0.61	0.27	0.32	0.34	0.56	0.81	0.86
48	0.12	0.12	0.059	0.31	0.24	0.92	0.52	0.34	0.27	0.41	0.66	0.64	1.00	0.96

Рис. 38

Рис.38. Потеря веса в период морфинизации с повышением дозы 10-60 мг/кг (белые столбики на А,Б) и после введения 2 мг/кг налоксона (штрихованные столбики на А,Б) у крыс-самцов поколения F_2. Потеря веса в период морфинизации фиксированной дозой 10 мг/кг у крыс-самцов поколения F_2 (A_1). На (А) и (A_1) представленные данные образованы разными особями. По оси ординат отложена потеря веса животным в граммах, за нуль принят вес крысы непосредственно перед введением налоксона (А,Б) или вес через 20 часов после последней инъекции морфина (A_1), достоверности относятся к различиям между синхронным измерениям, т.е. между столбиками одной окраски, нижний индекс у "P" означает время в часах, прошедшее между введением налоксона и соответствующим взвешиванием; нижний индекс "m" означает, что данная достоверность относится ко всему периоду морфинизации (морфинизация с повышением дозы (А,Б) проводилась в течение 5.5 суток по протоколу (утро-вечер, мг/кг): 10-10, 20-20, 30-30, 40-40, 50-50, 60-*; через 6 часов после последней дозы морфина следовало введение налоксона 2 мг/кг; морфинизация фиксированной дозой проводилась в течение 7 суток путем введения 10 мг/кг морфина один раз в сутки в середине дня).

Группы на (А и A_1): Группа 1 - внуки хронически морфинизированных самцов, показавшие повышенную анальгетическую реакцию на 1-е введение 10 мг/кг морфина в тесте отдергивания хвоста 1(d1H). Группа 2 - внуки хронически морфинизированных самцов, имевшие нормальную анальгетическую реакцию на 1-е введение 10 мг/кг морфина в тесте отдергивания хвоста 1(d1L). Группа 3 - внуки контрольных животных 2.

Группы на (Б): Группа 1 - внуки хронически морфинизированных самцов, показавшие повышенную анальгетическую реакцию на 1-е и 2-е (через 24 часа) введение 10 мг/кг морфина в тесте отдергивания хвоста 1(d1H,d2H). Группа 2 - внуки хронически морфинизированных самцов, показавшие повышенную анальгетическую реакцию на 1-е, но не на 2-е введение 10 мг/кг морфина в тесте отдергивания хвоста 1(d1H,d2L). Группа 3 - внуки хронически морфинизированных самцов, имевшие нормальную анальгетическую реакцию на 1-е введение 10 мг/кг морфина, но повышенную анальгетическую реакцию на 2-е введение 10 мг/кг морфина в тесте отдергивания хвоста 1(d1L,d2H). Группа 4 - внуки хронически морфинизированных самцов, имевшие нормальную анальгетическую реакцию на 1-е и 2-е введение 10 мг/кг морфина в тесте отдергивания хвоста 1(d1L,d2L). Группа 5 - внуки контрольных животных 2. Над столбиками указано количество животных в соответствующих группах.

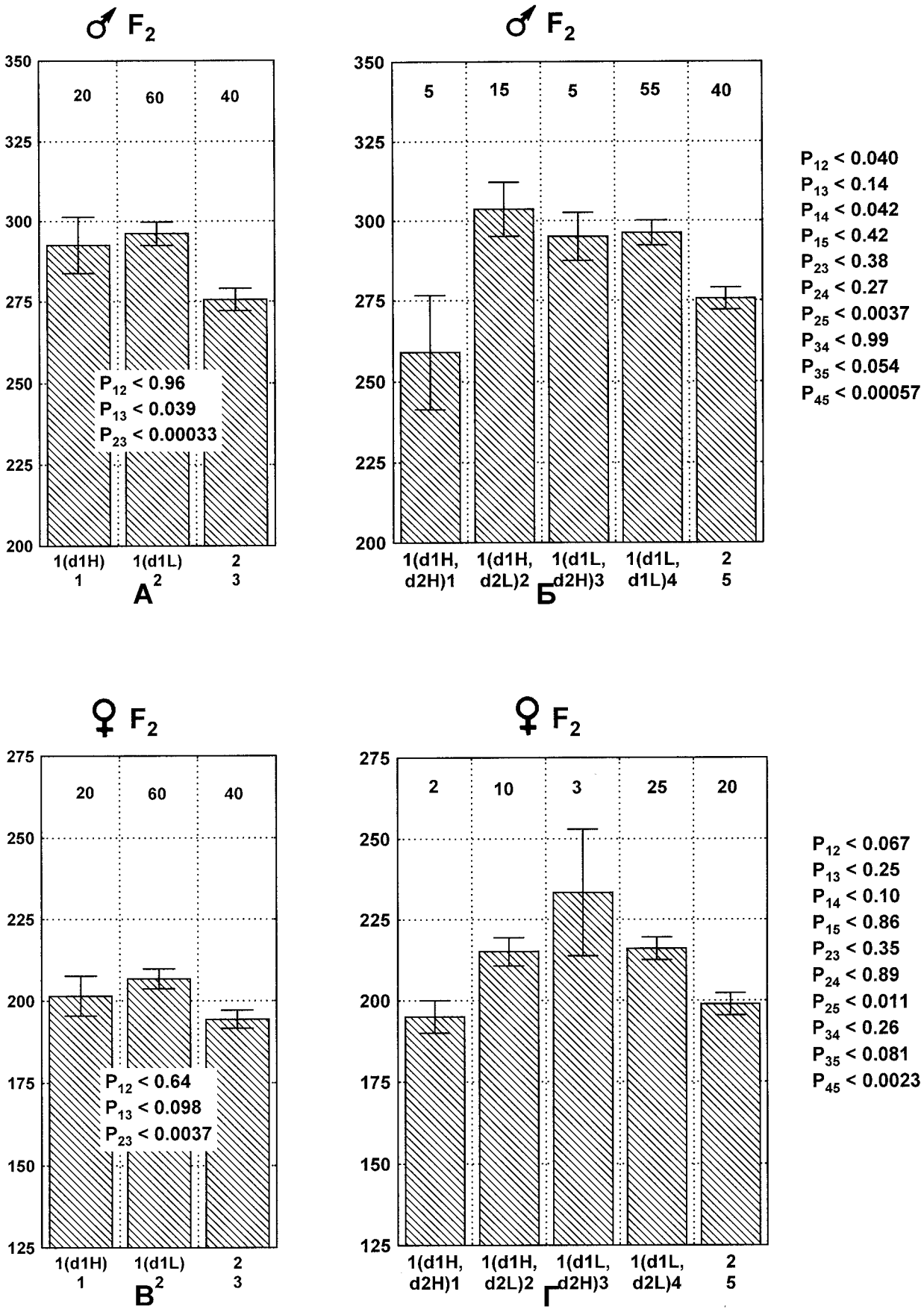

♂ F2
350
325
300
275
250
225
200
20
60
40
P12 < 0.96
P13 < 0.039
P23 < 0.00033
1(d1H) 1
1(d1L) 2
2 3
А
♂ F2
5
15
5
55
40
1(d1H, d2H)1
1(d1H, d2L)2
1(d1L, d2H)3
1(d1L, d1L)4
2 5
Б
P12 < 0.040
P13 < 0.14
P14 < 0.042
P15 < 0.42
P23 < 0.38
P24 < 0.27
P25 < 0.0037
P34 < 0.99
P35 < 0.054
P45 < 0.00057
♀ F2
275
250
225
200
175
150
125
20
60
40
P12 < 0.64
P13 < 0.098
P23 < 0.0037
1(d1H) 1
1(d1L) 2
2 3
В
♀ F2
2
10
3
25
20
1(d1H, d2H)1
1(d1H, d2L)2
1(d1L, d2H)3
1(d1L, d2L)4
2 5
Г
P12 < 0.067
P13 < 0.25
P14 < 0.10
P15 < 0.86
P23 < 0.35
P24 < 0.89
P25 < 0.011
P34 < 0.26
P35 < 0.081
P45 < 0.0023

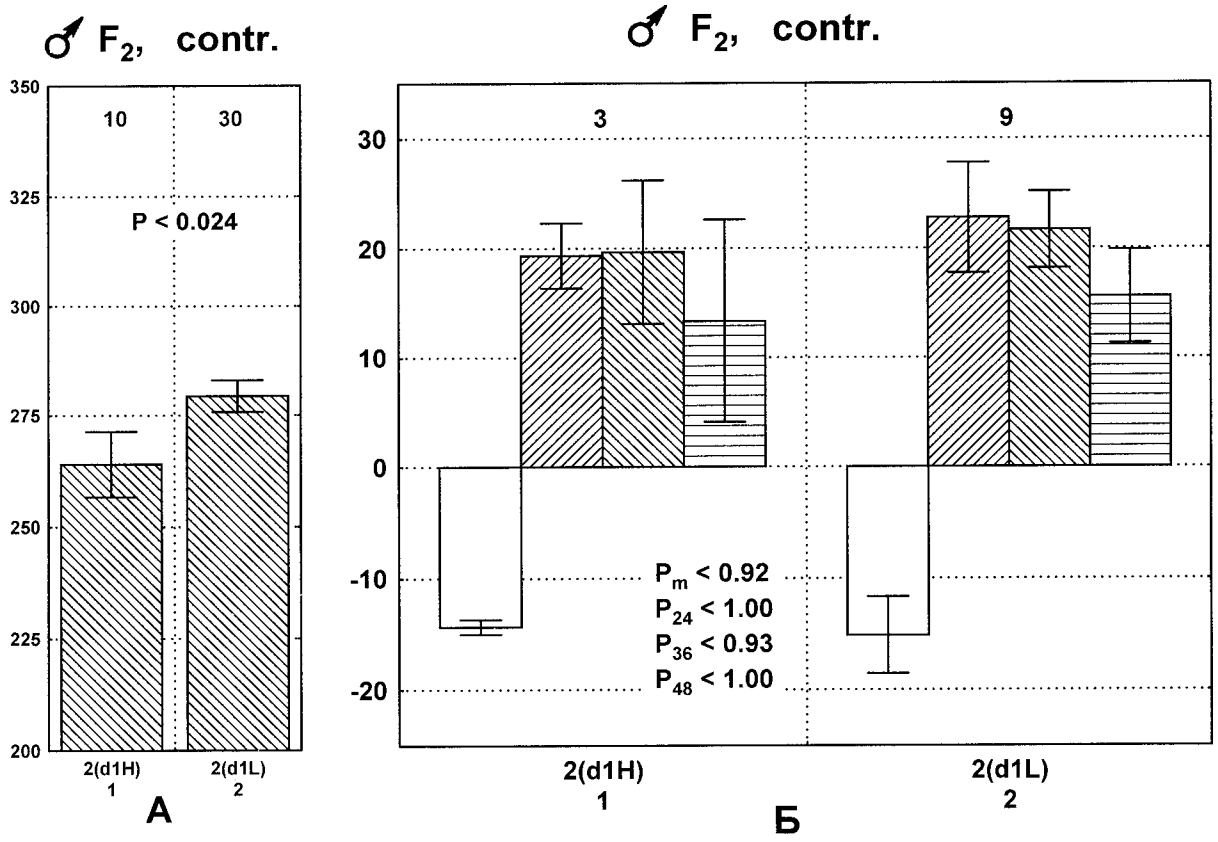
Рис. 39

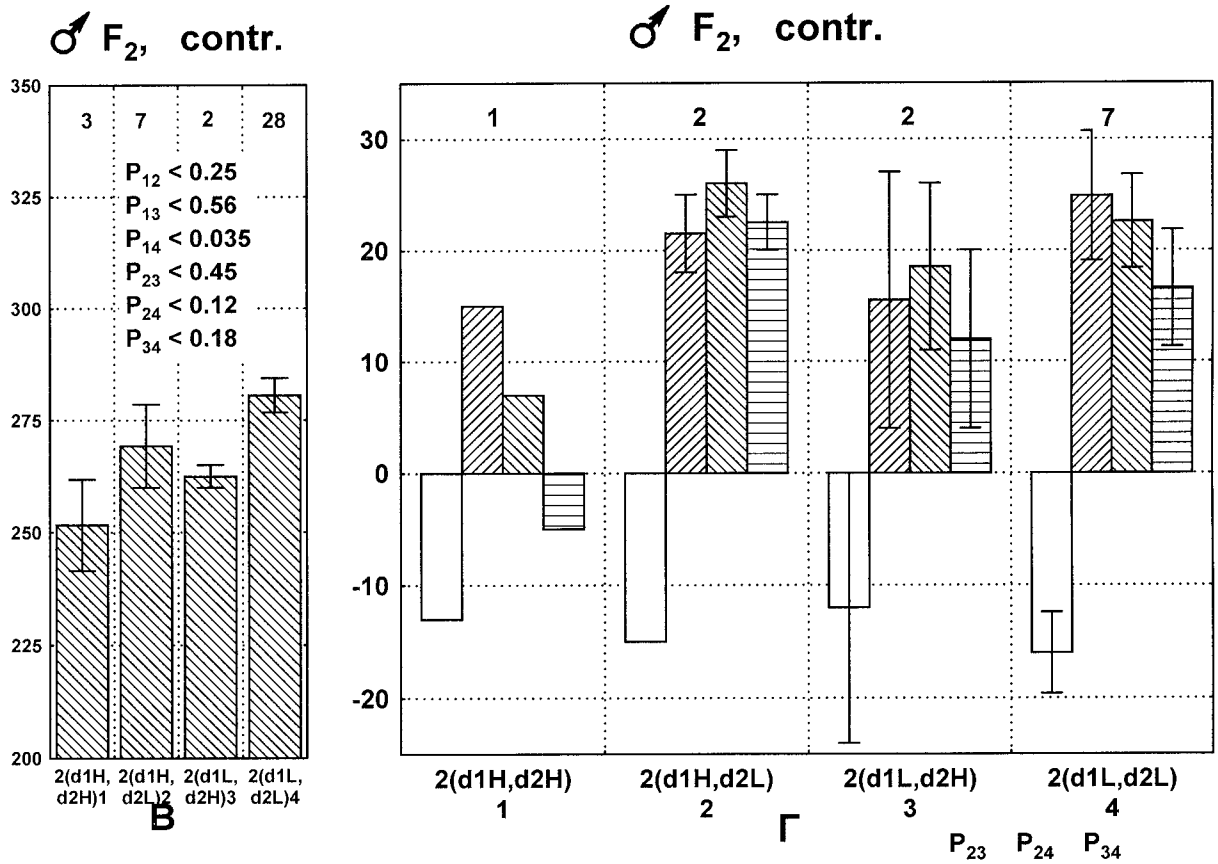
Рис.39 Вес самцов (А,Б) и самок (В,Г) поколения F2 непосредственно перед 1-м введением морфина.

Группы на (А и В): Группа 1 - внуки (А) и внучки (Б) хронически морфинизированных самцов, показавшие повышенную анальгетическую реакцию на 1-е введение 10 мг/кг морфина в тесте отдергивания хвоста 1(d1H). Группа 2 - внуки и внучки хронически морфинизированных самцов, имевшие нормальную анальгетическую реакцию на 1-е введение 10 мг/кг морфина в тесте отдергивания хвоста 1(d1L). Группа 3 - внуки и внучки контрольных животных 2.

Группы на (Б и Г): Группа 1 - внуки (А) и внучки (Б) хронически морфинизированных самцов, показавшие повышенную анальгетическую реакцию на 1-е и 2-е (через 24 часа) введение 10 мг/кг морфина в тесте отдергивания хвоста 1(d1H,d2H). Группа 2 - внуки и внучки хронически морфинизированных самцов, показавшие повышенную анальгетическую реакцию на 1-е, но не на 2-е введение 10 мг/кг морфина в тесте отдергивания хвоста 1(d1H,d2L). Группа 3 - внуки и внучки хронически морфинизированных самцов, имевшие нормальную анальгетическую реакцию на 1-е введение 10 мг/кг морфина, но повышенную анальгетическую реакцию на 2-е введение 10 мг/кг морфина в тесте отдергивания хвоста 1(d1L,d2H). Группа 4 - внуки и внучки хронически морфинизированных самцов, имевшие нормальную анальгетическую реакцию на 1-е и 2-е введение 10 мг/кг морфина в тесте отдергивания хвоста 1(d1L,d2L). Группа 5 - внуки и внучки контрольных животных 2.

Над столбиками указано количество животных в соответствующих группах.





	P_{23}	P_{24}	P_{34}
P_m	1.00	1.00	0.77
P_{24}	1.00	0.78	0.56
P_{36}	0.44	0.38	0.56
P_{48}	0.22	0.38	0.77

Рис. 40

Рис.40. Вес контрольных самцов поколения F_2 непосредственно перед первым введением морфина (А,В) и потеря веса в период морфинизации с повышением дозы 10-60 мг/кг (белые столбики на Б,Г) и после введения 2 мг/кг налоксона (штрихованные столбики на Б,Г) у контрольных крыс-сам- Использовались те же критерии разделения, что бы выяснить, какая часть выявленных закономерностей обусловлена влиянием внешнего фактора (в данном случае - влиянием морфинизации предков), а какая - исходной гетерогенностью популяции. Исходная гетерогенность может быть обусловлена в свою очередь исходной гетерозиготностью популяции и влиянием различных внешних факторов в течение развития животных и в период их тестирования.

Группы на (А и Б): Группа 1 - внуки контрольных самцов, показавшие повышенную анальгетическую реакцию на 1-е введение 10 мг/кг морфина в тесте отдергивания хвоста 2(d1H). Группа 2 - внуки контрольных самцов, имевшие нормальную анальгетическую реакцию на 1-е введение 10 мг/кг морфина в тесте отдергивания хвоста 2(d1L).

Группы на (В и Г): Группа 1 - внуки контрольных самцов, показавшие повышенную анальгетическую реакцию на 1-е и 2-е (через 24 часа) введение 10 мг/кг морфина в тесте отдергивания хвоста 2(d1H,d2H). Группа 2 - внуки хронически морфинизированных самцов, показавшие повышенную анальгетическую реакцию на 1-е, но не на 2-е введение 10 мг/кг морфина в тесте отдергивания хвоста 2(d1H,d2L). Группа 3 - внуки контрольных самцов, имевшие нормальную анальгетическую реакцию на 1-е введение 10 мг/кг морфина, но повышенную анальгетическую реакцию на 2-е введение 10 мг/кг морфина в тесте отдергивания хвоста 2(d1L,d2H). Группа 4 - внуки контрольных самцов, имевшие нормальную анальгетическую реакцию на 1-е и 2-е введение 10 мг/кг морфина в тесте отдергивания хвоста 2(d1L,d2L).

Над столбиками указано количество животных в соответствующих группах.

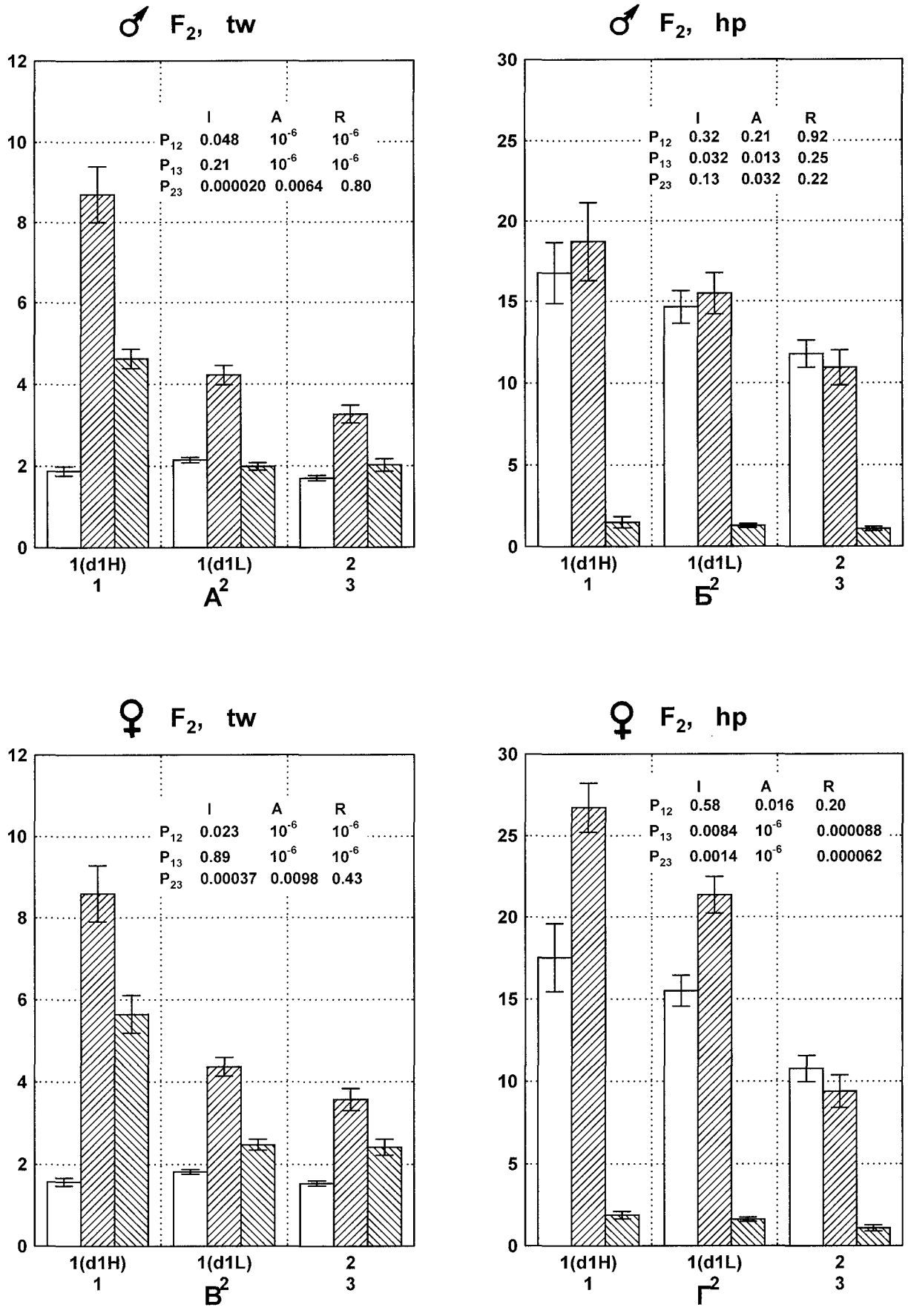

♂ F2, tw
I A R
P12 0.048 10-6 10-6
P13 0.21 10-6 10-6
P23 0.000020 0.0064 0.80
1(d1H) 1(d1L) 2
1 2 3
А
♂ F2, hp
I A R
P12 0.32 0.21 0.92
P13 0.032 0.013 0.25
P23 0.13 0.032 0.22
1(d1H) 1(d1L) 2
1 2 3
Б
♀ F2, tw
I A R
P12 0.023 10-6 10-6
P13 0.89 10-6 10-6
P23 0.00037 0.0098 0.43
1(d1H) 1(d1L) 2
1 2 3
В
♀ F2, hp
I A R
P12 0.58 0.016 0.20
P13 0.0084 10-6 0.000088
P23 0.0014 10-6 0.000062
1(d1H) 1(d1L) 2
1 2 3
Г

Рис. 41

Рис.41. Фоновый порог болевой чувствительности, ненормированный анальгетический эффект морфина и анальгетический эффект морфина, нормированный на фоновый порог болевой чувствительности у самцов (А,Б) и самок (В.Г) поколения F_2 в тестах отдергивания хвоста (А,В) и горячая пластинка (Б.Г). Анальгетический эффект морфина измерен через 30 мин. после его внутрибрюшинного введения в дозе 10 мг/кг.

Группа 1 - внуки (А,Б) и внучки (В,Г) хронически морфинизированных самцов, показавшие повышенную анальгетическую реакцию на 1-е введение 10 мг/кг морфина в тесте отдергивания хвоста 1(d1H). Группа 2 - внуки и внучки хронически морфинизированных самцов, имевшие нормальную анальгетическую реакцию на 1-е введение 10 мг/кг морфина в тесте отдергивания хвоста 1(d1L). Группа 3 - внуки и внучки контрольных животных 2.

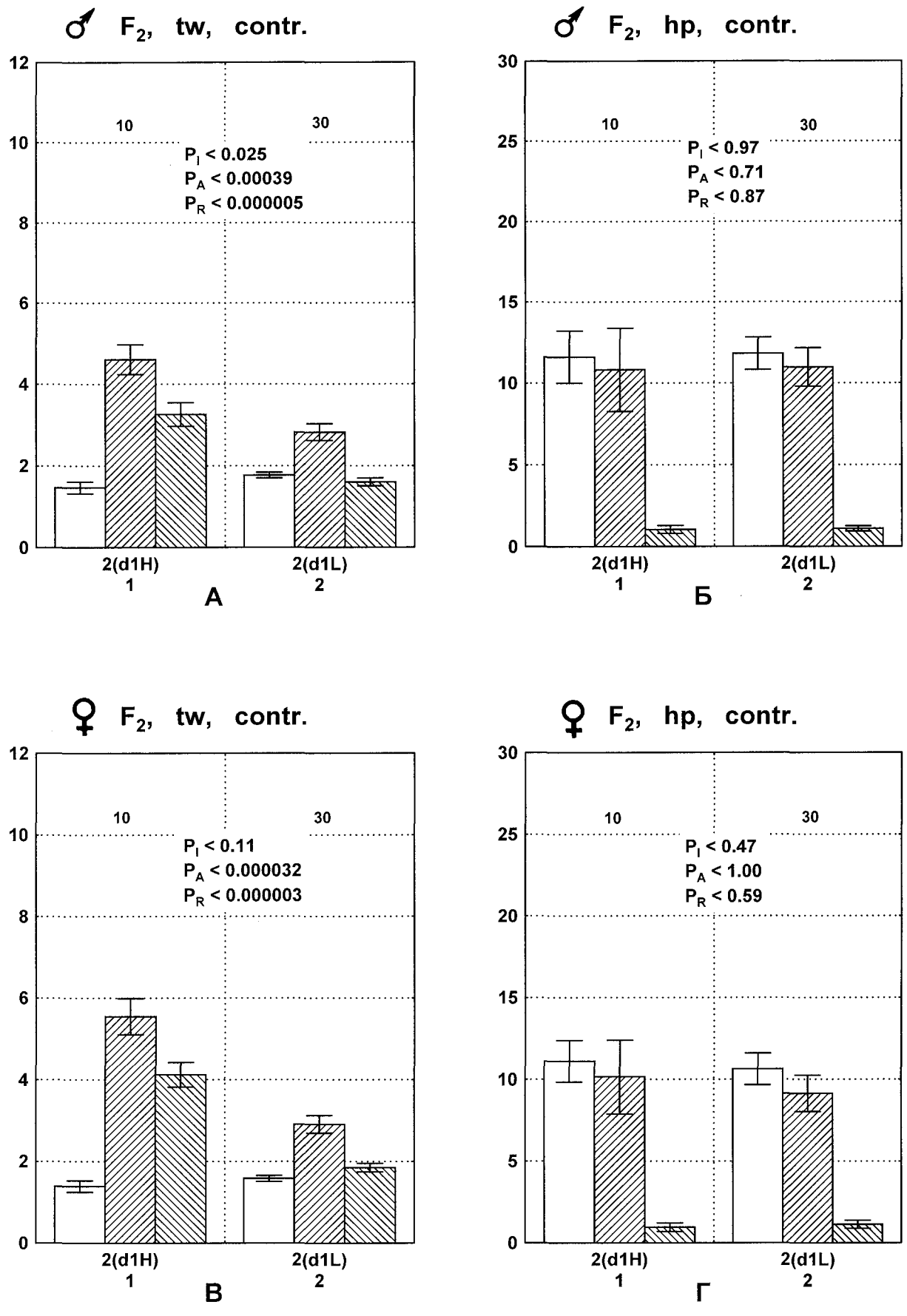
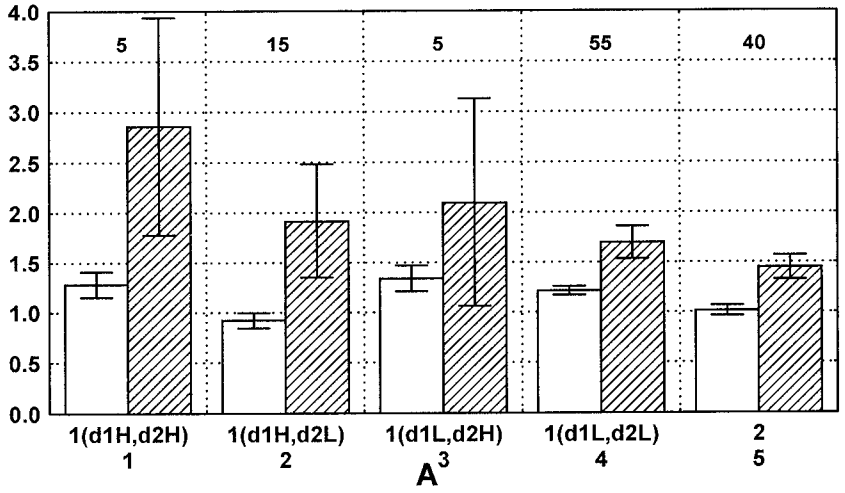

♂ F2, tw, contr.
12
10
8
6
4
2
0
10
30
PI < 0.025
PA < 0.00039
PR < 0.000005
2(d1H)
1
2(d1L)
2
А
♂ F2, hp, contr.
30
25
20
15
10
5
0
10
30
PI < 0.97
PA < 0.71
PR < 0.87
2(d1H)
1
2(d1L)
2
Б
♀ F2, tw, contr.
12
10
8
6
4
2
0
10
30
PI < 0.11
PA < 0.000032
PR < 0.000003
2(d1H)
1
2(d1L)
2
В
♀ F2, hp, contr.
30
25
20
15
10
5
0
10
30
PI < 0.47
PA < 1.00
PR < 0.59
2(d1H)
1
2(d1L)
2
Г

Рис. 42

Рис.42. Фоновый порог болевой чувствительности, ненормированный анальгетический эффект морфина и анальгетический эффект морфина, нормированный на фоновый порог болевой чувствительности у контрольных самцов (А,Б) и самок (В.Г) поколения F_2 в тестах отдергивания хвоста (А,В) и горячая пластинка (Б.Г). Анальгетический эффект морфина измерен через 30 мин. после его внутрибрюшинного введения в дозе 10 мг/кг. В данном случае контрольные животные были условно разделены на те же подгруппы, что и опытные животные на рис.41.

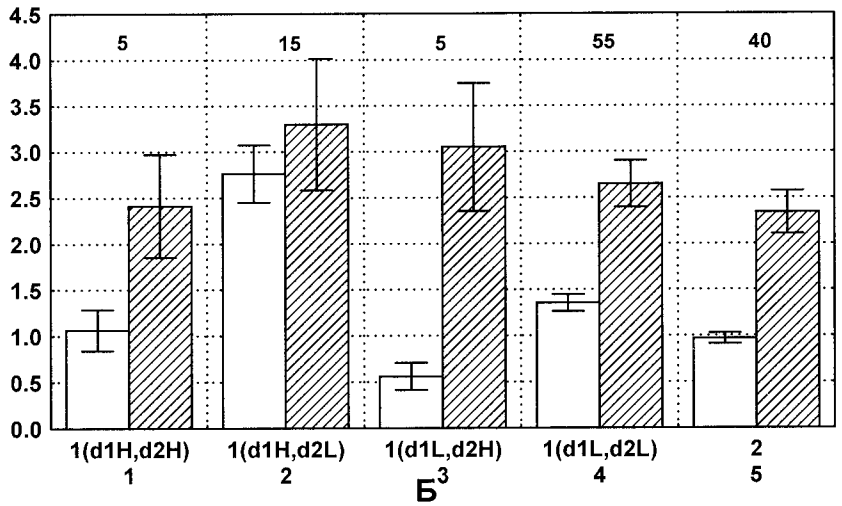
Группа 1 - внуки и внучки контрольных самцов, показавшие повышенную анальгетическую реакцию на 1-е введение 10 мг/кг морфина в тесте отдергивания хвоста 2(d1H). Группа 2 - внуки и внучки контрольных самцов, имевшие нормальную анальгетическую реакцию на 1-е введение 10 мг/кг морфина в тесте отдергивания хвоста 2(d1L).

♂ F_2, I, d1/d2



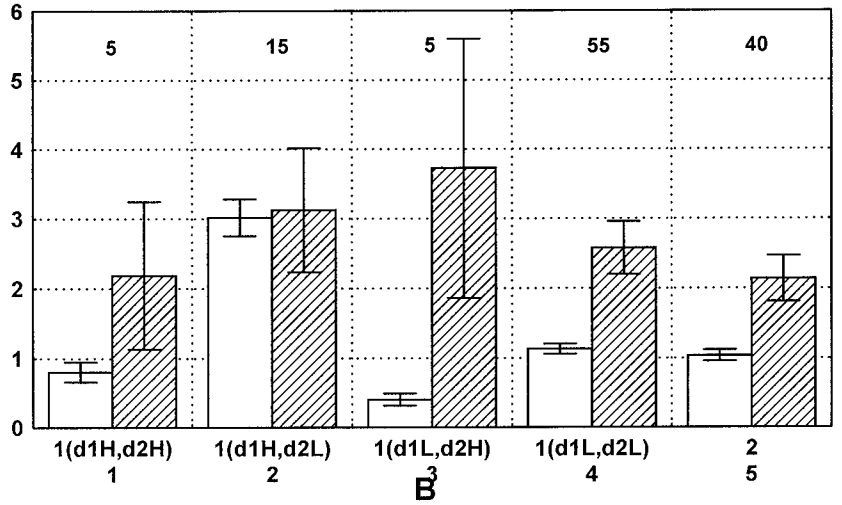
	tw	hp
P_{12}	0.016	0.36
P_{13}	1.00	0.34
P_{14}	0.52	0.35
P_{15}	0.053	0.24
P_{23}	0.0076	0.96
P_{24}	0.00021	0.77
P_{25}	0.17	0.90
P_{34}	0.21	0.88
P_{35}	0.022	0.90
P_{45}	0.0026	0.52

♂ F_2, A, d1/d2



	tw	hp
P_{12}	0.0045	0.69
P_{13}	0.075	0.60
P_{14}	0.43	0.96
P_{15}	0.61	0.85
P_{23}	0.0010	0.89
P_{24}	0.000017	0.50
P_{25}	10^{-6}	0.29
P_{34}	0.0081	0.53
P_{35}	0.034	0.23
P_{45}	0.0066	0.64

♂ F_2, R, d1/d2



	tw	hp
P_{12}	0.010	0.51
P_{13}	0.047	0.46
P_{14}	0.13	0.69
P_{15}	0.36	0.74
P_{23}	0.0010	0.96
P_{24}	10^{-6}	0.75
P_{25}	10^{-6}	0.63
P_{34}	0.0012	0.68
P_{35}	0.0030	0.69
P_{45}	0.33	0.68

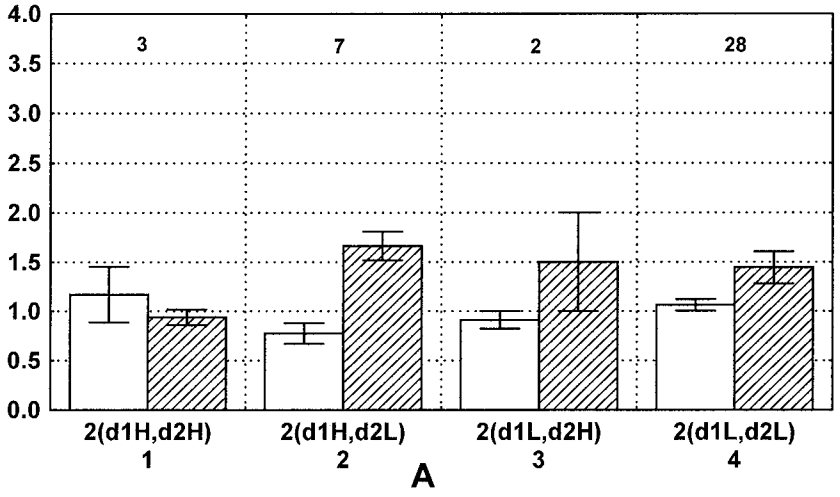
Рис. 43

Рис.43. Отношение результатов 1-го тестирования самцов F_2 к результатам 2-го тестирования этих же животных (день1/день2): фоновые пороги болевой чувствительности (А), ненормированный анальгетический эффект морфина (Б) и анальгетический эффект морфина, нормированный на фоновый порог болевой чувствительности (В) /реакция на морфин/ в тесте отдергивания хвоста (белые столбики) и горячая пластинка (штрихованные столбики). Таким образом, на графике представлены потеря фонового порога (i), потеря ненормированного анальгетического эффекта (a) и потеря анальгетического эффекта (r) соответственно. Образовавшие представленный график пороги болевой чувствительности были измерены непосредственно до 1-го и 2-го введения морфина и через 30 минут после каждой из упомянутых инъекций. Интервал времени между первым и вторым введением морфина составлял 24 часа, доза - 10 мг/кг внутрибрюшинно в обоих случаях (в 1-й и во 2-й дни).

Группа 1 - внуки хронически морфинизированных самцов, показавшие повышенную анальгетическую реакцию на 1-е и 2-е (через 24 часа) введение 10 мг/кг морфина в тесте отдергивания хвоста 1(d1H,d2H). Группа 2 - внуки хронически морфинизированных самцов, показавшие повышенную анальгетическую реакцию на 1-е, но не на 2-е введение 10 мг/кг морфина в тесте отдергивания хвоста 1(d1H,d2L). Группа 3 - внуки хронически морфинизированных самцов, имевшие нормальную анальгетическую реакцию на 1-е введение 10 мг/кг морфина, но повышенную анальгетическую реакцию на 2-е введение 10 мг/кг морфина в тесте отдергивания хвоста 1(d1L,d2H). Группа 4 - внуки хронически морфинизированных самцов, имевшие нормальную анальгетическую реакцию на 1-е и 2-е введение 10 мг/кг морфина в тесте отдергивания хвоста 1(d1L,d2L). Группа 5 - внуки контрольных животных 2.

Над столбиками указано количество животных в соответствующих группах.

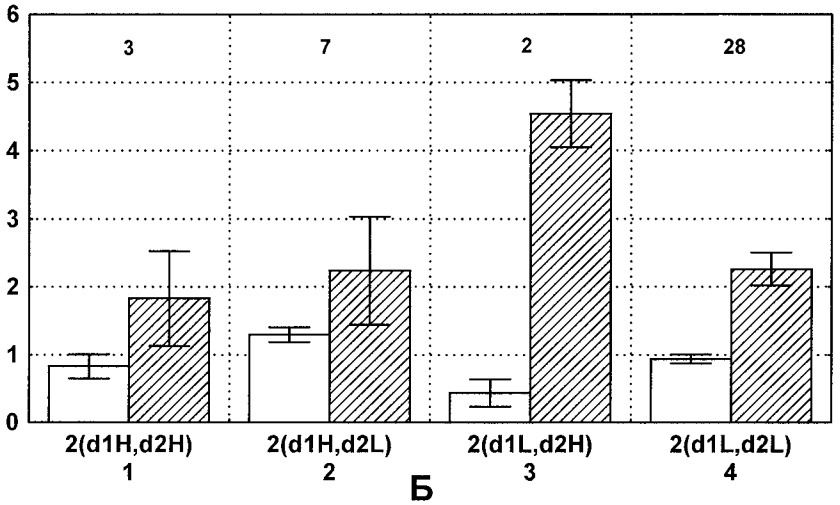
♂ F_2, contr., I, d1/d2



А

	tw	hp
P_{12}	0.14	0.017
P_{13}	0.56	0.25
P_{14}	0.73	0.38
P_{23}	0.38	0.77
P_{24}	0.041	0.22
P_{34}	0.45	0.77

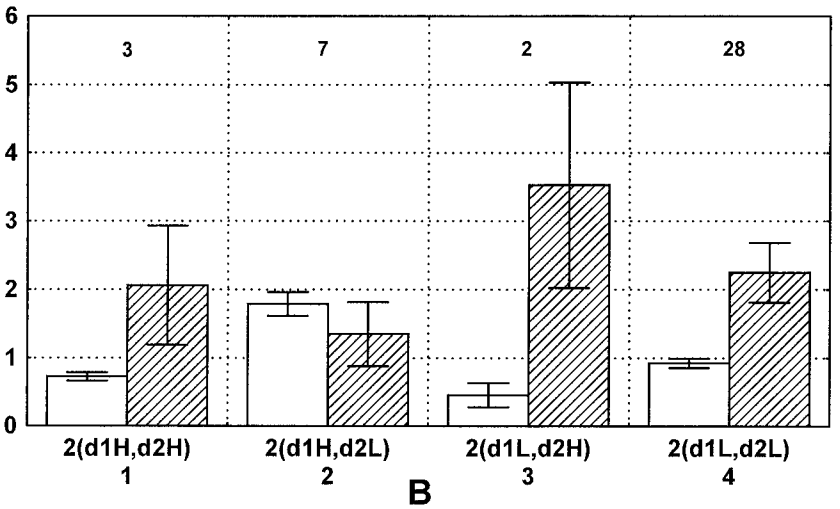
♂ F_2, contr., A, d1/d2



Б

	tw	hp
P_{12}	0.053	0.91
P_{13}	0.25	0.083
P_{14}	0.59	0.59
P_{23}	0.040	0.24
P_{24}	0.020	0.56
P_{34}	0.081	0.038

♂ F_2, contr., R, d1/d2



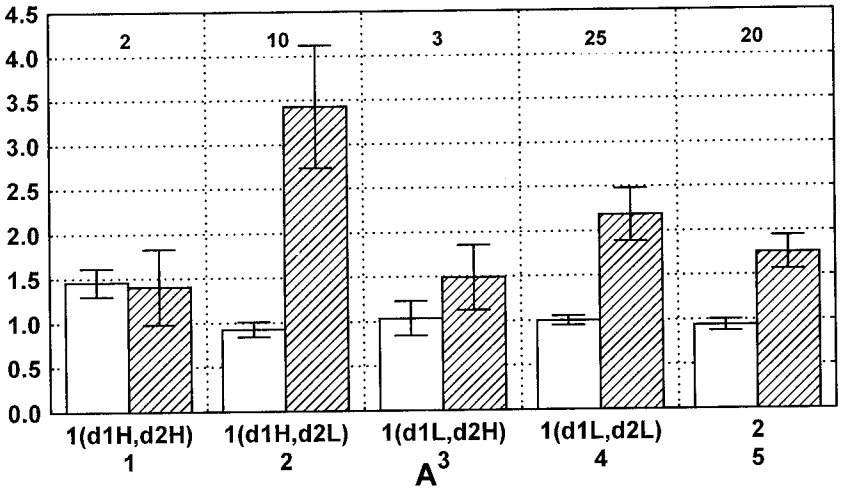
В

	tw	hp
P_{12}	0.017	0.30
P_{13}	0.25	0.25
P_{14}	0.28	0.79
P_{23}	0.040	0.14
P_{24}	0.00053	0.23
P_{34}	0.081	0.18

Рис. 44

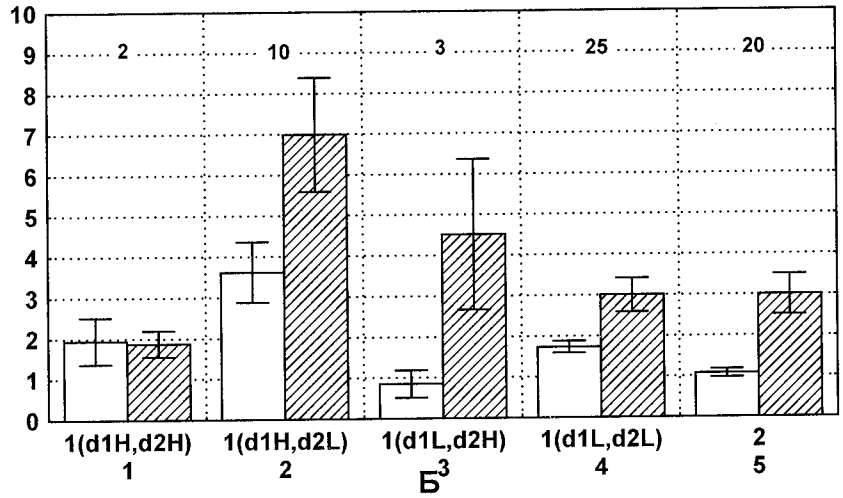
Рис.44. Отношение результатов 1-го тестирования контрольных самцов F_2 к результатам 2-го тестирования этих же животных (день1/день2): фоновые пороги болевой чувствительности (А), ненормированный анальгетический эффект морфина (Б) и анальгетический эффект морфина, нормированный на фоновый порог болевой чувствительности (В) /реакция на морфин/ в тесте отдергивания хвоста (белые столбики) и горячая пластинка (штрихованные столбики). Группы идентичны рис.40.

♀ F_2, I, d1/d2



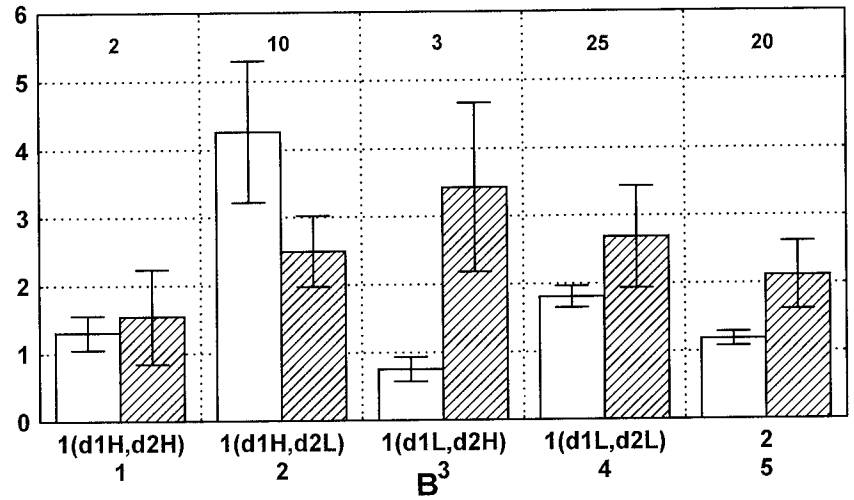
	tw	hp
P_{12}	0.052	0.053
P_{13}	0.24	1.00
P_{14}	0.051	0.51
P_{15}	0.067	0.56
P_{23}	0.39	0.062
P_{24}	0.25	0.031
P_{25}	0.98	0.0042
P_{34}	0.91	0.52
P_{35}	0.71	0.71
P_{45}	0.33	0.47

♀ F_2, A, d1/d2



	tw	hp
P_{12}	0.28	0.28
P_{13}	0.25	0.25
P_{14}	0.57	0.30
P_{15}	0.086	0.49
P_{23}	0.017	0.39
P_{24}	0.0024	0.037
P_{25}	0.000063	0.045
P_{34}	0.034	0.35
P_{35}	0.41	0.27
P_{45}	0.00089	0.87

♀ F_2, R, d1/d2

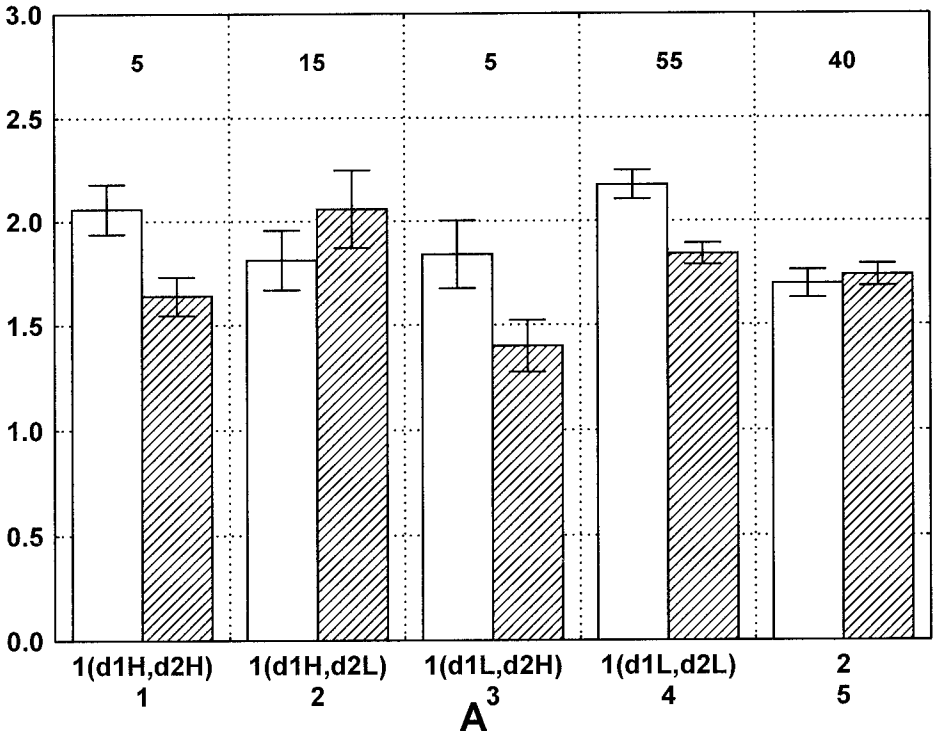


	tw	hp
P_{12}	0.031	0.52
P_{13}	0.25	0.25
P_{14}	0.45	0.85
P_{15}	0.73	0.90
P_{23}	0.011	0.17
P_{24}	0.0029	0.58
P_{25}	0.000043	0.48
P_{34}	0.012	0.17
P_{35}	0.067	0.20
P_{45}	0.0017	0.36

Рис. 45

Рис.45. Отношение результатов 1-го тестирования самок F_2 к результатам 2-го тестирования этих же животных (день1/день2): фоновые пороги болевой чувствительности (А), ненормированный анальгетический эффект морфина (Б) и анальгетический эффект морфина, нормированный на фоновый порог болевой чувствительности (В) /реакция на морфин/ в тесте отдергивания хвоста (белые столбики) и горячая пластинка (штрихованные столбики). В данном случае опытные самки были условно разделены на те же подгруппы, что и опытные самцы на рис.43. Остальные обозначения идентичны рис.43.

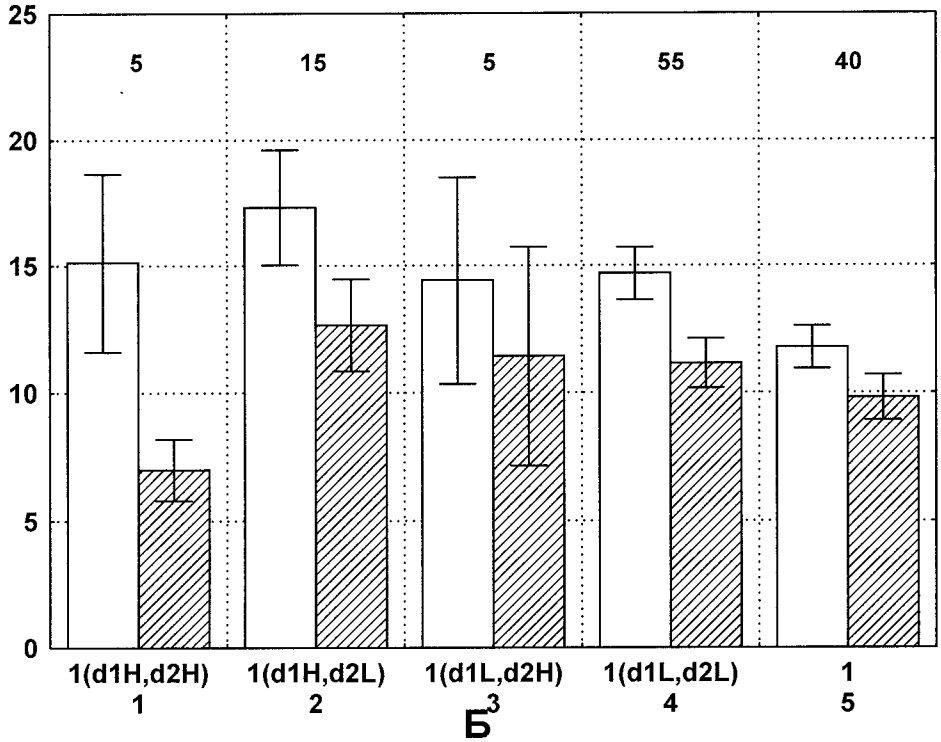
♂ F_2, I, d1, d2



А

	d1	d2
P_{12}	0.11	0.20
P_{13}	0.33	0.13
P_{14}	0.76	0.27
P_{15}	0.057	0.54
P_{23}	0.59	0.015
P_{24}	0.017	0.51
P_{25}	0.60	0.18
P_{34}	0.14	0.016
P_{35}	0.40	0.036
P_{45}	0.000011	0.24
$P_{(13)5}$	0.066	0.071
$P_{3(45)}$	0.62	0.019
$P_{(13)(45)}$	0.90	0.024

♂ F_2, I, d1, d2

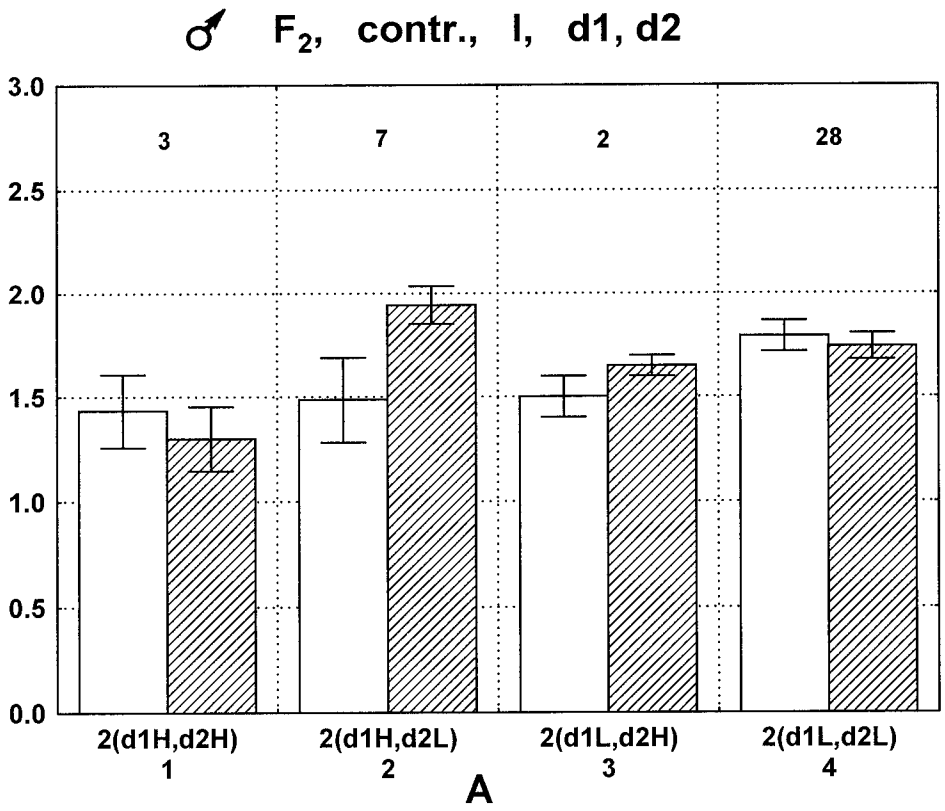


Б

	d1	d2
P_{12}	0.82	0.088
P_{13}	0.83	0.46
P_{14}	0.76	0.26
P_{15}	0.29	0.35
P_{23}	0.66	0.43
P_{24}	0.29	0.30
P_{25}	0.042	0.15
P_{34}	0.88	0.65
P_{35}	0.73	0.98
P_{45}	0.12	0.40
$P_{(12)5}$	0.032	0.43
$P_{(23)5}$	0.066	0.23
$P_{(123)5}$	0.048	0.50

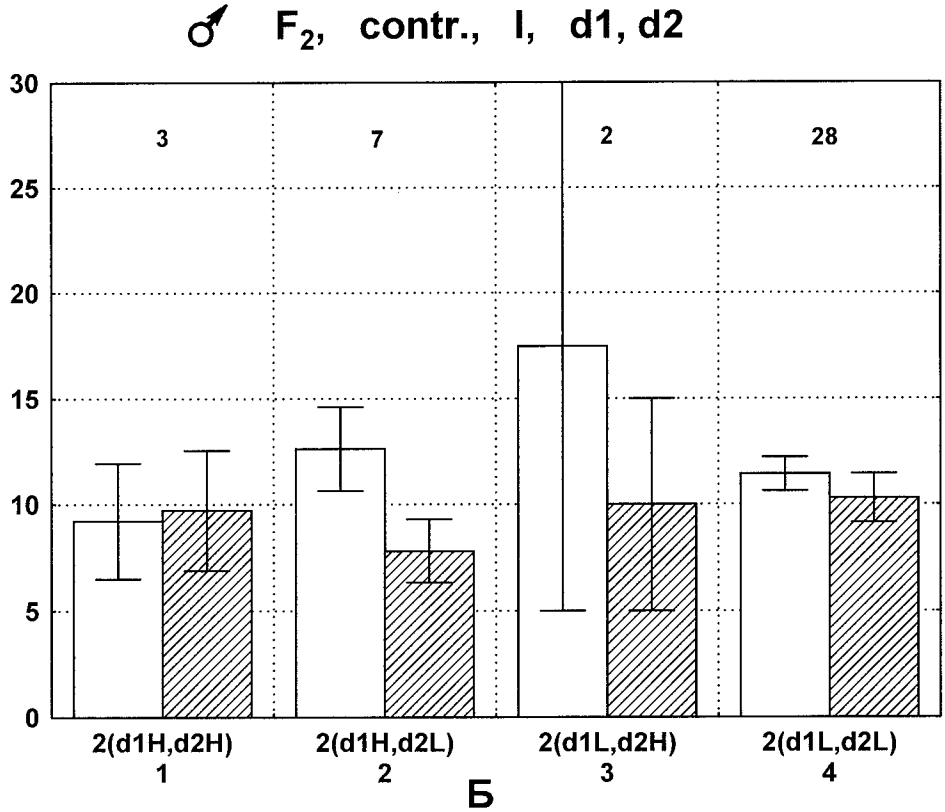
Рис. 46

Рис.46. Фоновые пороги болевой чувствительности самцов F_2 при 1-м (белые столбики, d1) и 2-м тестировании (штрихованные столбики, d2) в тесте отдергивания хвоста (А) и горячая пластинка (Б). После каждого из упомянутых тестирований следовало введение 10 мг/кг морфина. Интервал времени между первым и вторым тестированием составлял 24 часа. По оси ординат отложены латенции в секундах. Группы идентичны рис.43.



А

	d1	d2
P_{12}	0.73	0.018
P_{13}	1.00	0.083
P_{14}	0.12	0.034
P_{23}	0.46	0.12
P_{24}	0.057	0.065
P_{34}	0.24	0.71

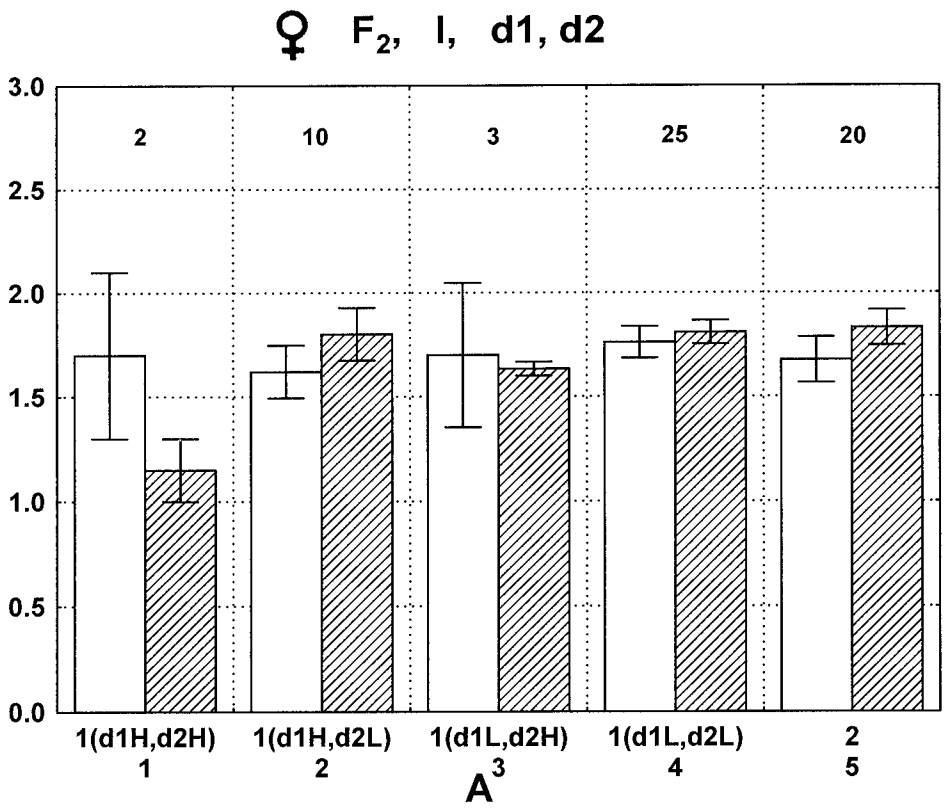


Б

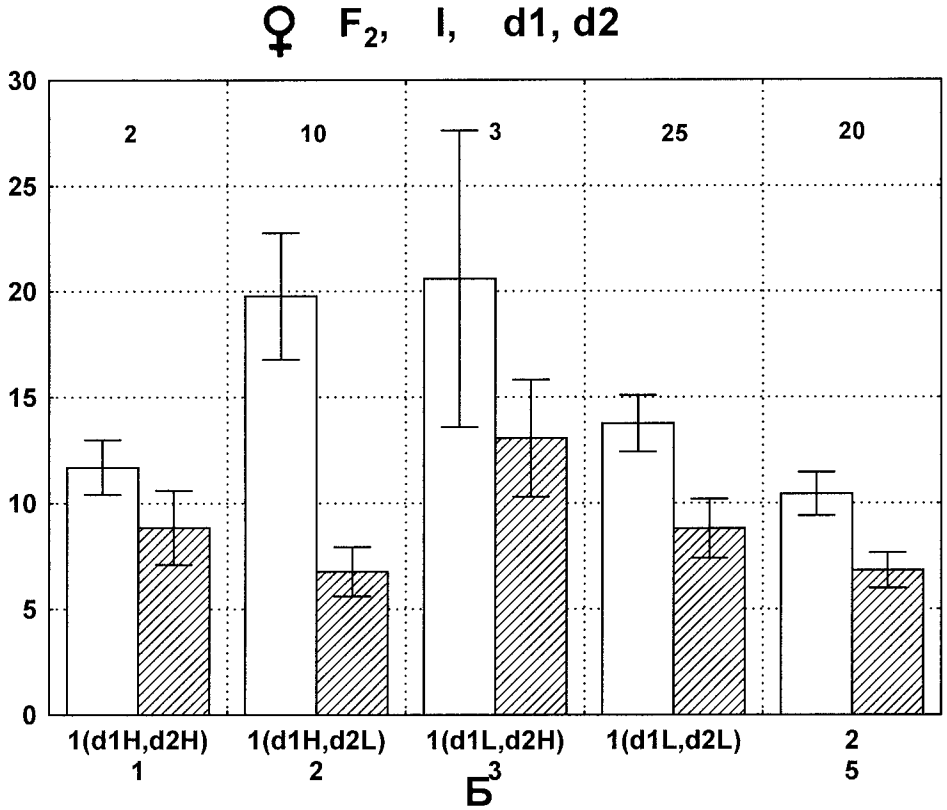
	d1	d2
P_{12}	0.30	0.57
P_{13}	0.56	0.56
P_{14}	0.42	0.89
P_{23}	1.00	0.77
P_{24}	0.56	0.48
P_{34}	0.93	0.90

Рис. 47

Рис.47. Фоновые пороги болевой чувствительности контрольных самцов F_2 при 1-м (белые столбики, d1) и 2-м тестировании (штрихованные столбики, d2) в тесте отдергивания хвоста (А) и горячая пластинка (Б). В данном случае контрольные животные были условно разделены на те же подгруппы, что и опытные животные на рис.41. Остальные обозначения идентичны рис.43.



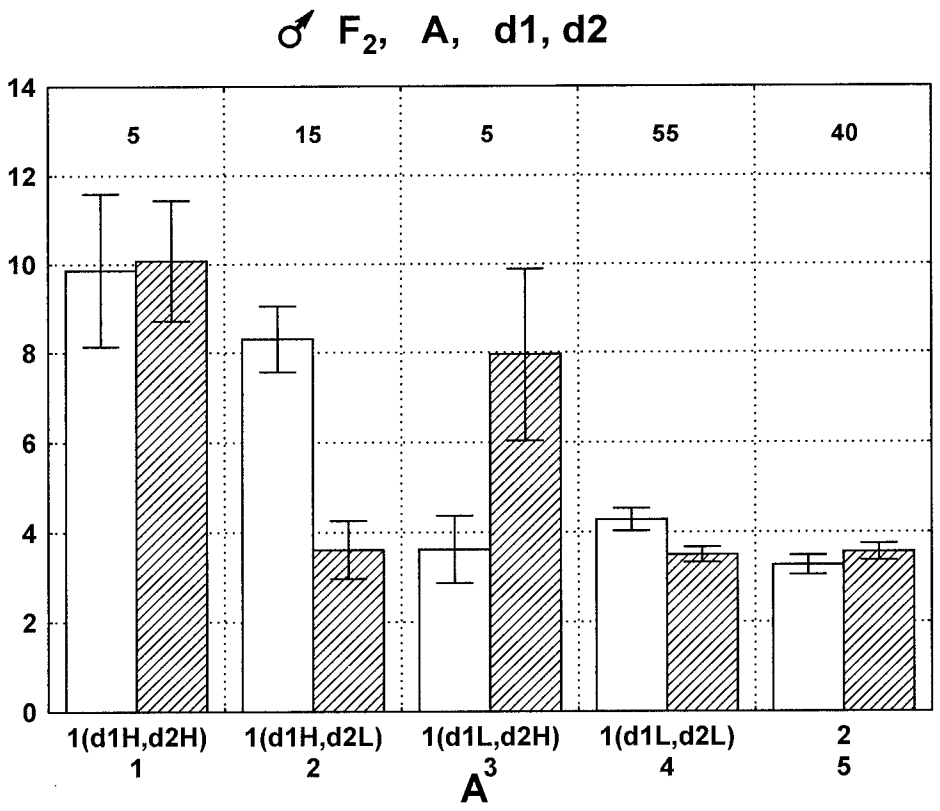
	d1	d2
P_{12}	0.82	0.040
P_{13}	1.00	0.075
P_{14}	0.88	0.025
P_{15}	0.95	0.025
P_{23}	0.73	0.49
P_{24}	0.37	0.55
P_{25}	0.87	0.79
P_{34}	0.94	0.17
P_{35}	0.92	0.43
P_{45}	0.42	0.79



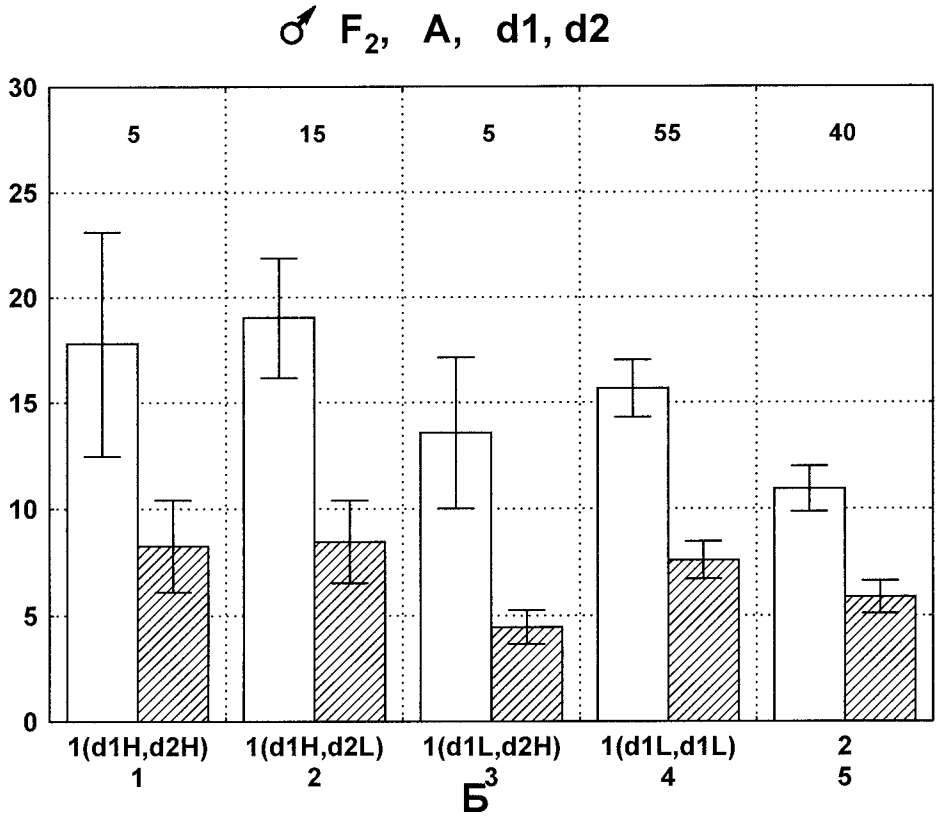
	d1	d2
P_{12}	0.19	0.45
P_{13}	0.56	0.24
P_{14}	0.71	0.48
P_{15}	0.73	0.20
P_{23}	0.93	0.062
P_{24}	0.073	0.62
P_{25}	0.0093	0.98
P_{34}	0.37	0.081
P_{35}	0.14	0.035
P_{45}	0.084	0.42

Рис. 48

Рис.48. Фоновые пороги болевой чувствительности самок F_2 при 1-м (белые столбики, d1) и 2-м тестировании (штрихованные столбики, d2) в тесте отдергивания хвоста (А) и горячая пластинка (Б). В данном случае самки были условно разделены на те же подгруппы, что и самцы на рис.46. Остальные обозначения идентичны рис.43.



	d1	d2
P_{12}	0.60	0.0034
P_{13}	0.016	0.34
P_{14}	0.0010	0.00023
P_{15}	0.00039	0.00029
P_{23}	0.0029	0.014
P_{24}	0.000002	0.39
P_{25}	10^{-6}	0.40
P_{34}	0.45	0.0049
P_{35}	0.66	0.0050
P_{45}	0.0046	0.82

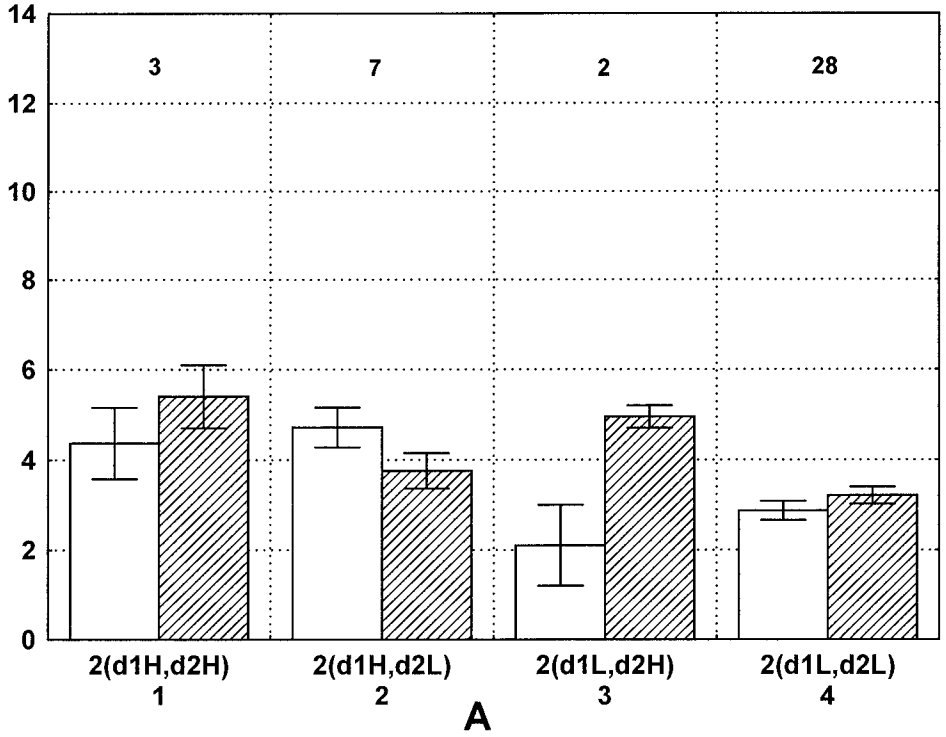


	d1	d2
P_{12}	0.89	0.79
P_{13}	0.60	0.24
P_{14}	0.66	0.53
P_{15}	0.21	0.18
P_{23}	0.26	0.31
P_{24}	0.25	0.89
P_{25}	0.018	0.27
P_{34}	0.62	0.13
P_{35}	0.32	0.67
P_{45}	0.036	0.053
$P_{(12)5}$	0.012	0.13
$P_{(23)5}$	0.017	0.46
$P_{(123)5}$	0.012	0.26
$P_{2(45)}$	0.075	0.67
$P_{(12)(45)}$	0.059	0.42
$P_{(123)(45)}$	0.088	0.78

Рис. 49

Рис.49. Ненормированный анальгетический эффект морфина у самцов F_2 при 1-м (белые столбики, d1) и 2-м введении 10 мг/кг (штрихованные столбики, d2) в тесте отдергивания хвоста (А) и горячая пластинка (Б). На рисунке представлен порог болевой чувствительности на фоне действия анальгетика. Изображенное на графике измерение производили через 30 минут после инъекции. Интервал времени между первым и вторым введением морфина составлял 24 часа. По оси ординат отложены латенции в секундах. Группы идентичны рис.43.

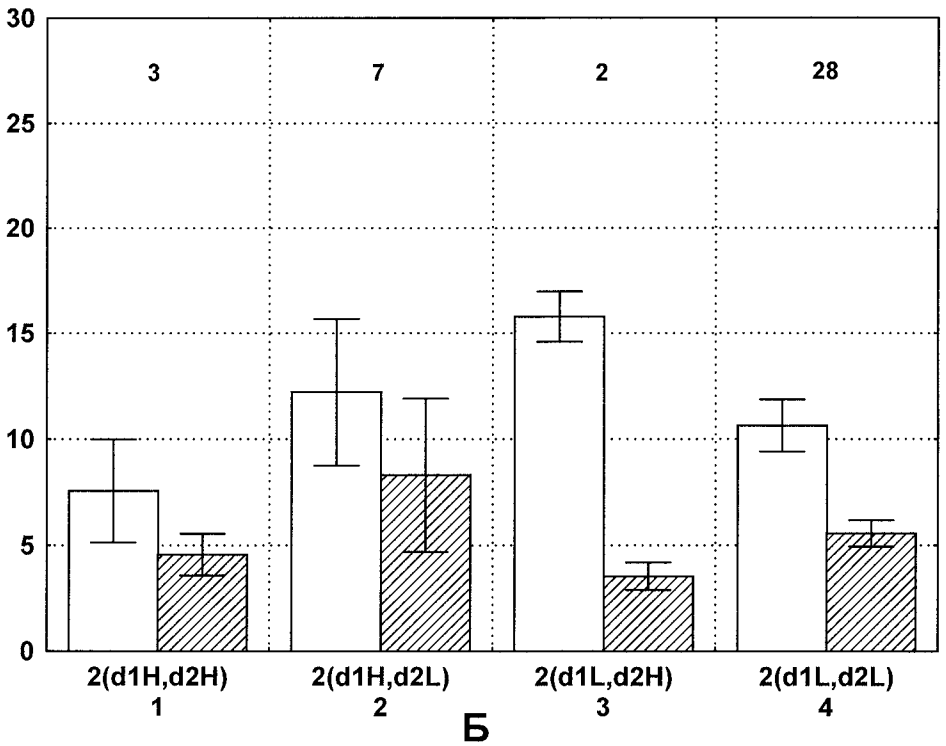
♂ F_2, contr., A, d1, d2



А

	d1	d2
P_{12}	0.65	0.083
P_{13}	0.25	1.00
P_{14}	0.061	0.0090
P_{23}	0.040	0.10
P_{24}	0.0016	0.13
P_{34}	0.45	0.030

♂ F_2, contr., A, d1, d2

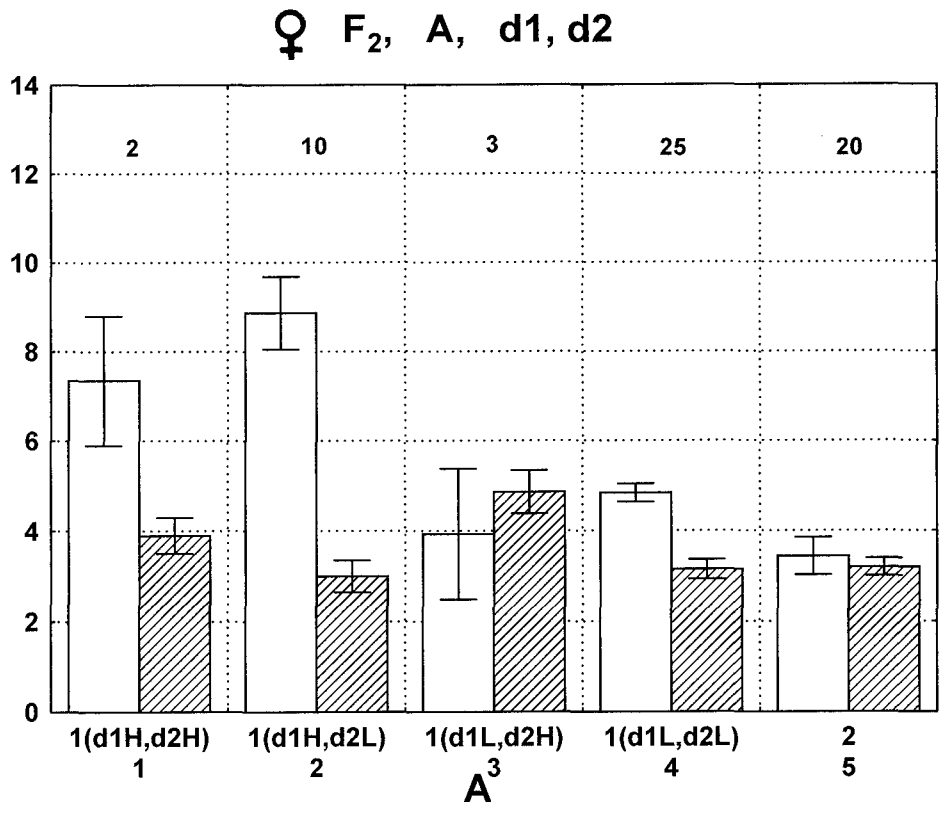


Б

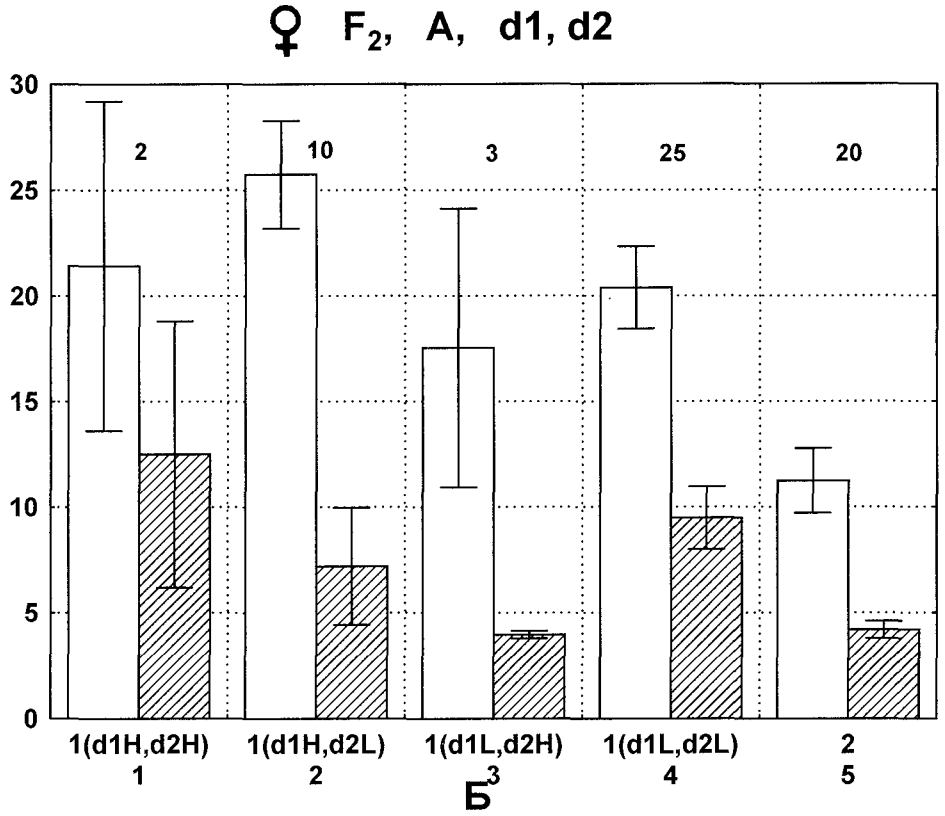
	d1	d2
P_{12}	0.57	0.73
P_{13}	0.083	0.56
P_{14}	0.37	0.71
P_{23}	0.56	0.38
P_{24}	0.79	0.76
P_{34}	0.18	0.41

Рис. 50

Рис.50. Ненормированный анальгетический эффект морфина у контрольных самцов F_2 при 1-м (белые столбики, d1) и 2-м введении 10 мг/кг (штрихованные столбики, d2) в тесте отдергивания хвоста (А) и горячая пластинка (Б). В данном случае контрольные самцы были условно разделены на те же подгруппы, что и опытные самцы на рис.43. Остальные обозначения идентичны рис.49.



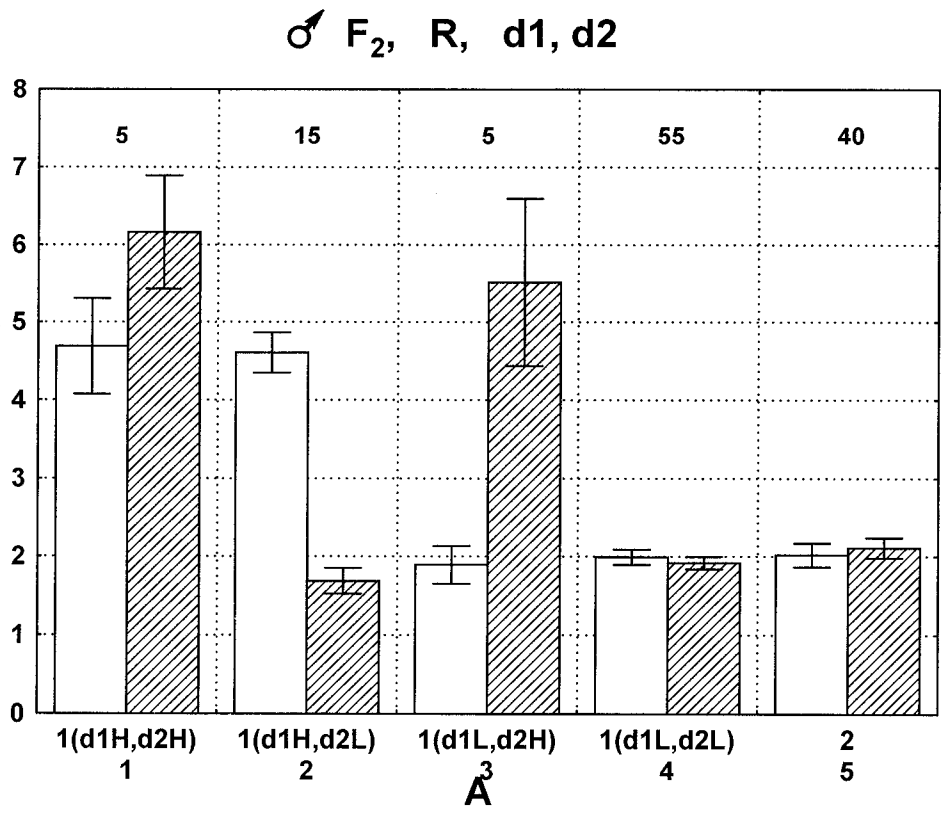
	d1	d2
P_{12}	0.59	0.19
P_{13}	0.25	0.25
P_{14}	0.063	0.28
P_{15}	0.039	0.17
P_{23}	0.028	0.028
P_{24}	0.000031	0.63
P_{25}	0.000043	0.74
P_{34}	0.39	0.019
P_{35}	0.64	0.019
P_{45}	0.0018	0.90



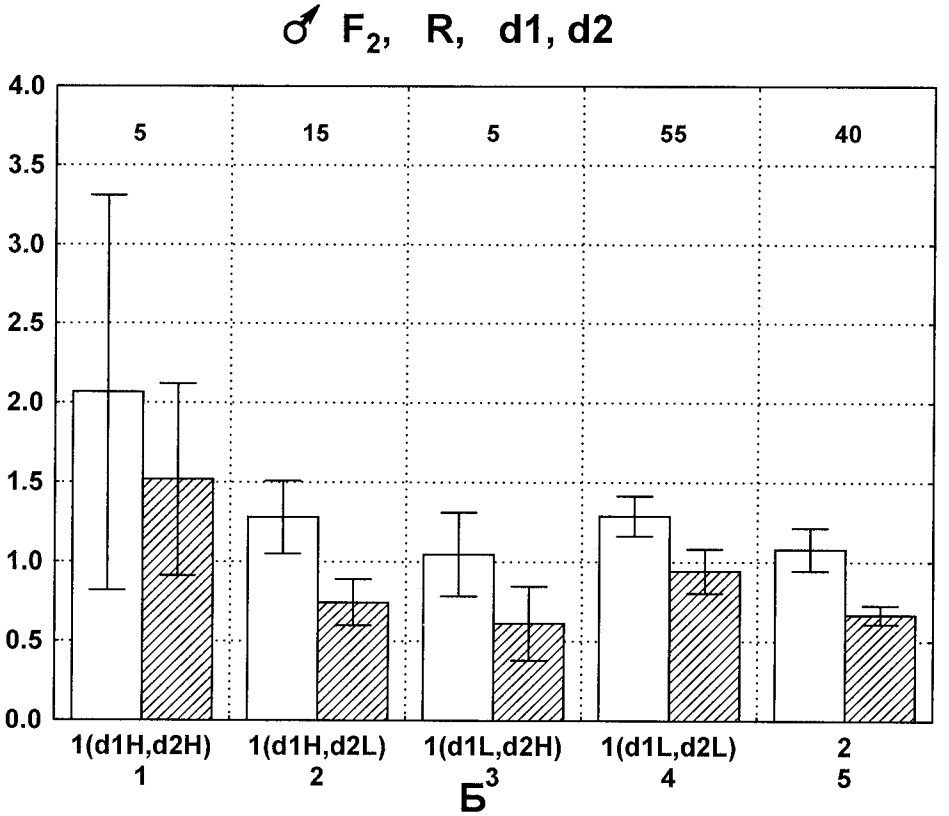
	d1	d2
P_{12}	0.15	0.19
P_{13}	1.00	0.083
P_{14}	0.85	0.46
P_{15}	0.14	0.067
P_{23}	0.21	0.80
P_{24}	0.12	0.15
P_{25}	0.00057	0.93
P_{34}	0.67	0.22
P_{35}	0.34	0.31
P_{45}	0.0023	0.0051

Рис. 51

Рис.51. Ненормированный анальгетический эффект морфина у самок F_2 при 1-м (белые столбики, d1) и 2-м введении 10 мг/кг (штрихованные столбики, d2) в тесте отдергивания хвоста (А) и горячая пластинка (Б). В данном случае самки были условно разделены на те же подгруппы, что и самцы на рис.43. Остальные обозначения идентичны рис.49.



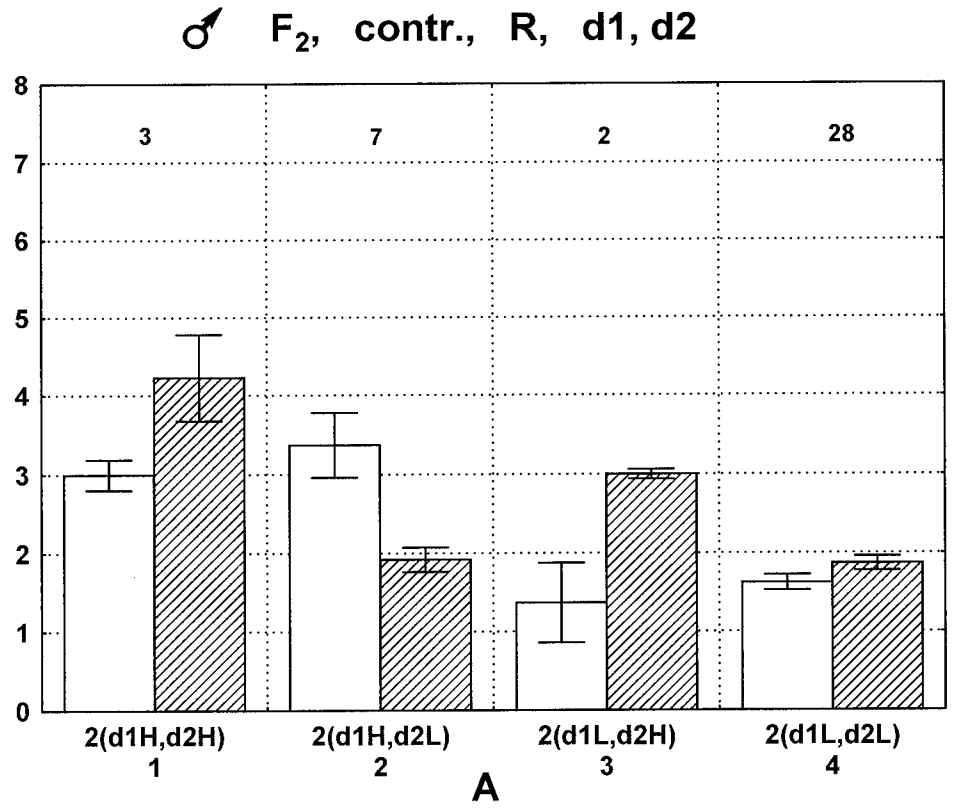
	d1	d2
P_{12}	0.96	0.0010
P_{13}	0.0090	0.34
P_{14}	0.00023	0.00023
P_{15}	0.00068	0.00040
P_{23}	0.0010	0.0010
P_{24}	10^{-6}	0.17
P_{25}	10^{-6}	0.087
P_{34}	0.87	0.00023
P_{35}	0.95	0.00068
P_{45}	0.80	0.42



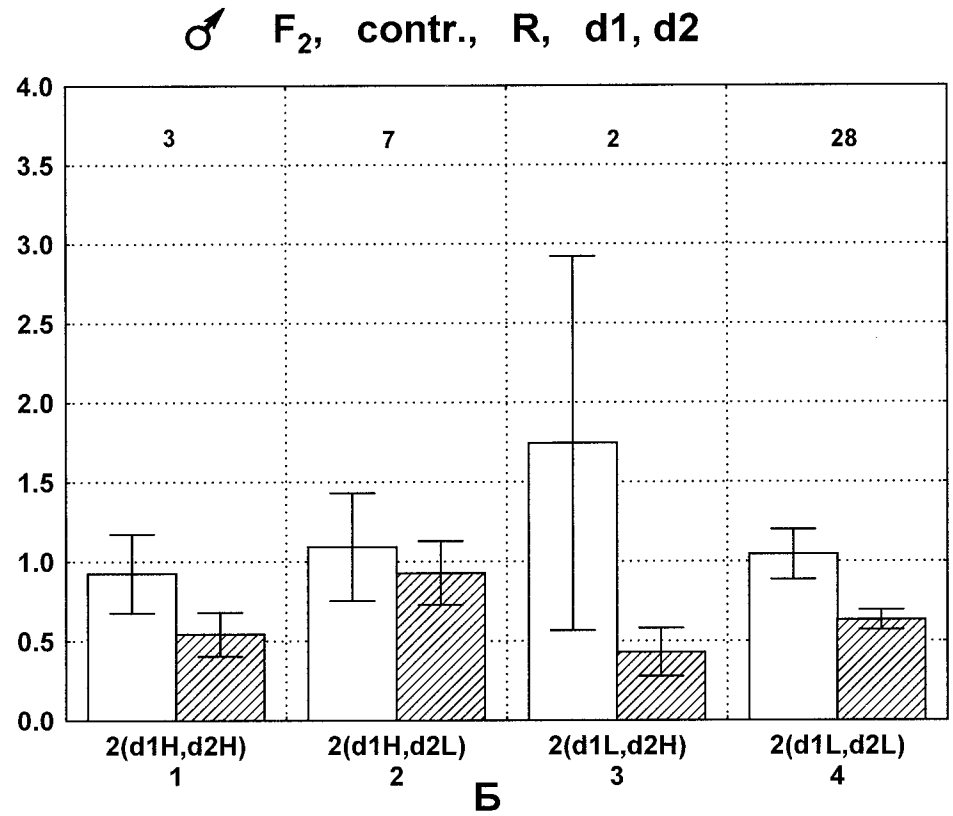
	d1	d2
P_{12}	0.89	0.23
P_{13}	0.91	0.25
P_{14}	0.96	0.21
P_{15}	0.63	0.15
P_{23}	0.96	0.63
P_{24}	0.92	0.67
P_{25}	0.26	0.95
P_{34}	0.82	0.41
P_{35}	0.77	0.51
P_{45}	0.21	0.53

Рис. 52

Рис.52. Анальгетический эффект морфина у самцов F_2 при 1-м (белые столбики, d1) и 2-м введении 10 мг/кг (штрихованные столбики, d2) в тесте отдергивания хвоста (А) и горячая пластинка (Б). На рисунке представлено отношение порога болевой чувствительности на фоне действия анальгетика к фоновому порогу болевой чувствительности. Фоновый порог болевой чувствительности измеряли непосредственно до инъекции морфина, порог болевой чувствительности на фоне действия анальгетика измеряли через 30 минут после введения 10 мг/кг морфина внутрибрюшинно. Таким образом, на рис.52 представлены данные, являющиеся отношением результатов рис.49 к результатам рис.46 (расчет производился для каждого животного в отдельности). Интервал времени между первым и вторым введением морфина составлял 24 часа. По оси ординат отложены безразмерные величины. Группы идентичны рис.43.



	d1	d2
P_{12}	0.91	0.016
P_{13}	0.083	0.083
P_{14}	0.0061	0.0050
P_{23}	0.040	0.39
P_{24}	0.000089	0.74
P_{34}	0.68	0.020

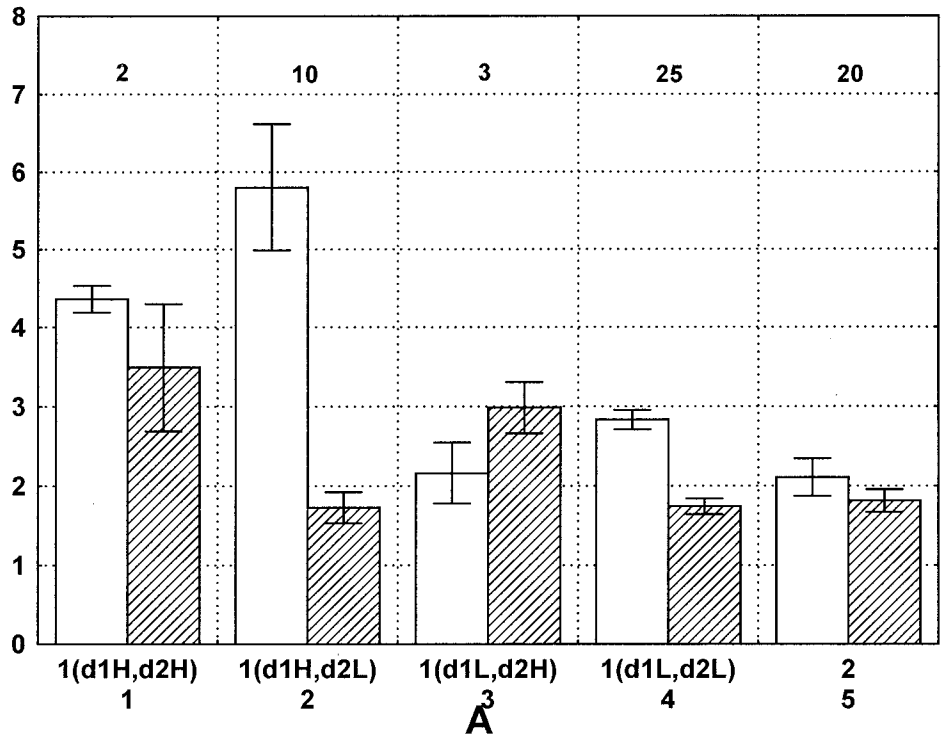


	d1	d2
P_{12}	0.91	0.42
P_{13}	0.56	0.56
P_{14}	0.89	0.74
P_{23}	0.38	0.24
P_{24}	0.90	0.16
P_{34}	0.68	0.45

Рис. 53

Рис.53. Анальгетический эффект морфина у контрольных самцов F_2 при 1-м (белые столбики, d1) и 2-м введении 10 мг/кг (штрихованные столбики, d2) в тесте отдергивания хвоста (А) и горячая пластинка (Б). На рисунке представлено отношение порога болевой чувствительности на фоне действия анальгетика к фоновому порогу болевой чувствительности. Фоновый порог болевой чувствительности измеряли непосредственно до инъекции морфина, порог болевой чувствительности на фоне действия анальгетика измеряли через 30 минут после введения 10 мг/кг морфина внутрибрюшинно. Таким образом, на рис.53 представлены данные, являющиеся отношением результатов рис.50 к результатам рис.47 (расчет производился для каждого животного в отдельности). Интервал времени между первым и вторым введением морфина составлял 24 часа. По оси ординат отложены безразмерные величины. Группы идентичны рис.40.

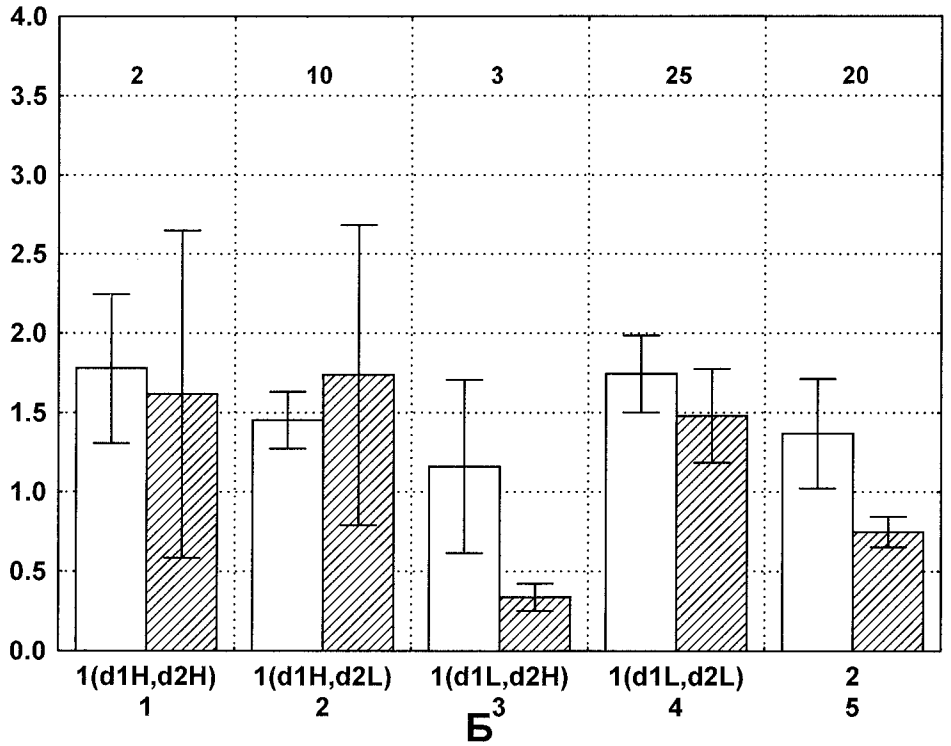
♀ F_2, R, d1, d2



А

	d1	d2
P_{12}	0.23	0.031
P_{13}	0.083	0.56
P_{14}	0.020	0.020
P_{15}	0.067	0.039
P_{23}	0.011	0.011
P_{24}	0.000005	0.82
P_{25}	0.000052	0.69
P_{34}	0.081	0.0053
P_{35}	0.71	0.022
P_{45}	0.0023	0.88

♀ F_2, R, d1, d2



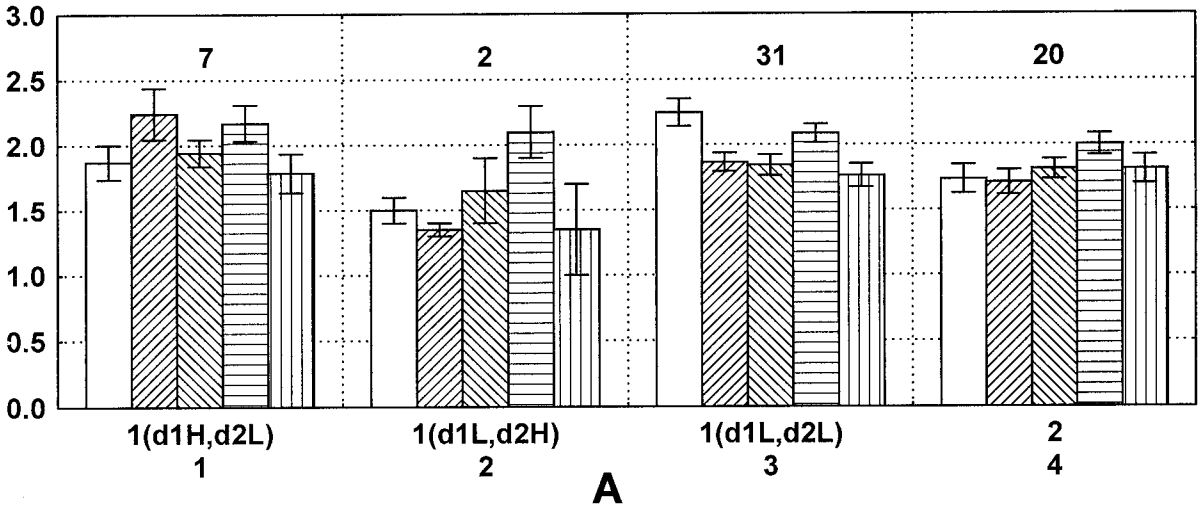
Б

	d1	d2
P_{12}	0.38	0.39
P_{13}	0.24	0.083
P_{14}	0.51	0.85
P_{15}	0.21	0.25
P_{23}	0.44	0.091
P_{24}	0.95	0.21
P_{25}	0.064	0.96
P_{34}	0.41	0.028
P_{35}	0.92	0.035
P_{45}	0.056	0.034

Рис. 54

Рис.54. Анальгетический эффект морфина у самок F_2 при 1-м (белые столбики, d1) и 2-м введении 10 мг/кг (штрихованные столбики, d2) в тесте отдергивания хвоста (А) и горячая пластинка (Б). На рисунке представлено отношение порога болевой чувствительности на фоне действия анальгетика к фоновому порогу болевой чувствительности. Фоновый порог болевой чувствительности измеряли непосредственно до инъекции морфина, порог болевой чувствительности на фоне действия анальгетика измеряли через 30 минут после введения 10 мг/кг морфина внутрибрюшинно. Таким образом, на рис.54 представлены данные, являющиеся отношением результатов рис.51 к результатам рис.48 (расчет производился для каждого животного в отдельности). Интервал времени между первым и вторым введением морфина составлял 24 часа. По оси ординат отложены безразмерные величины. Группы идентичны рис.49.

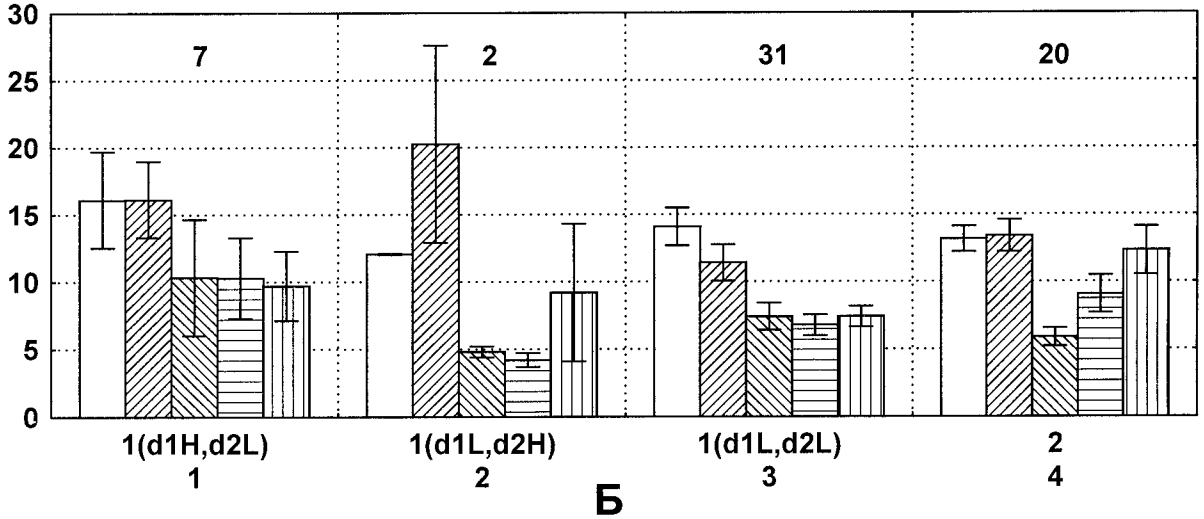
♂ F_2, I



А

	P_{12}	P_{13}	P_{14}	P_{23}	P_{24}	P_{34}
1	0.23	0.11	0.48	0.058	0.52	0.0028
2	0.039	0.064	0.022	0.048	0.15	0.16
3	0.30	0.34	0.24	0.57	0.45	0.98
5	0.65	0.66	0.40	0.96	0.68	0.36
7	0.13	0.74	0.80	0.29	0.22	0.82

♂ F_2, I



Б

	P_{12}	P_{13}	P_{14}	P_{23}	P_{24}	P_{34}
1	0.37	0.57	0.93	0.93	0.77	0.87
2	0.76	0.10	0.36	0.17	0.25	0.12
3	0.88	0.74	0.93	0.62	0.73	0.50
5	0.14	0.20	0.76	0.70	0.17	0.16
7	1.00	0.62	0.45	0.66	0.49	0.022

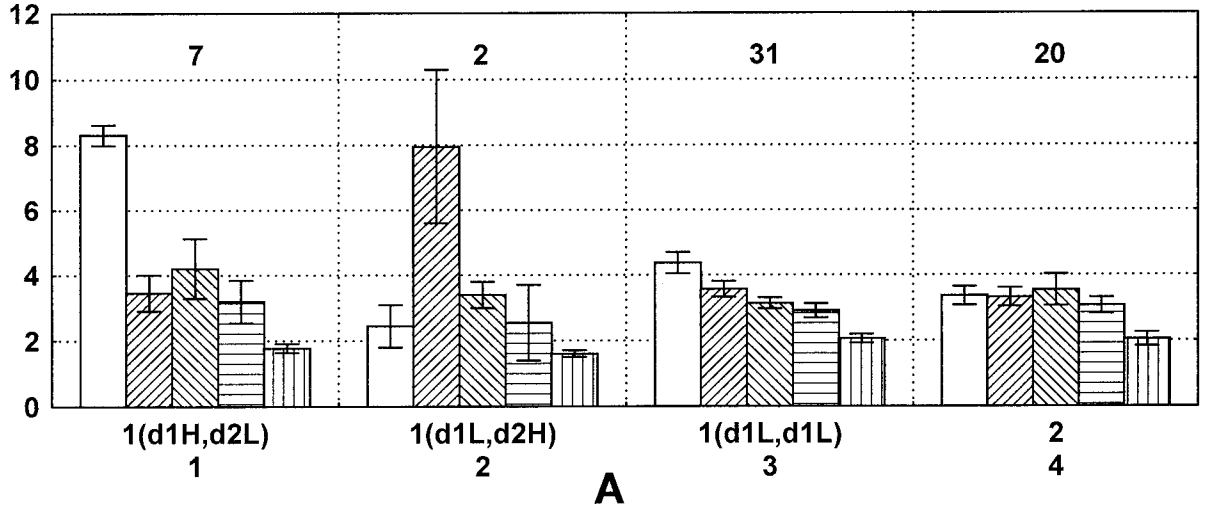
Рис. 55

Рис.55. Фоновые пороги болевой чувствительности у потомков-самцов поколения F_2 в тесте отдергивания хвоста (А) и горячая пластинка (Б) на 1-й, 2-й, 3-й, 5-й и 7-й дни морфинизации, проводимой путем введения 10 мг/кг морфина в сутки ежедневно в течение 7 дней (одна и та же доза 10 мг/кг вводилась в середине дня в течение 7 суток). По оси ординат отложены латенции в секундах.

Группа 1 - внуки хронически морфинизированных самцов, показавшие повышенную анальгетическую реакцию на 1-е, но не на 2-е введение 10 мг/кг морфина в тесте отдергивания хвоста 1(d1H,d2L). Группа 2 - внуки хронически морфинизированных самцов, имевшие нормальную анальгетическую реакцию на 1-е введение 10 мг/кг морфина, но повышенную анальгетическую реакцию на 2-е введение 10 мг/кг морфина в тесте отдергивания хвоста 1(d1L,d2H). Группа 3 - внуки хронически морфинизированных самцов, имевшие нормальную анальгетическую реакцию на 1-е и 2-е введение 10 мг/кг морфина в тесте отдергивания хвоста 1(d1L,d2L). Группа 4 - внуки контрольных животных 2.

Над столбиками указано количество животных в соответствующих группах.

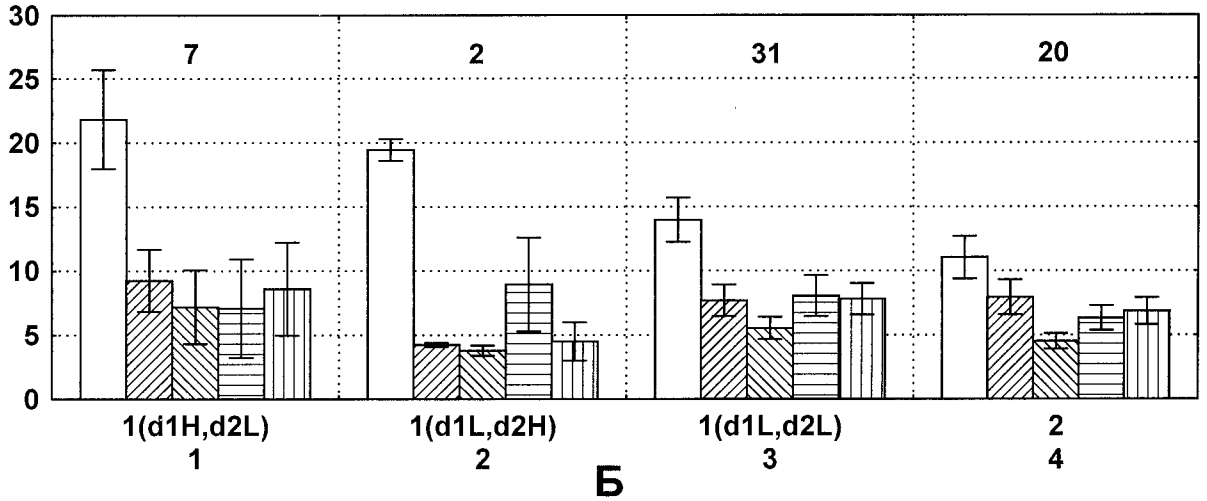
♂F_2, A



А

	P_{12}	P_{13}	P_{14}	P_{23}	P_{24}	P_{34}
1	0.039	0.00042	0.00010	0.058	0.33	0.023
2	0.056	0.89	0.40	0.037	0.029	0.38
3	1.00	0.28	0.36	0.49	0.61	0.83
5	0.37	0.86	0.73	0.70	0.42	0.59
7	0.65	0.56	0.97	0.43	0.86	0.53

♂F_2, A

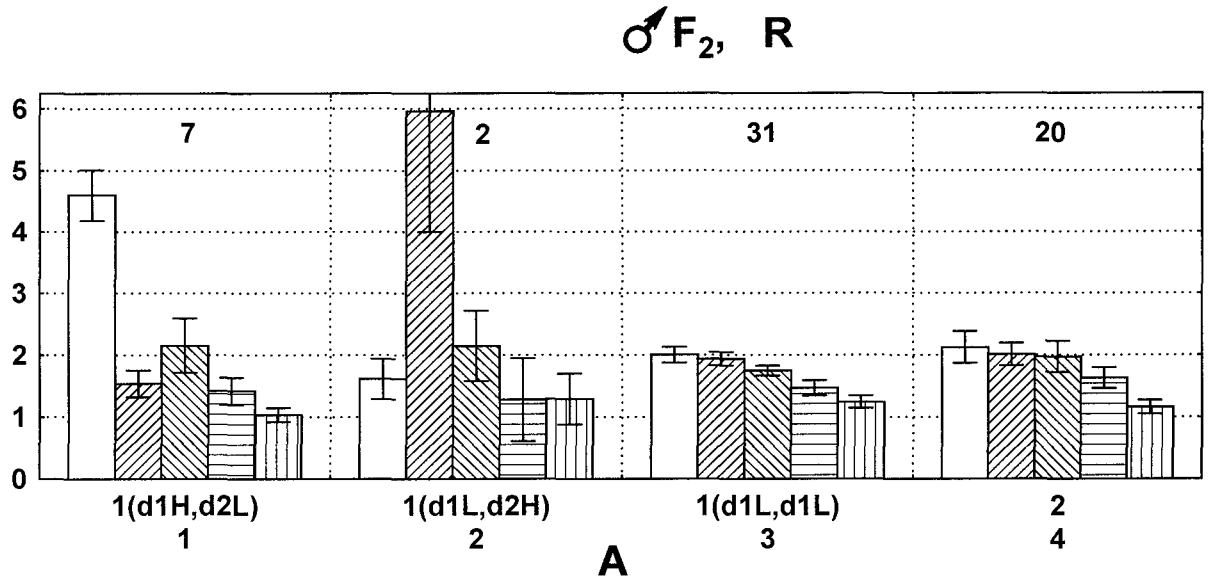


Б

	P_{12}	P_{13}	P_{14}	P_{23}	P_{24}	P_{34}
1	0.75	0.054	0.022	0.25	0.086	0.34
2	0.24	0.38	0.76	0.45	0.17	0.48
3	0.76	0.91	0.50	0.38	0.91	0.21
5	0.14	0.25	0.20	0.22	0.25	0.69
7	0.76	0.90	0.78	0.39	0.39	0.75

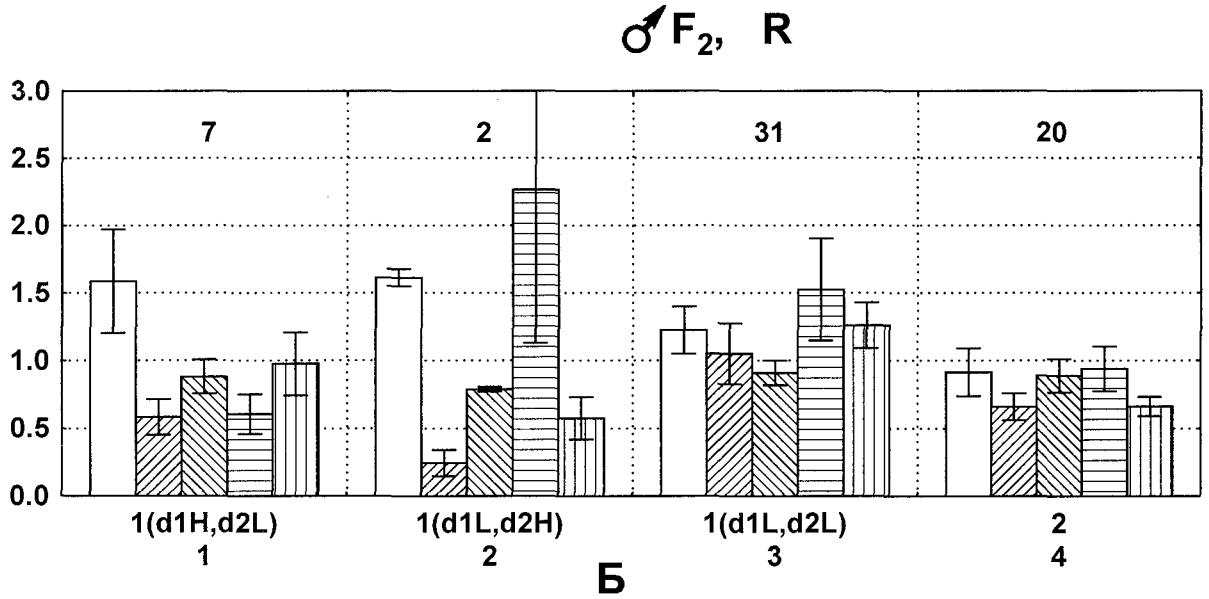
Рис. 56

Рис.56. Ненормированный анальгетический эффект морфина у потомков-самцов поколения F_2 в тесте отдергивания хвоста (А) и горячая пластинка (Б) на 1-й, 2-й, 3-й, 5-й и 7-й дни морфинизации, проводимой путем введения 10 мг/кг морфина в сутки ежедневно в течение 7 дней. Ненормированное анальгетическое действие - порог болевой чувствительности на фоне действия анальгетика - измеряли через 30 минут после введения 10 мг/кг морфина внутрибрюшинно. По оси ординат отложены латенции в секундах. Группы идентичны рис.55.



А

	P_{12}	P_{13}	P_{14}	P_{23}	P_{24}	P_{34}
1	0.040	0.000044	0.00060	0.49	0.56	0.97
2	0.040	0.15	0.16	0.019	0.030	0.99
3	0.76	0.70	0.78	0.40	0.49	0.75
5	0.55	0.92	0.43	0.76	0.42	0.43
7	0.37	0.42	0.67	0.72	0.95	0.64

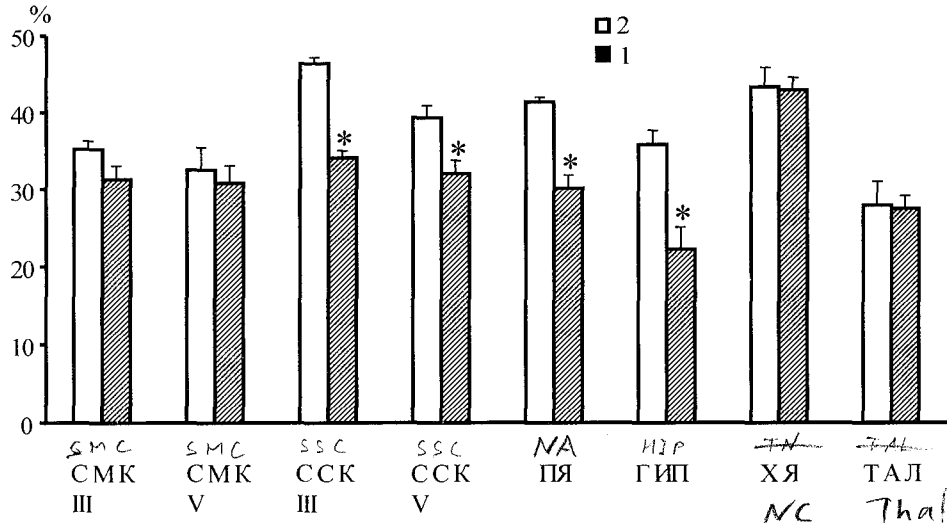


Б

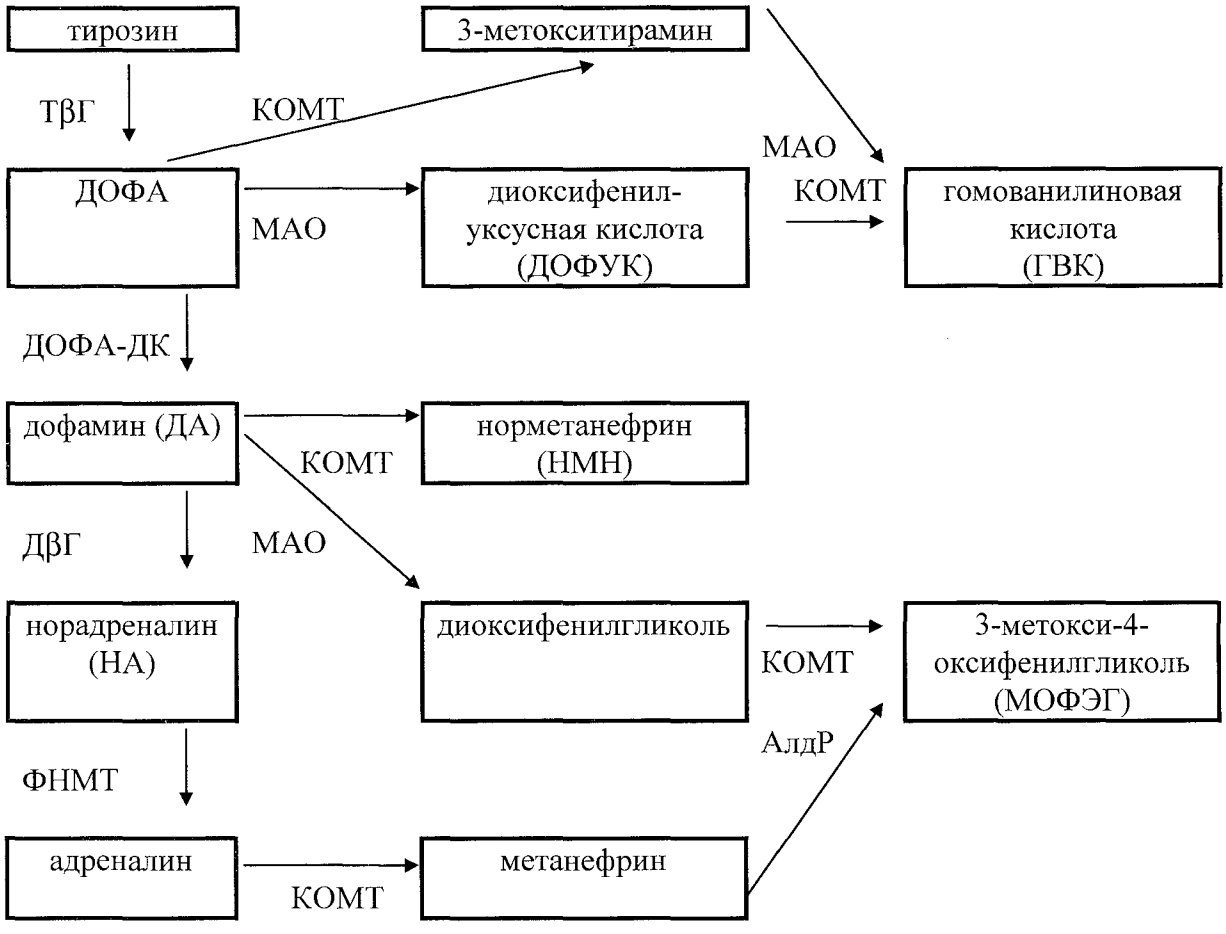
	P_{12}	P_{13}	P_{14}	P_{23}	P_{24}	P_{34}
1	0.37	0.16	0.021	0.17	0.067	0.12
2	0.14	0.72	0.78	0.082	0.11	0.61
3	0.24	0.92	0.52	0.70	0.91	0.58
5	0.14	0.052	0.31	0.22	0.067	0.37
7	0.76	0.48	0.24	0.16	0.73	0.013

Рис. 57

Рис.57. Анальгетический эффект морфина - отношение порога болевой чувствительности на фоне действия анальгетика к фоновому порогу болевой чувствительности - у потомков-самцов поколения F_2 в тесте отдергивания хвоста (А) и горячая пластинка (Б) на 1-й, 2-й, 3-й, 5-й и 7-й дни морфинизации, проводимой путем введения 10 мг/кг морфина в сутки ежедневно в течение 7 дней. Фоновый порог болевой чувствительности измеряли непосредственно до введения 1-й, 2-й, 3-й, 4-й и 5-й дозы морфина, порог болевой чувствительности на фоне действия морфина измеряли через 30 минут после измерения фонового порога и введения 10 мг/кг внутрибрюшинно. Таким образом, на рис.39 представлены данные, являющиеся отношением результатов рис.38 к результатам рис.37 (однако расчет производился для каждого животного в отдельности). По оси ординат отложены безразмерные величины. Группы идентичны рис.55 и рис.56.


%
50
40
30
20
10
0
2
1
*
СМК III
СМК V
ССК III
ССК V
ПЯ
ГИП
ХЯ
ТАЛ

А


тирозин
3-метокситирамин
ТβГ
КОМТ
МАО
КОМТ
ДОФА
МАО
диоксифенил-уксусная кислота (ДОФУК)
гомованилиновая кислота (ГВК)
ДОФА-ДК
дофамин (ДА)
норметанефрин (НМН)
КОМТ
ДβГ
МАО
норадреналин (НА)
диоксифенилгликоль
КОМТ
3-метокси-4-оксифенилгликоль (МОФЭГ)
АлдР
ФНМТ
адреналин
КОМТ
метанефрин

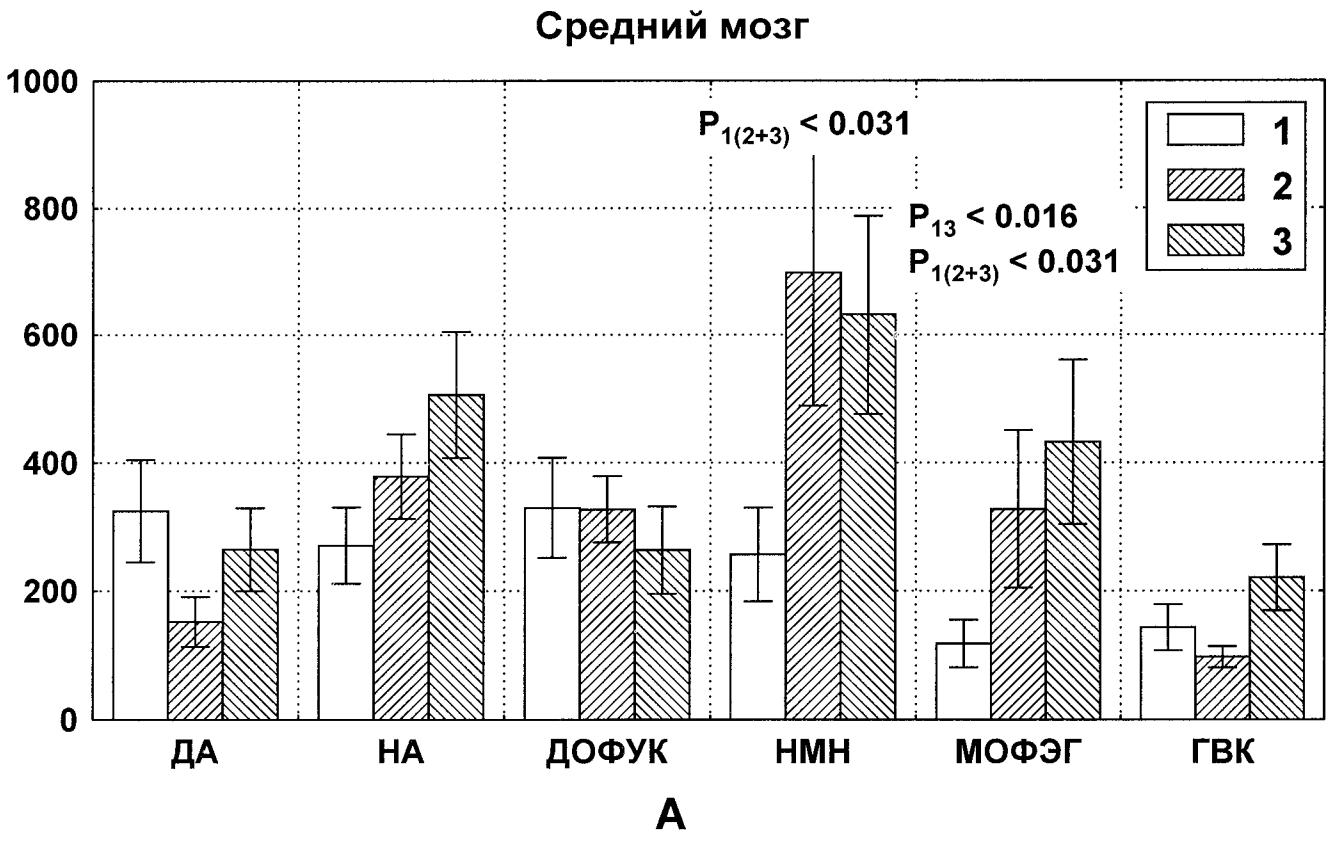
Б

Рис. 58

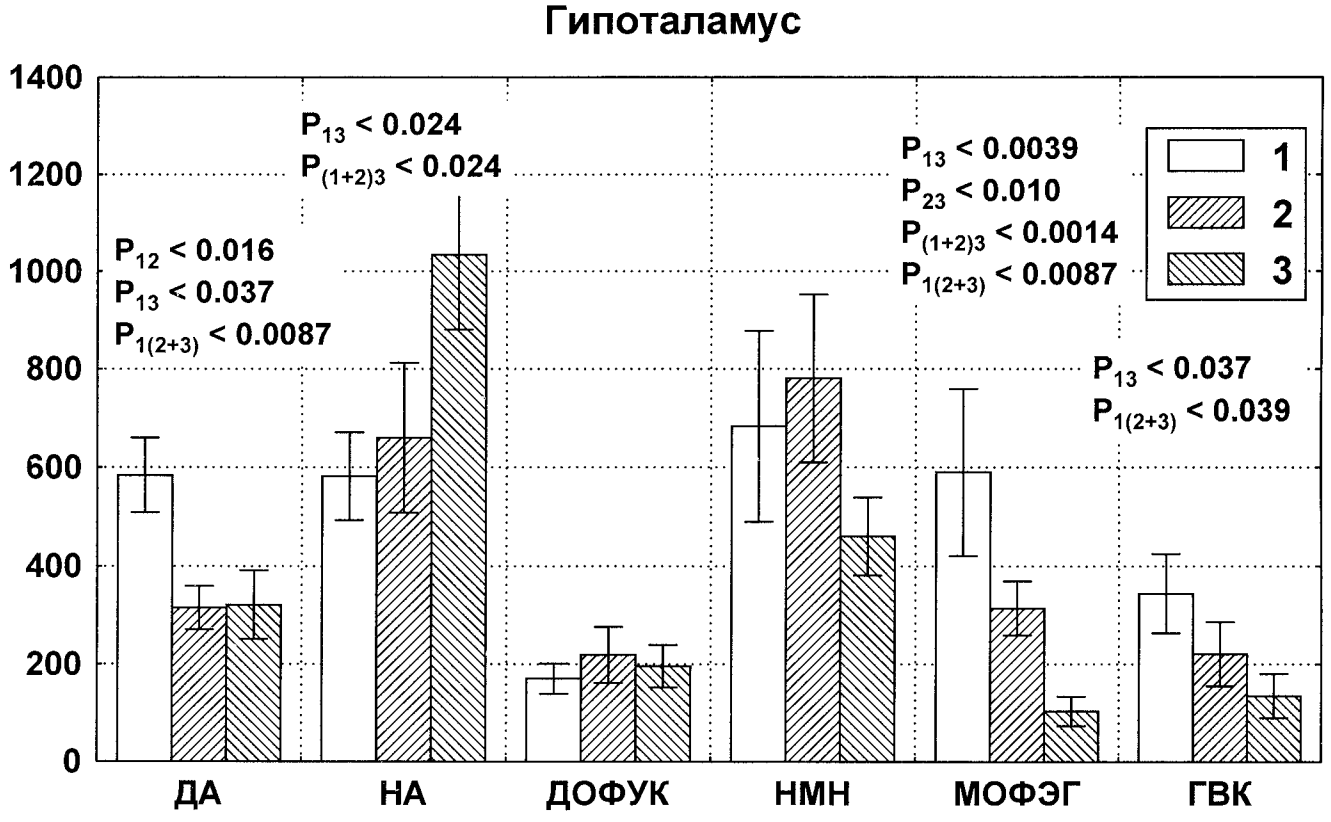
Рис.58. Содержание синаптофизина (p38) в мозге в относительных процентах у потомков-самцов поколения F_2 (А) и общая схема метаболизма катехоламинов (Б). Группа 1 - внуки хронически морфинизированных самцов (штрихованные столбики), группа 2 - внуки контрольных животных (белые столбики). *СМК III - соматомоторная кора, III слой; СМК V - соматомоторная кора, V слой; ССК III - соматосенсорная кора, III слой; ССК V - соматосенсорная кора, V слой; ПЯ - прилежащее ядро; ГИП - гиппокамп (поле CA1); ХЯ - хвостатое ядро; ТАЛ - вентролатеральные ядра таламуса.* Животные были декапитированы в возрасте 2.2 месяца. За 9 и 8 суток до декапитации каждое животное получило 10 мг/кг морфина, - две инъекции с интервалом в 24 часа, для исследования его анальгетического эффекта (см.рис.34,35). В течение 5 суток, предшествовавших дню декапитации, животные содержались в индивидуальных клетках и дважды в сутки (утром и вечером) получали инъекции H_2O внутрибрюшинно в объеме 0.25-0.65 мл. В день декапитации (6-й день содержания в индивидуальных клетках) животные инъекций не получали, декапитацию проводили в середине дня (12^{25}-14^{35}). Каждая группа представлена 4 животными.

Данные представлены как среднее + стандартная ошибка. Звездочками показано достижение уровня достоверности ($p<0.05$).

прилежащее ядро – nucleus accumbens [NA]
хвостатое ядро – candate nucleus, nucleus caudatus [NC]
таламус – thalamus
(передний таламус – thalamus ventralis)
соматомоторная кора – somatomotor cortex
соматосенсорная кора – somatosensory cortex
вентролатеральные ядра таламуса – ventrolaterales (thalami)
ventrolateral thalamic nuclei


Средний мозг
1000
800
600
400
200
0
$P_{1(2+3)} < 0.031$
$P_{13} < 0.016$
$P_{1(2+3)} < 0.031$
1
2
3
ДА
НА
ДОФУК
НМН
МОФЭГ
ГВК

А


Гипоталамус
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
$P_{13} < 0.024$
$P_{(1+2)3} < 0.024$
$P_{12} < 0.016$
$P_{13} < 0.037$
$P_{1(2+3)} < 0.0087$
$P_{13} < 0.0039$
$P_{23} < 0.010$
$P_{(1+2)3} < 0.0014$
$P_{1(2+3)} < 0.0087$
$P_{13} < 0.037$
$P_{1(2+3)} < 0.039$
1
2
3
ДА
НА
ДОФУК
НМН
МОФЭГ
ГВК

Б

Рис. 59

Рис.59. Содержание катехоламинов и их метаболитов в среднем мозге (А) и гипоталамусе (Б) у потомков-самцов поколения F_1-1 в эксперименте №2. ДА - дофамин, НА - норадреналин, ДОФУК - диоксифенилуксусная кислота, НМН - норметанефрин, МОФЭГ - 3-метокси-4-оксифенилгликоль, ГВК - гомованилиновая кислота. По оси ординат - содержание веществ в нг/г ткани. Животные были декапитированы в возрасте 3.5 месяца. За 1 месяц до декапитации животные были протестированы в тесте горячая пластинка без введения морфина для определения фоновых порогов болевой чувствительности (см.рис.7К). В каждой группе по 6 животных. Для оценки достоверностей использовался непараметрический критерий Вилкоксона-Манна-Уитни.

Группа 1 - потомки морфинизированных самцов, группа 2 - потомки самцов, получивших морфин в дозе 25 мг/кг за 24 часа до 1-го спаривания с интактными самками, группа 3 - потомки контрольных животных.

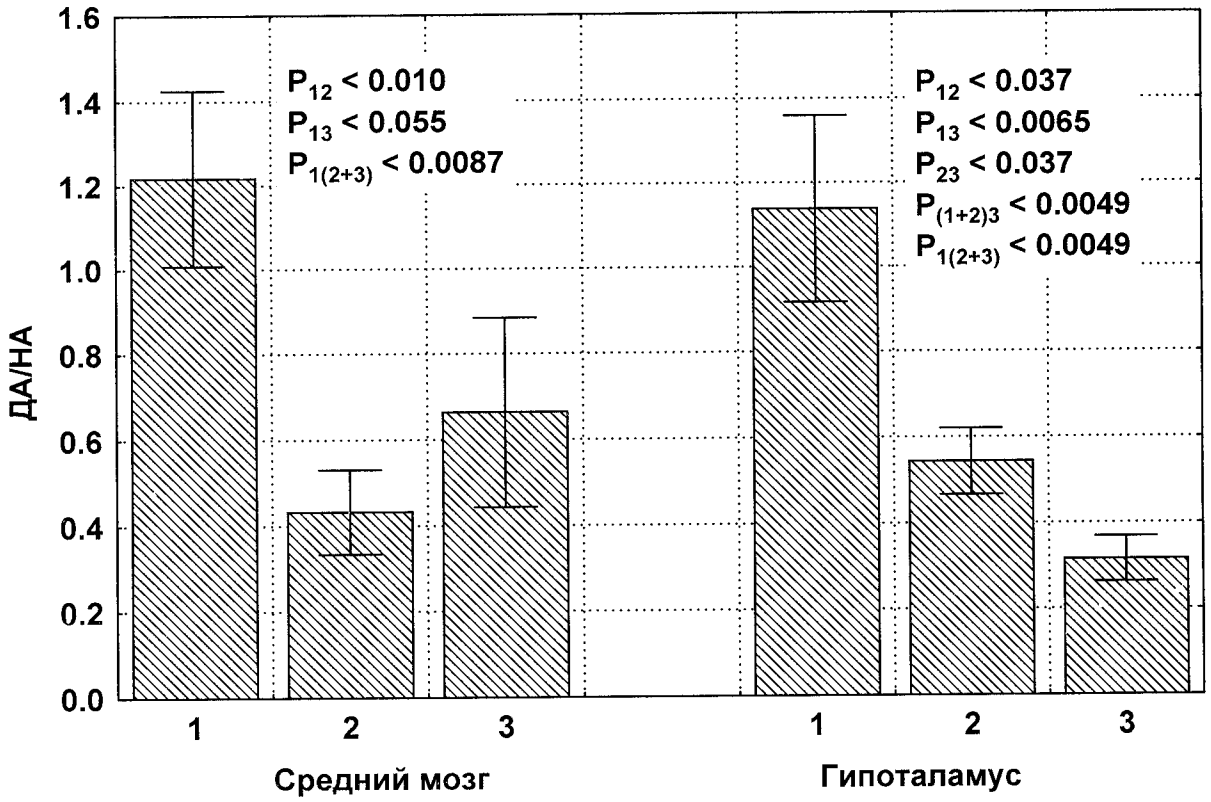

1.6
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
ДА/НА
P12 < 0.010
P13 < 0.055
P1(2+3) < 0.0087
P12 < 0.037
P13 < 0.0065
P23 < 0.037
P(1+2)3 < 0.0049
P1(2+3) < 0.0049
1
2
3
1
2
3
Средний мозг
Гипоталамус

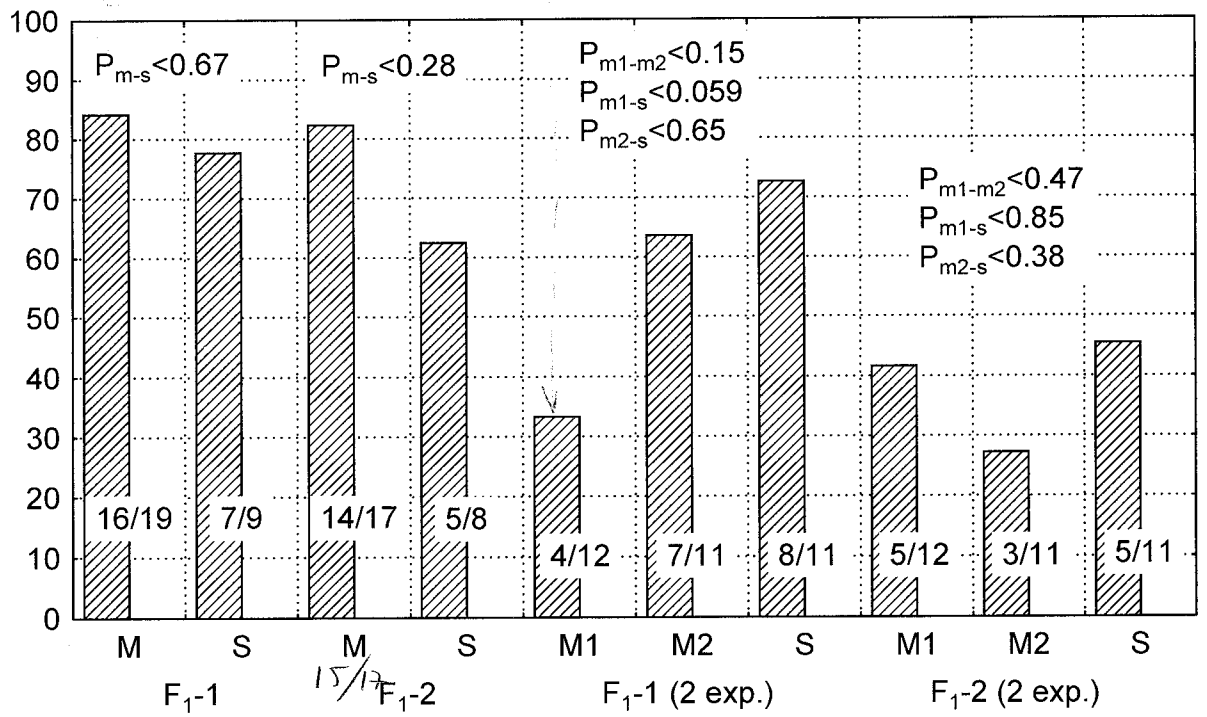
Рис. 60

Рис.60. Отношение содержания дофамина к норадреналину (ДА/НА) в среднем мозге и гипоталамусе у потомков-самцов поколения F_1-1 в эксперименте №2. ДА - дофамин, НА - норадреналин. По оси ординат - безразмерная величина. Животные были декапитированы в возрасте 3.5 месяца. За 1 месяц до декапитации животные были протестированы в тесте горячая пластинка без введения морфина для определения фоновых порогов болевой чувствительности (см.рис.7К). В каждой группе по 6 животных. Для оценки достоверностей использовался непараметрический критерий Вилкоксона-Манна-Уитни.

Группа 1 - потомки морфинизированных самцов, группа 2 - потомки самцов, получивших морфин в дозе 25 мг/кг за 24 часа до 1-го спаривания с интактными самками, группа 3 - потомки контрольных животных.

Количество помётов F_1-1, F_1-2, F_1-1(2 эксп.), F_1-2(2 эксп.)

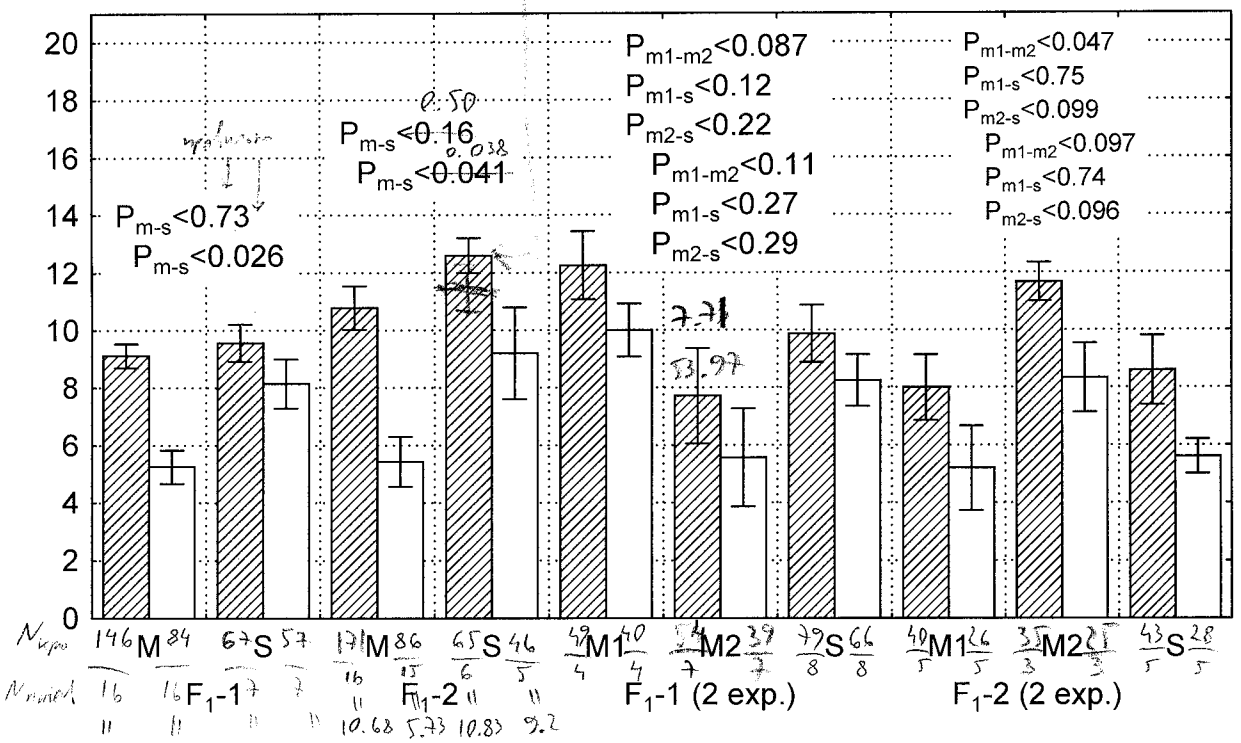
(отношение числа родившихся помётов к числу спаривавшихся пар, %)



А

Число крысят в помёте F_1-1, F_1-2, F_1-1(2 эксп.), F_1-2(2 эксп.)

(закрашенные столбики - в день рождения, белые - в возрасте 21 сут.)



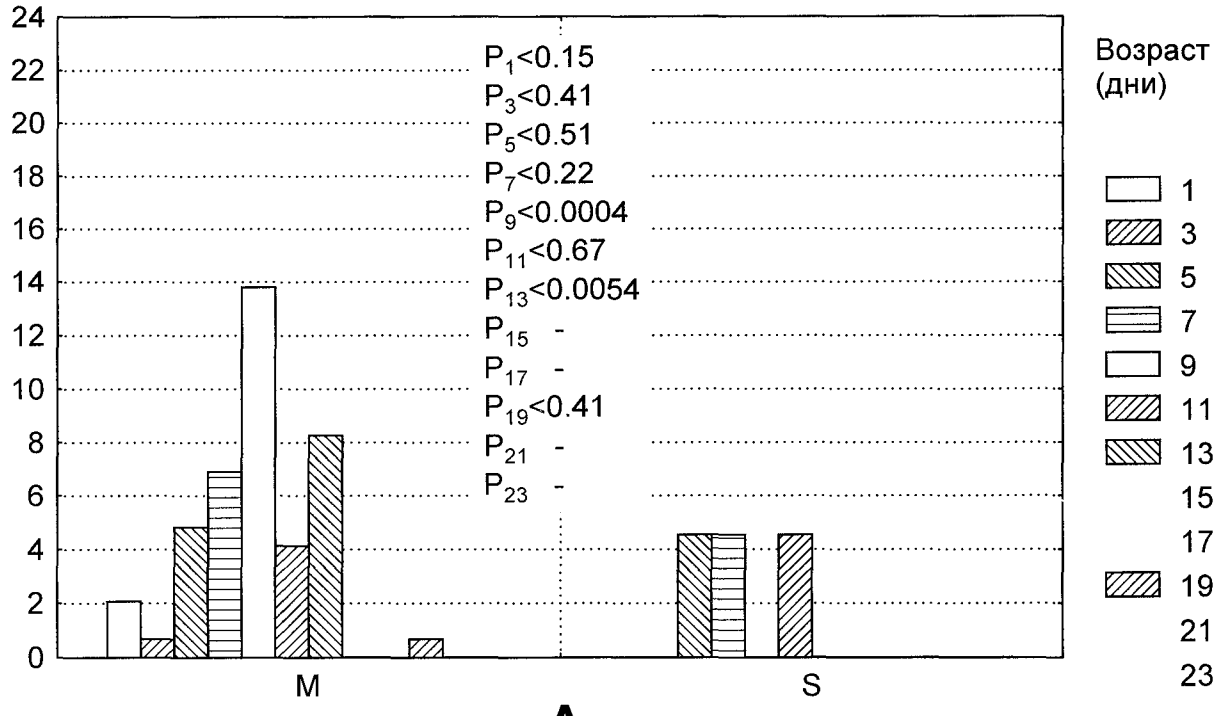
Б

Рис. 61

Подписи к рис.61-70 приведены непосредственно на рисунках, поскольку эти рисунки являются идейно простыми (это либо вес крысят, либо их количество в помёте), а подписи к ним - соответственно короткими. Нижний индекс под "P" (цифра) показывает возраст животных в сутках. Если нижними индексами являются буквы, то они указывают группы, к которым относятся указанные различия. Группы M и S - опытная и контрольная группы в эксперименте №1; группы M1, M2 и S - две опытные и одна контрольная группа в эксперименте №2.

Смертность крысят поколения F_1, полученного от 1-го спаривания

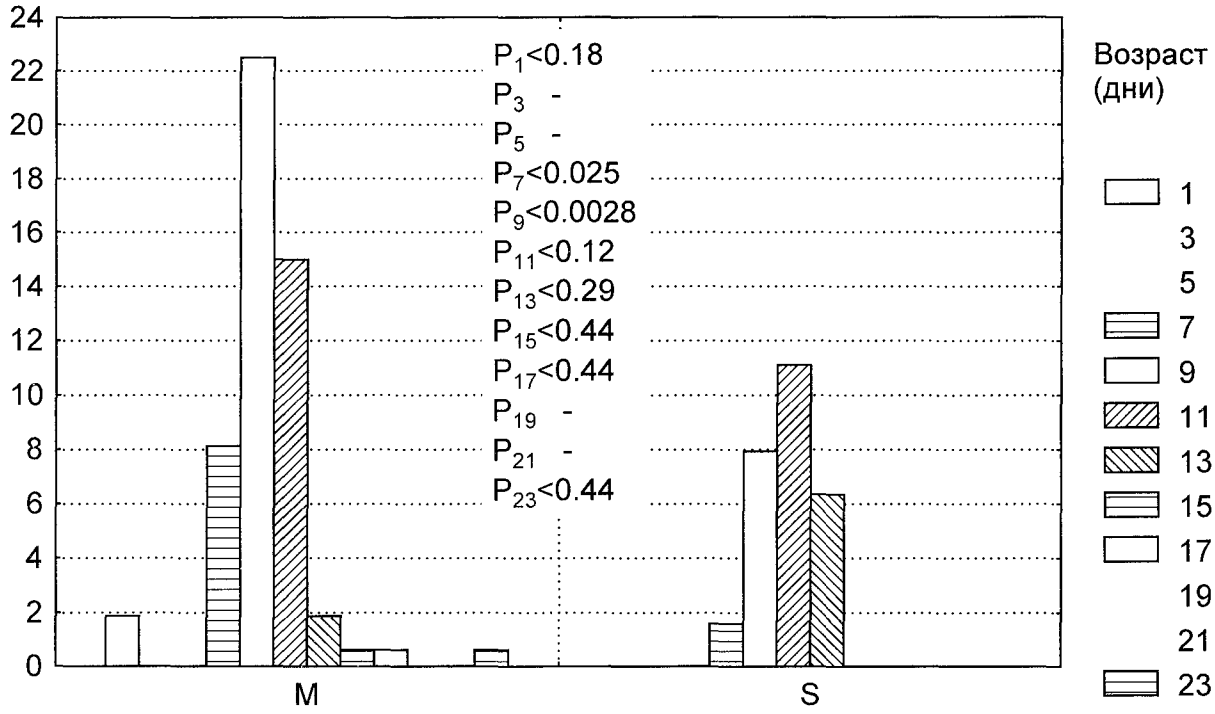
(отношение числа погибших в 2-дневный интервал ко всем родившимся, %)



А

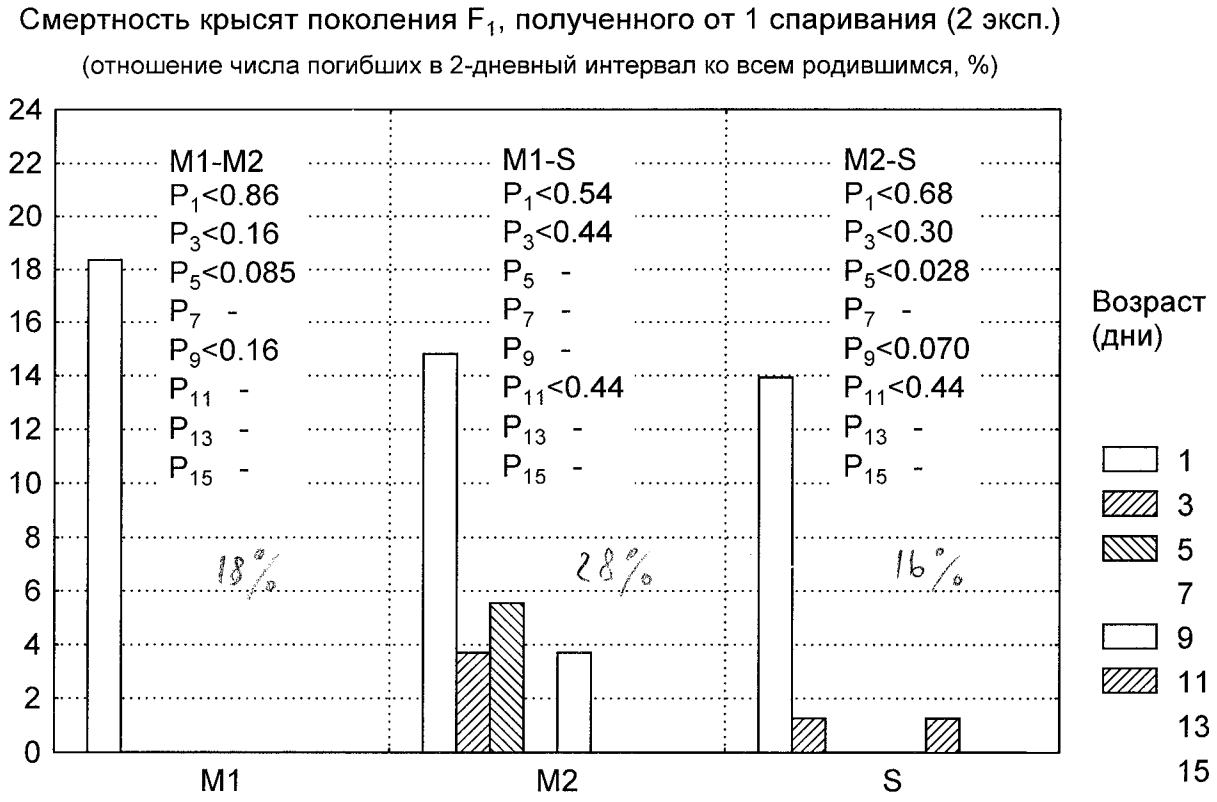
Смертность крысят поколения F_1, полученного от 2-го спаривания

(отношение числа погибших в 2-дневный интервал ко всем родившимся, %)

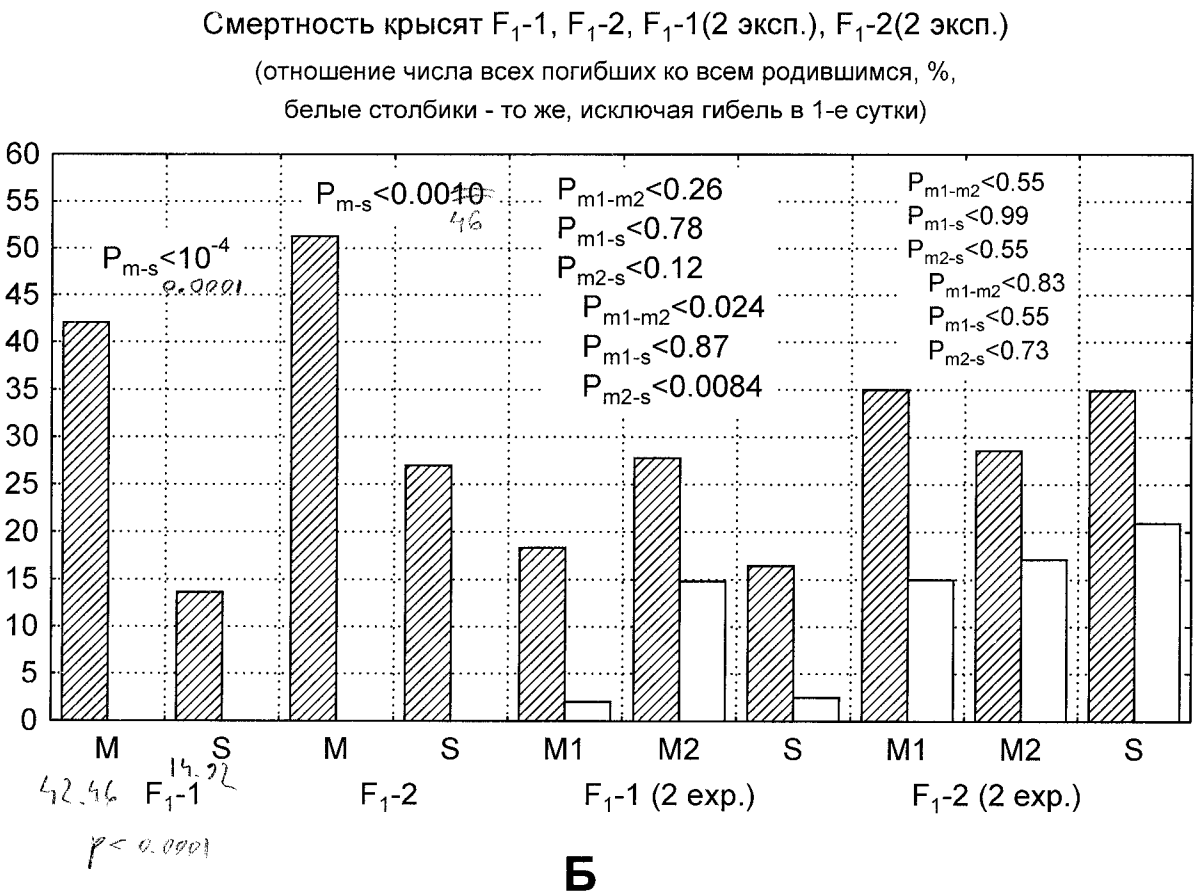


Б

Рис. 62

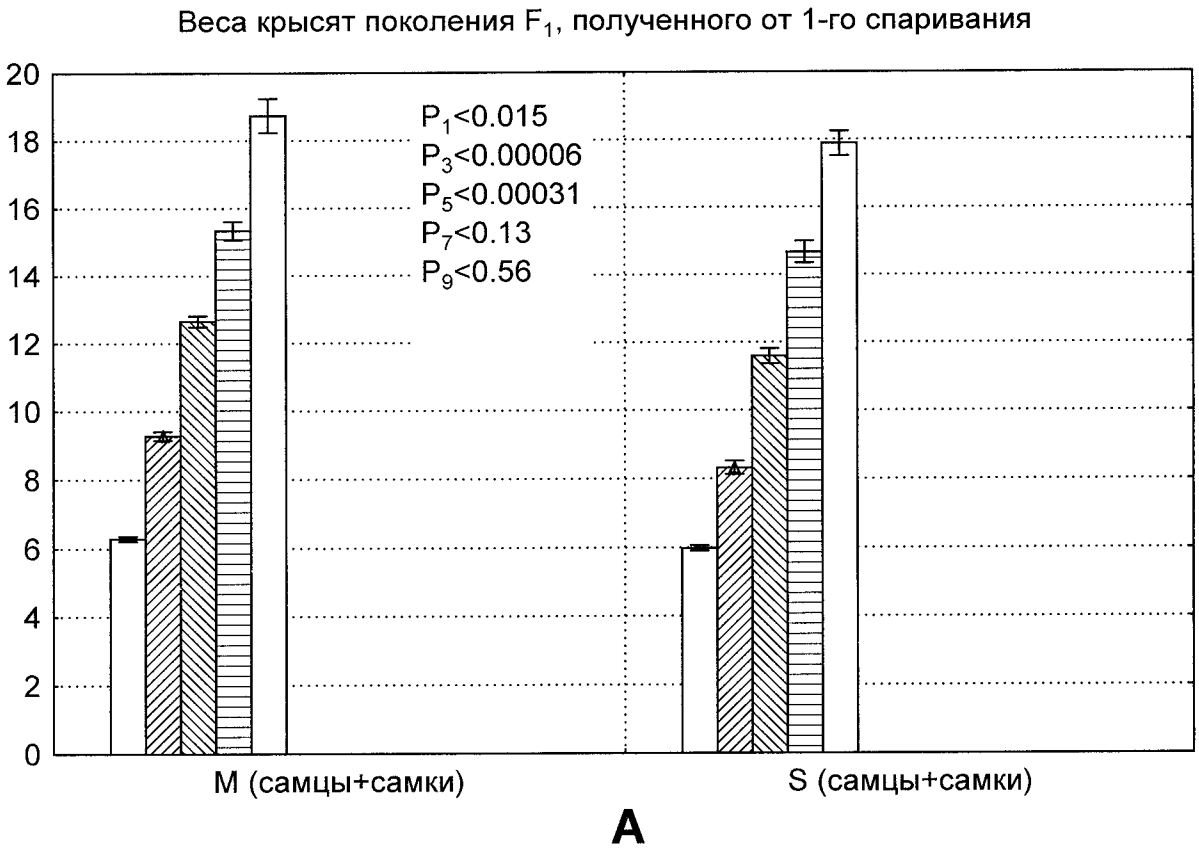

Смертность крысят поколения F_1, полученного от 1 спаривания (2 эксп.)
(отношение числа погибших в 2-дневный интервал ко всем родившимся, %)
M1-M2
P_1<0.86
P_3<0.16
P_5<0.085
P_7 -
P_9<0.16
P_{11} -
P_{13} -
P_{15} -
M1-S
P_1<0.54
P_3<0.44
P_5 -
P_7 -
P_9 -
P_{11}<0.44
P_{13} -
P_{15} -
M2-S
P_1<0.68
P_3<0.30
P_5<0.028
P_7 -
P_9<0.070
P_{11}<0.44
P_{13} -
P_{15} -
18%
28%
16%
Возраст (дни)
1
3
5
7
9
11
13
15
M1
M2
S

А

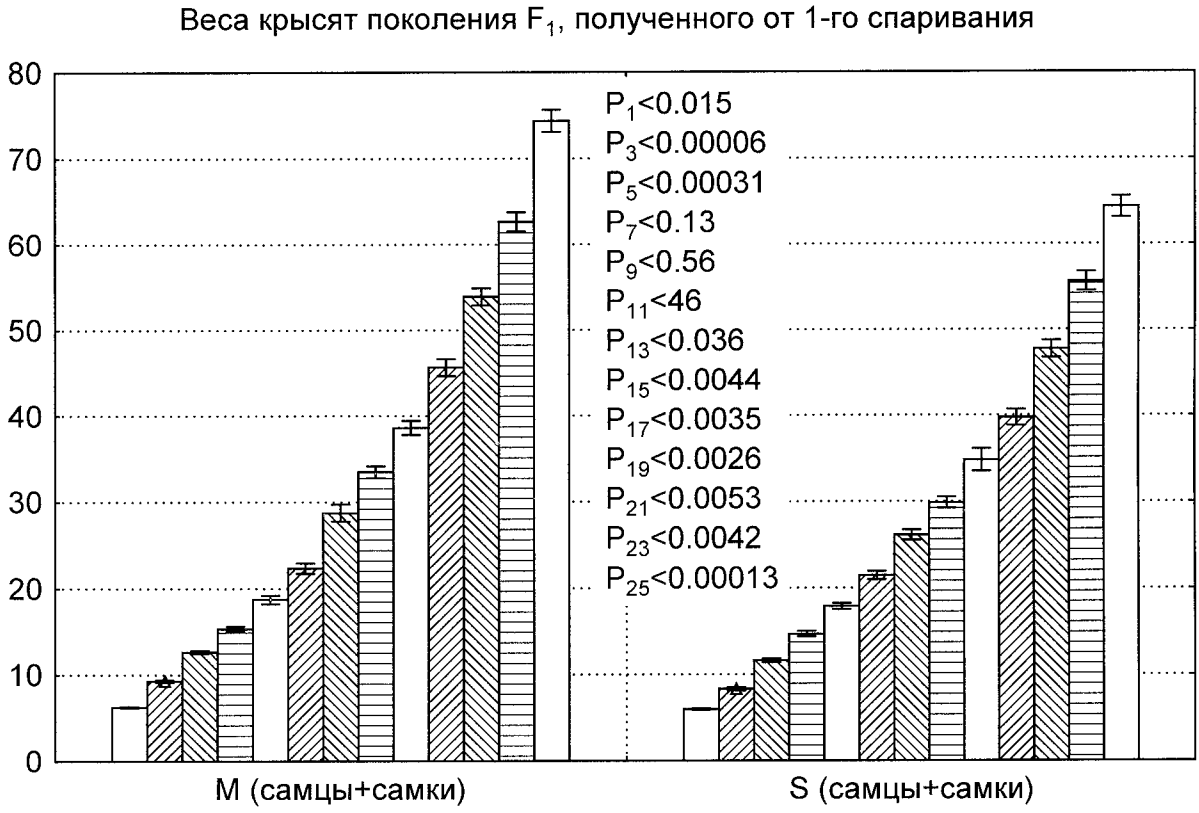

Смертность крысят F_1-1, F_1-2, F_1-1(2 эксп.), F_1-2(2 эксп.)
(отношение числа всех погибших ко всем родившимся, %,
белые столбики - то же, исключая гибель в 1-е сутки)
P_{m-s}<10^{-4}
P_{m-s}<0.0010
P_{m1-m2}<0.26
P_{m1-s}<0.78
P_{m2-s}<0.12
P_{m1-m2}<0.024
P_{m1-s}<0.87
P_{m2-s}<0.0084
P_{m1-m2}<0.55
P_{m1-s}<0.99
P_{m2-s}<0.55
P_{m1-m2}<0.83
P_{m1-s}<0.55
P_{m2-s}<0.73
M
S
M
S
M1
M2
S
M1
M2
S
F_1-1
F_1-2
F_1-1 (2 exp.)
F_1-2 (2 exp.)

Б

Рис. 63



А



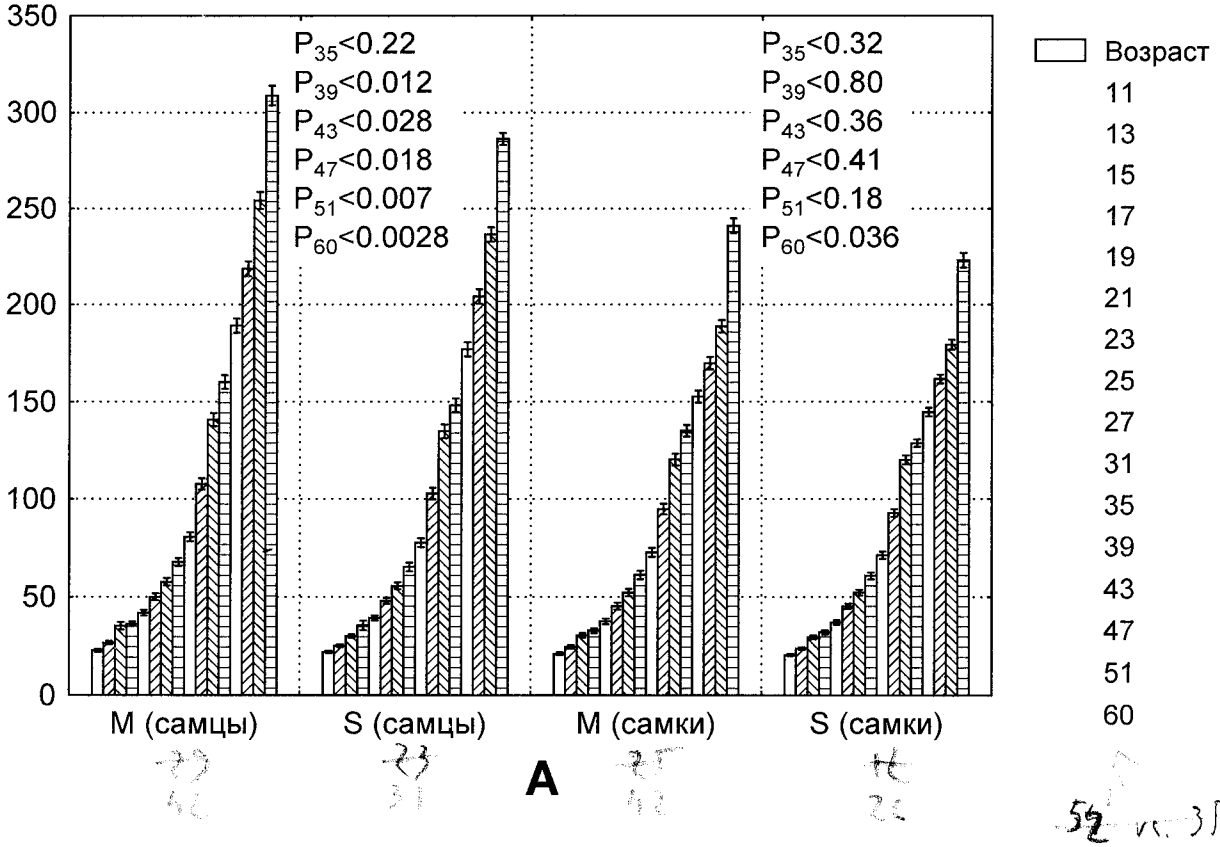
n = 146 ♀ 84

Б

n = 67 ♂ 37

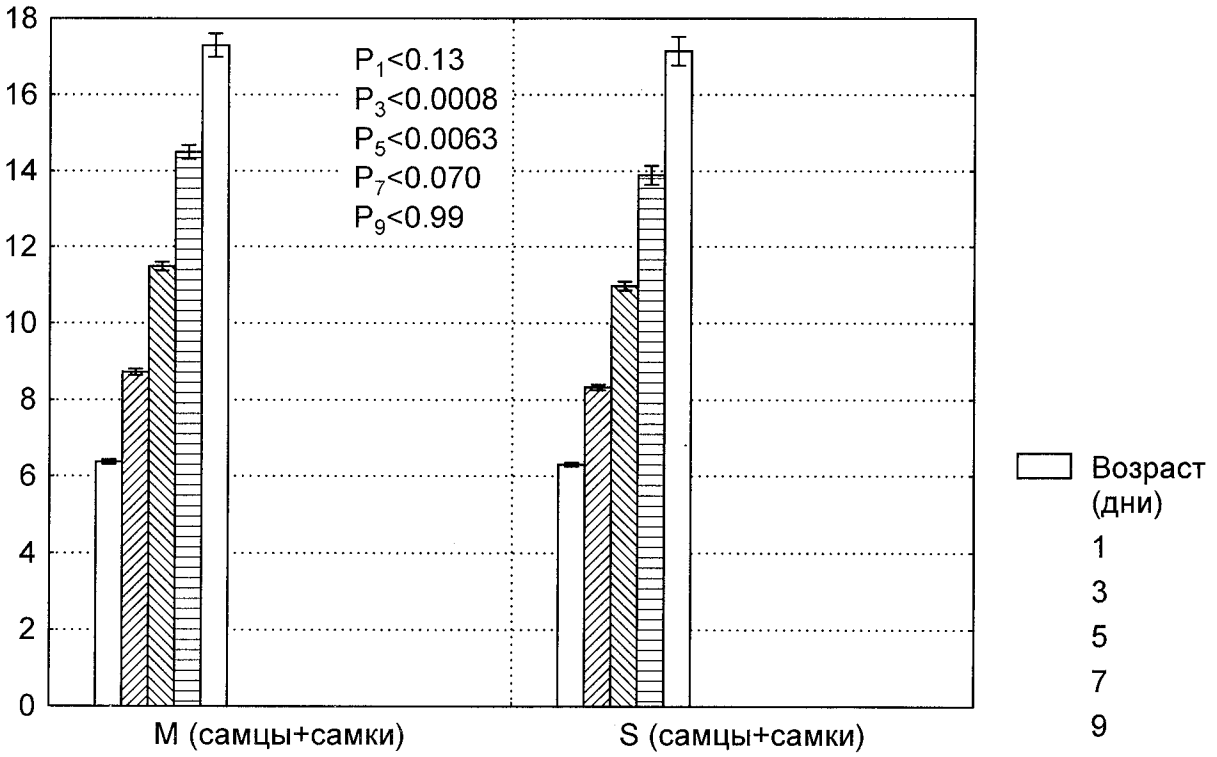
Рис. 64

Веса крысят поколения F_1, полученного от 1-го спаривания



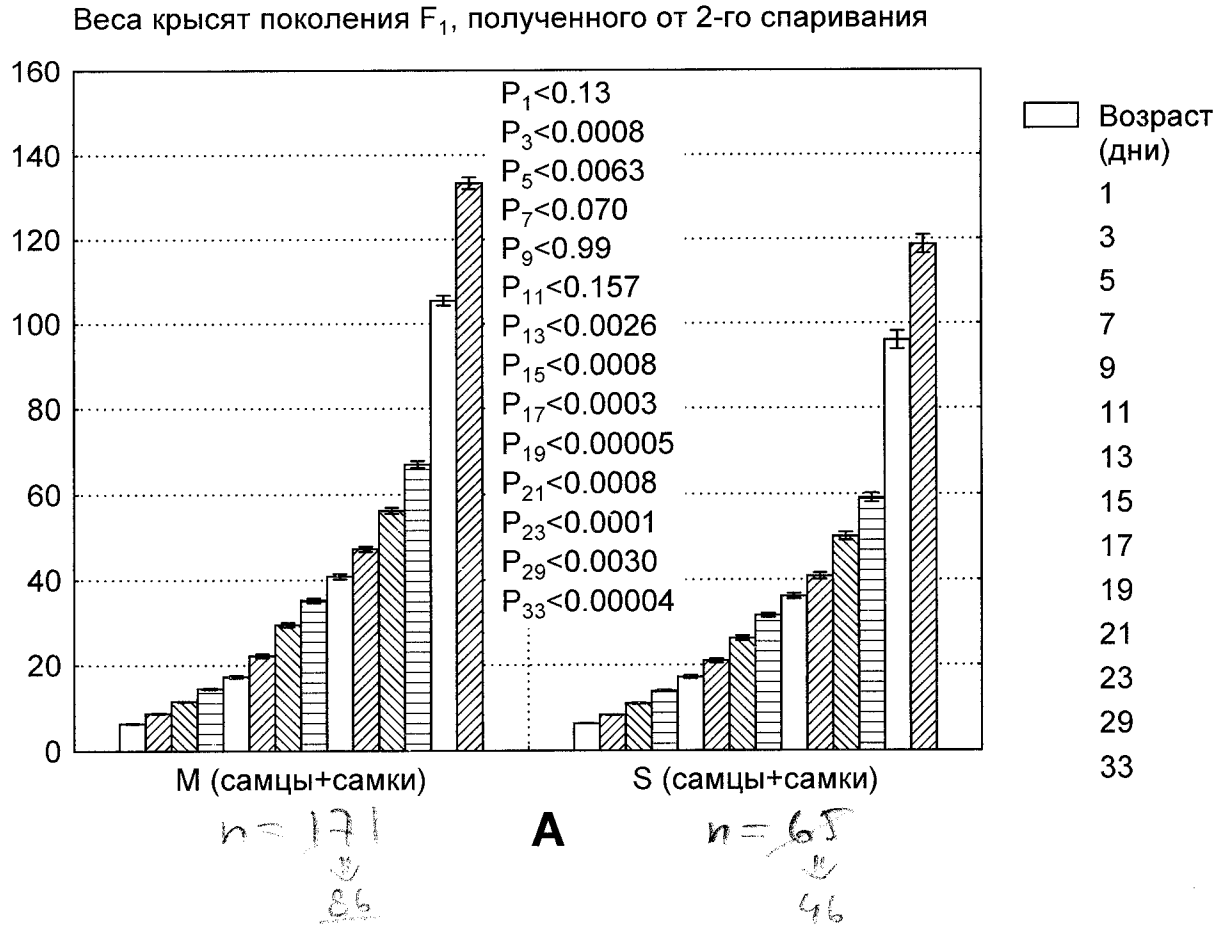
А

Веса крысят поколения F_1, полученного от 2-го спаривания



Б

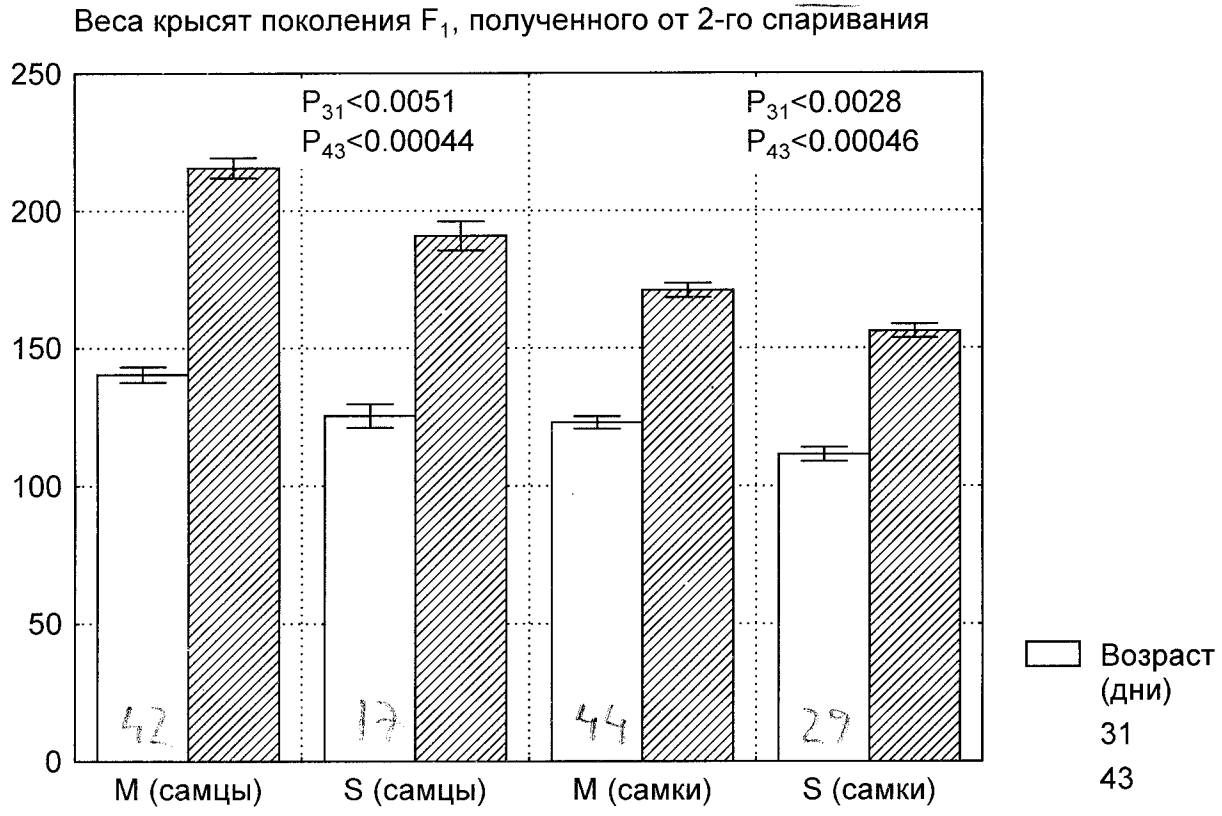
Рис. 65



n=171 ♀ 86

n=65 ♀ 46

А

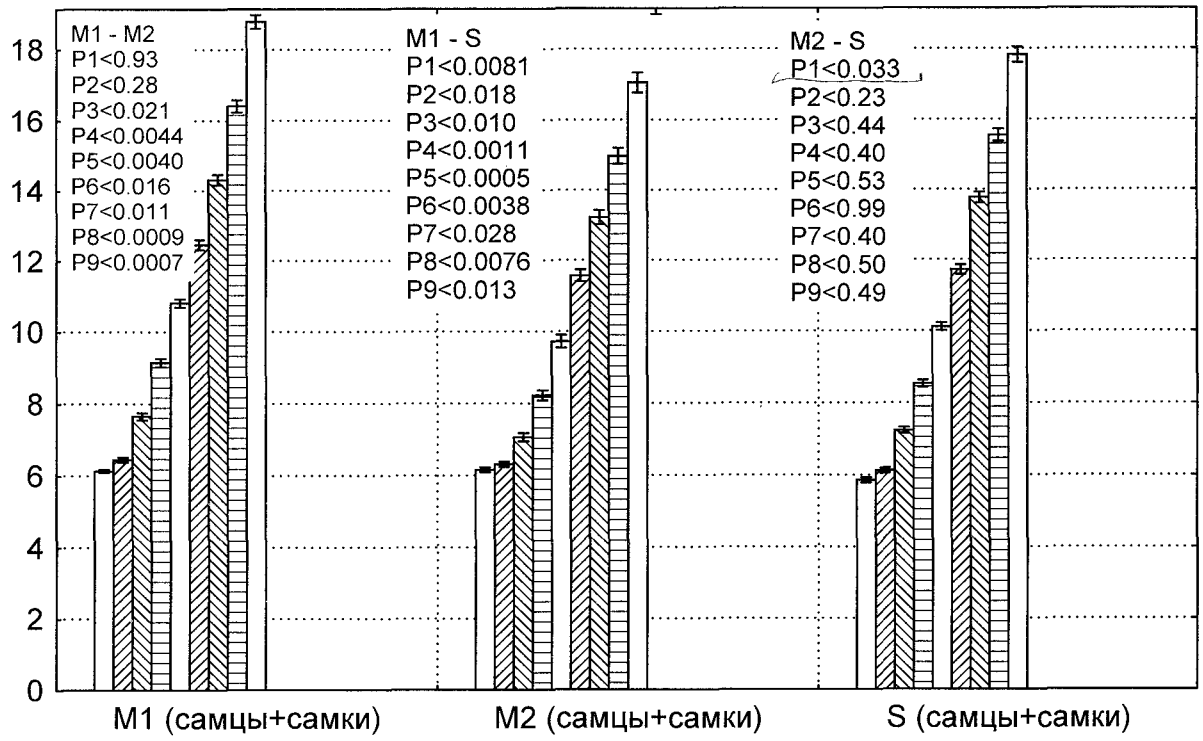


Б

86 vs. 46

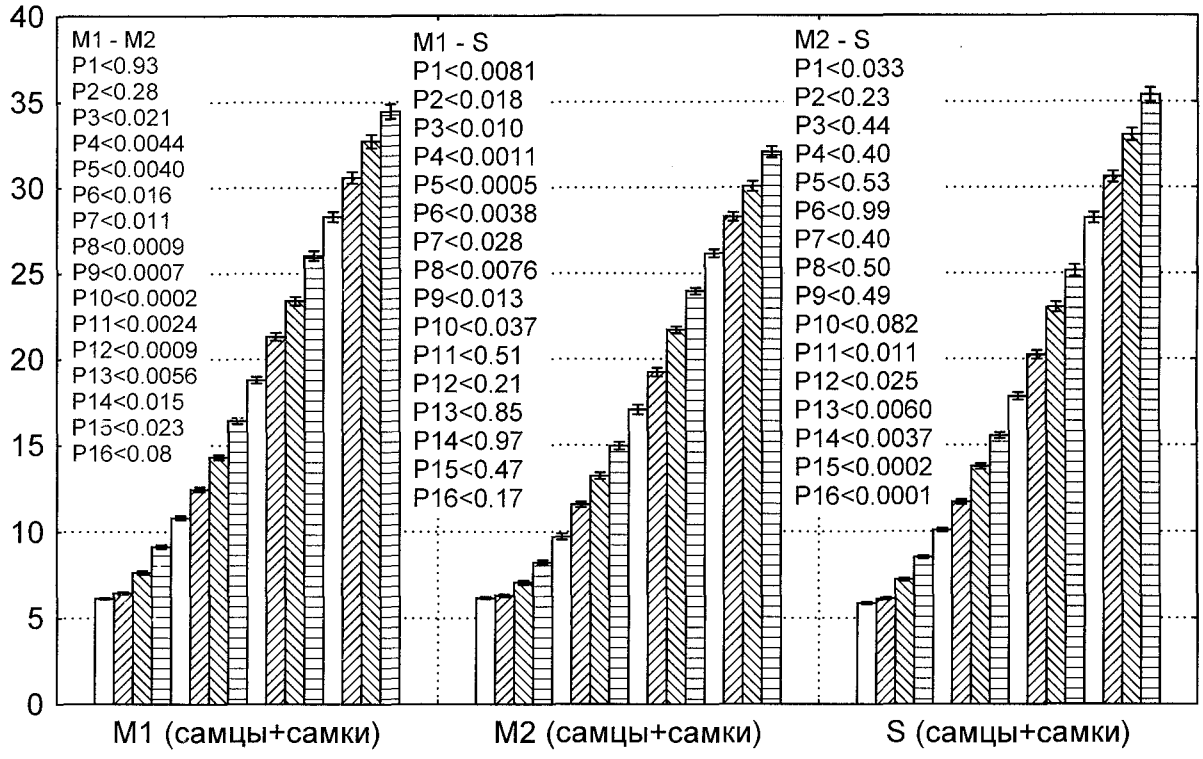
Рис. 66

Веса крысят поколения F_1, полученного от 1-го спаривания (2 эксп.)



А

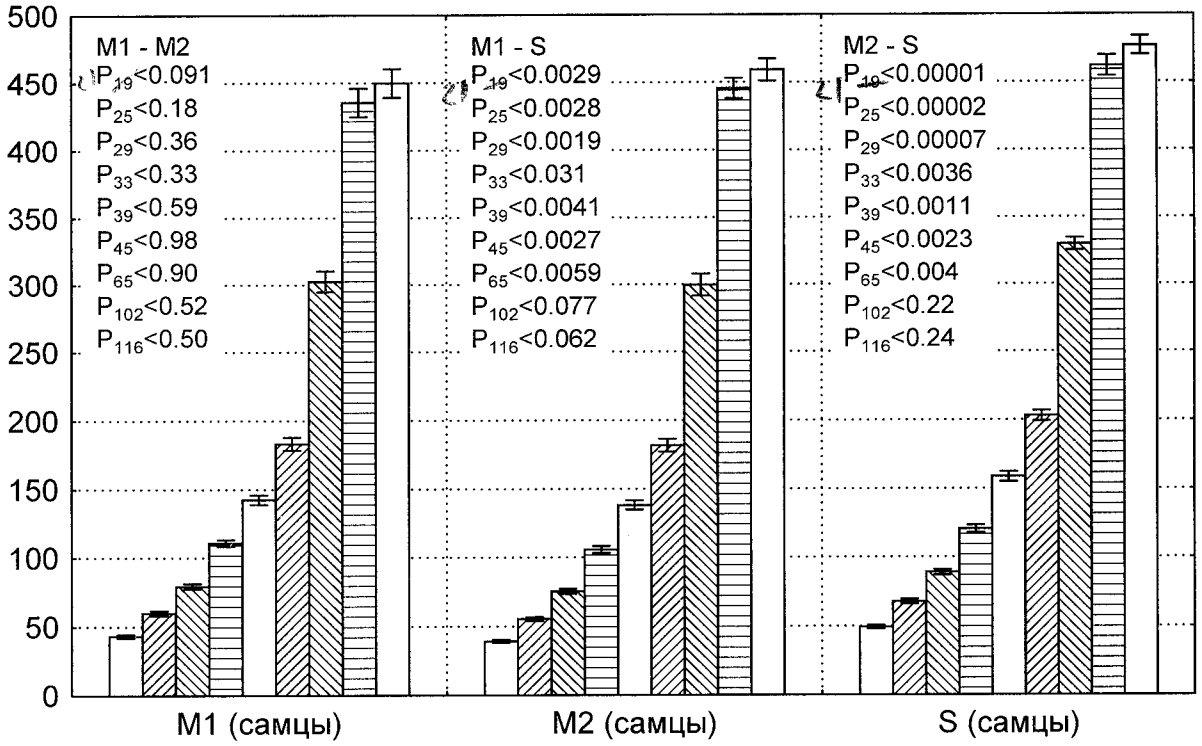
Веса крысят поколения F_1, полученного от 1-го спаривания (2 эксп.)



Б

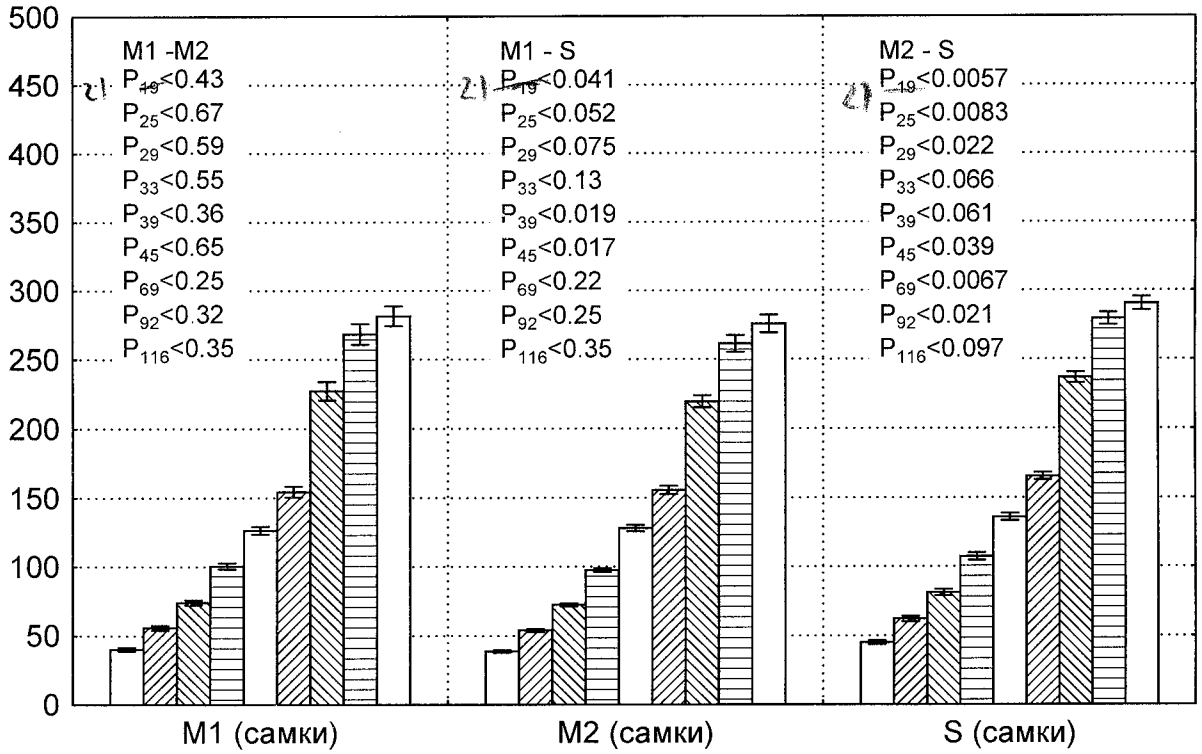
Рис. 67

Веса крысят потомства F_1, полученного от 1-го спаривания (2 эксп.)



А

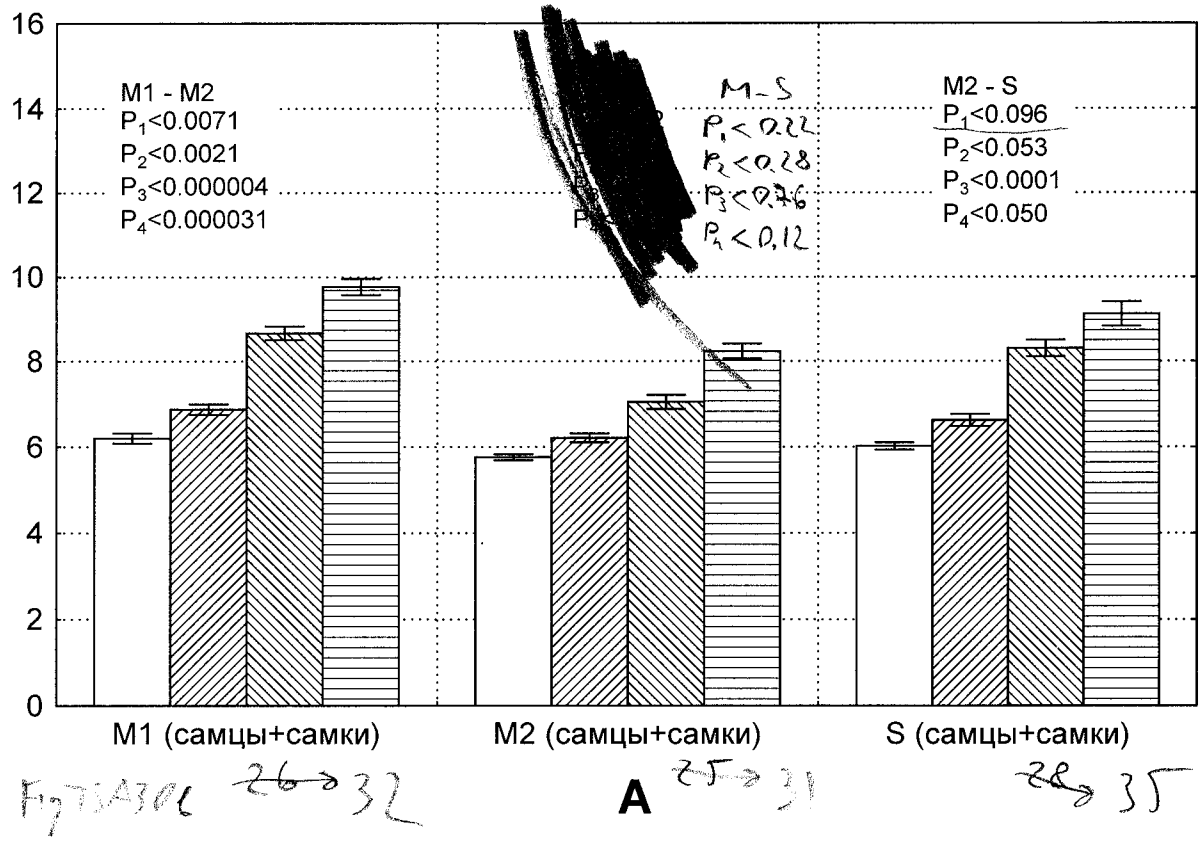
Веса крысят потомства F_1, полученного от 1-го спаривания (2 эксп.)



Б

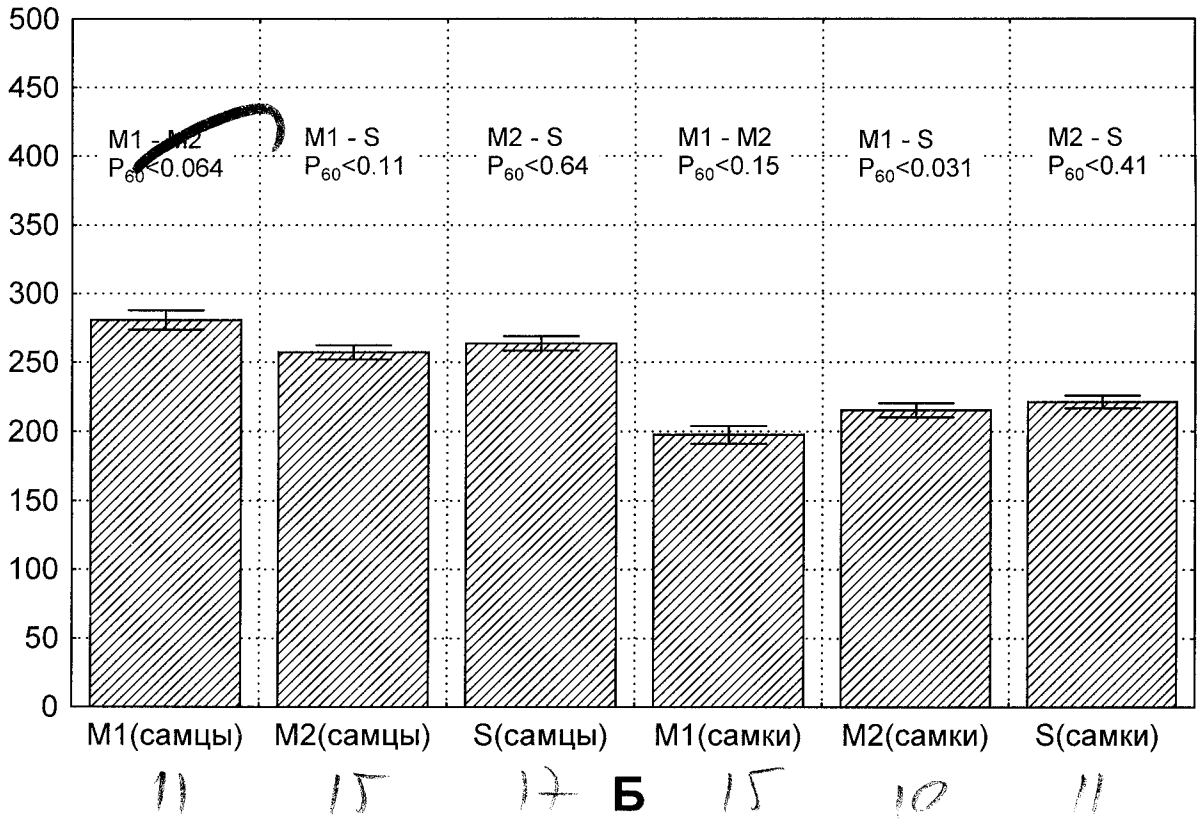
Рис. 68

Веса крысят поколения F_1, полученного от 2-го спаривания (2 эксп.)



А

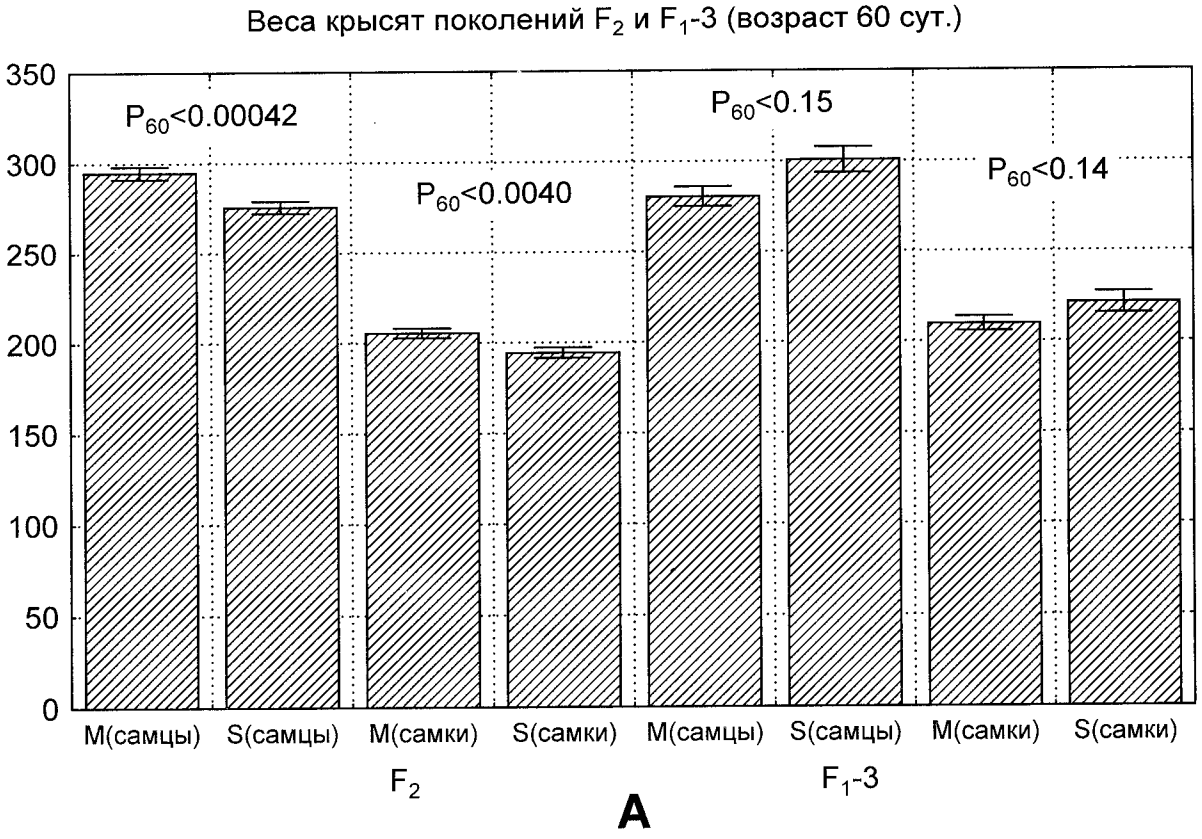
Веса крысят поколения F_1, полученного от 2-го спаривания (2 эксп.)



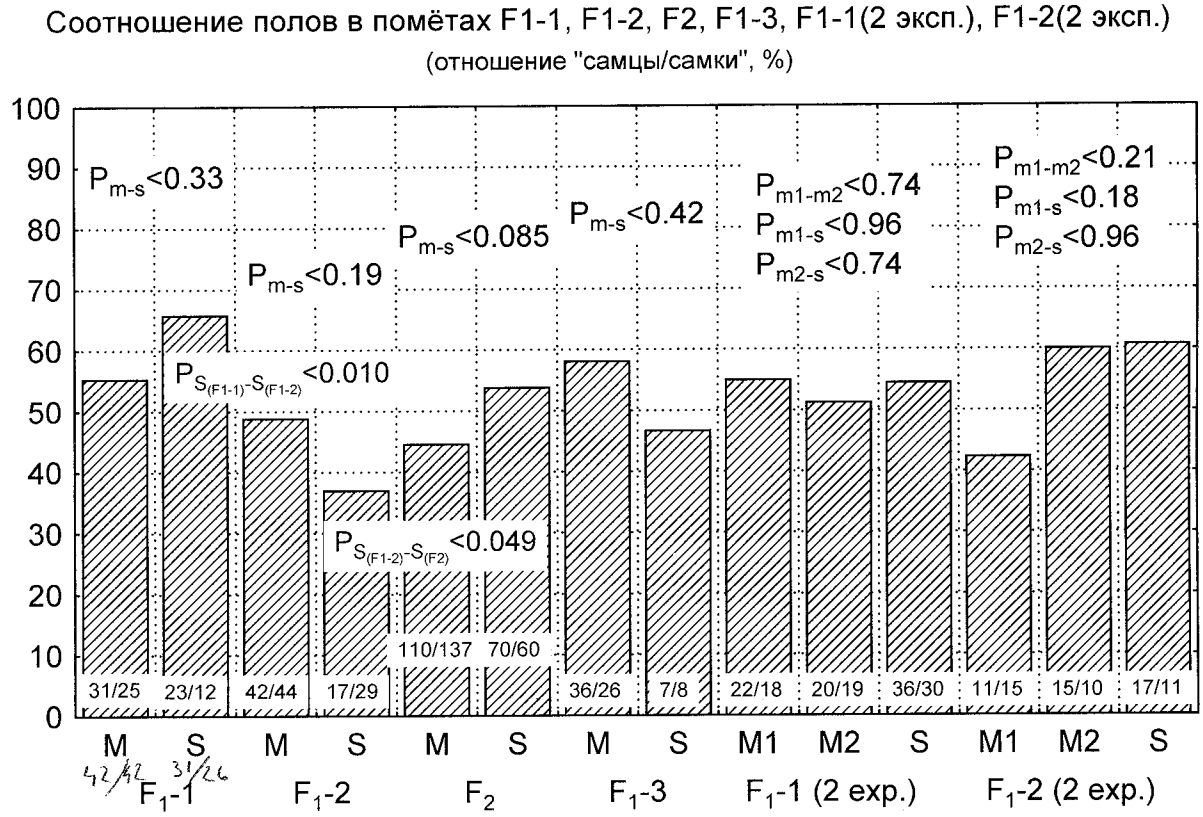
Б

Рис. 69



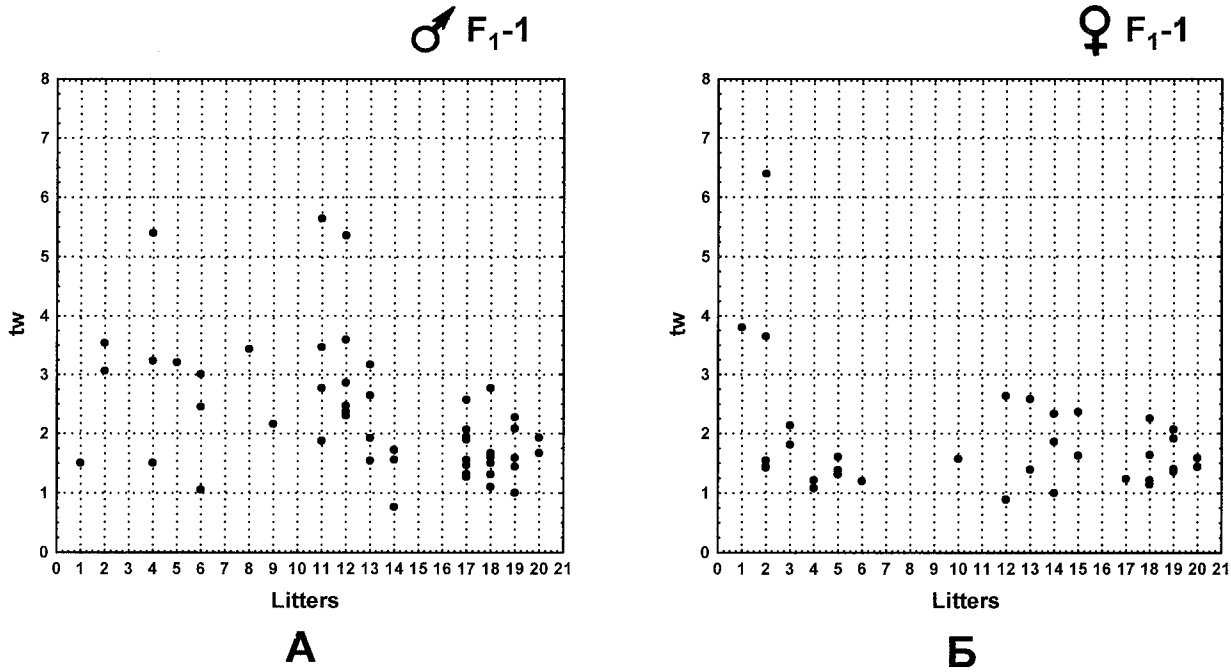

Веса крысят поколений F_2 и F_1-3 (возраст 60 сут.)
350
300
250
200
150
100
50
0
P_{60}<0.00042
P_{60}<0.0040
P_{60}<0.15
P_{60}<0.14
M(самцы)
S(самцы)
M(самки)
S(самки)
M(самцы)
S(самцы)
M(самки)
S(самки)
F_2
F_1-3

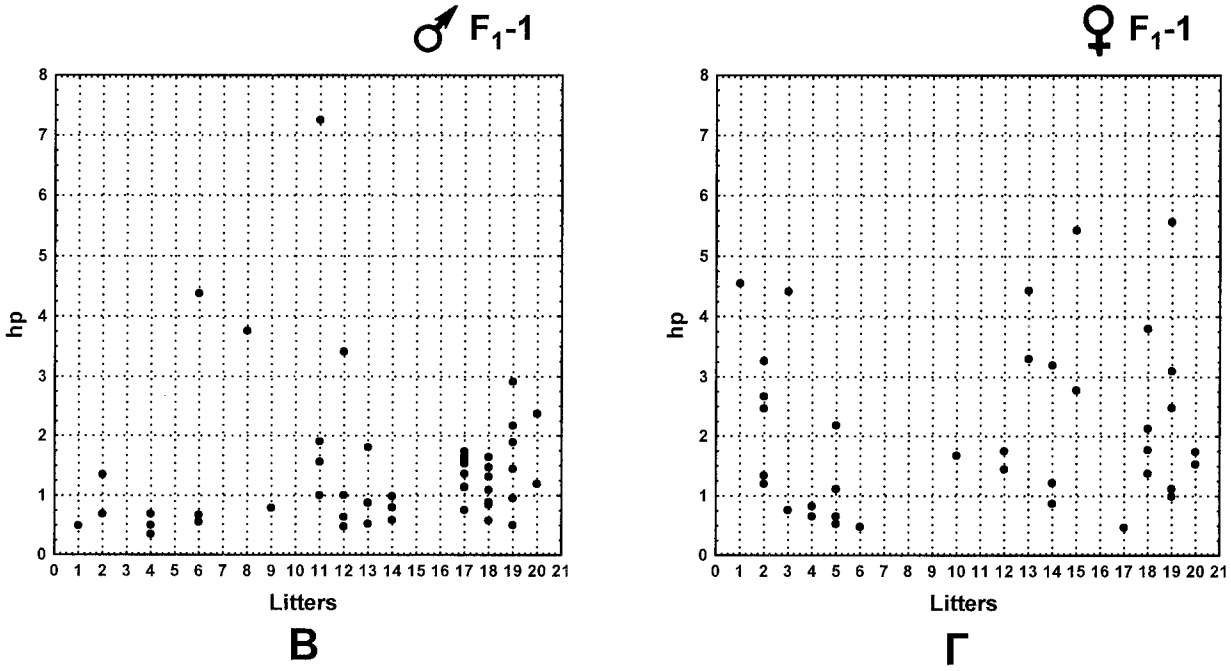
А


Соотношение полов в помётах F1-1, F1-2, F2, F1-3, F1-1(2 эксп.), F1-2(2 эксп.)
(отношение "самцы/самки", %)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
P_{m-s}<0.33
P_{m-s}<0.19
P_{m-s}<0.085
P_{m-s}<0.42
P_{m1-m2}<0.74
P_{m1-s}<0.96
P_{m2-s}<0.74
P_{m1-m2}<0.21
P_{m1-s}<0.18
P_{m2-s}<0.96
$P_{S_{(F1-1)}-S_{(F1-2)}}$<0.010
$P_{S_{(F1-2)}-S_{(F2)}}$<0.049
31/25
23/12
42/44
17/29
110/137
70/60
36/26
7/8
22/18
20/19
36/30
11/15
15/10
17/11
M
S
M
S
M
S
M
S
M1
M2
S
M1
M2
S
42/42
31/26
F_1-1
F_1-2
F_2
F_1-3
F_1-1 (2 exp.)
F_1-2 (2 exp.)

Б

Рис. 70


♂ F1-1
♀ F1-1
tw
Litters
А
Б


♂ F1-1
♀ F1-1
hp
Litters
В
Г

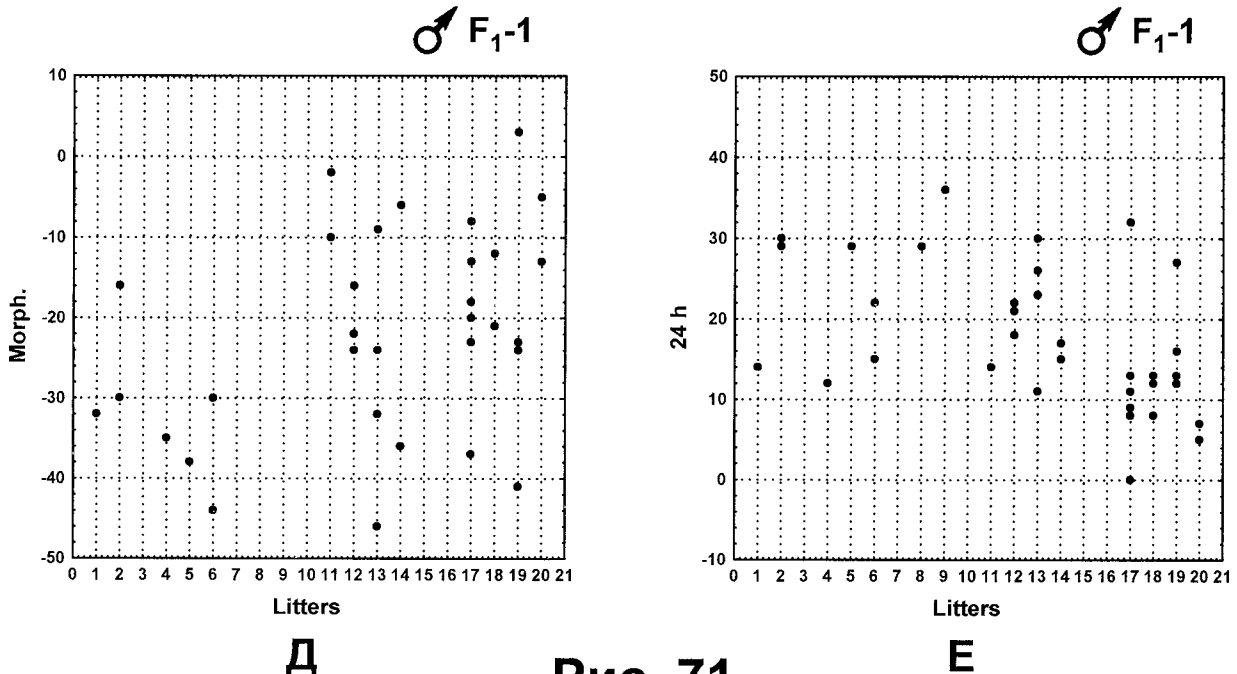

♂ F1-1
♂ F1-1
Morph.
24 h
Litters
Д
Е

Рис. 71

Рис.71. Анальгетический эффект морфина (А-Г) /отношение порога болевой чувствительности на фоне действия анальгетика к фоновому порогу болевой чувствительности/ у потомков-самцов (А,В) и потомков-самок (Б,Г) поколения F1, полученного от 1-го спаривания в эксперименте №1, в тесте отдергивания хвоста (А-Б) и горячая пластинка (В-Г), потеря веса потомками-самцами (Д) в период их 5.5-дневной морфинизации с повышением вводимых доз (утро-вечер: 10-10, 20-20, 30-30, 40-40, 50-50, 60-* мг/кг), и потеря веса этими же потомками-самцами (Е) в течение 24 часов после введения налоксона (в дозе 2 мг/кг внутрибрюшинно - налоксон был введен через 6 часов после последней дозы морфина). Потеря веса приведена в граммах. Порог болевой чувствительности на фоне действия анальгетика измеряли через 30 минут после измерения фонового порога и немедленного введения 10 мг/кг морфина внутрибрюшинно.

На (А-Е) данные представлены по каждому животному в виде точки, по горизонтальной оси отложены номера пометов, к которым данные животные относятся: помёты № 1-15 - потомки хронически морфинизированных самцов, помёты № 17-20 - потомки контрольных животных.

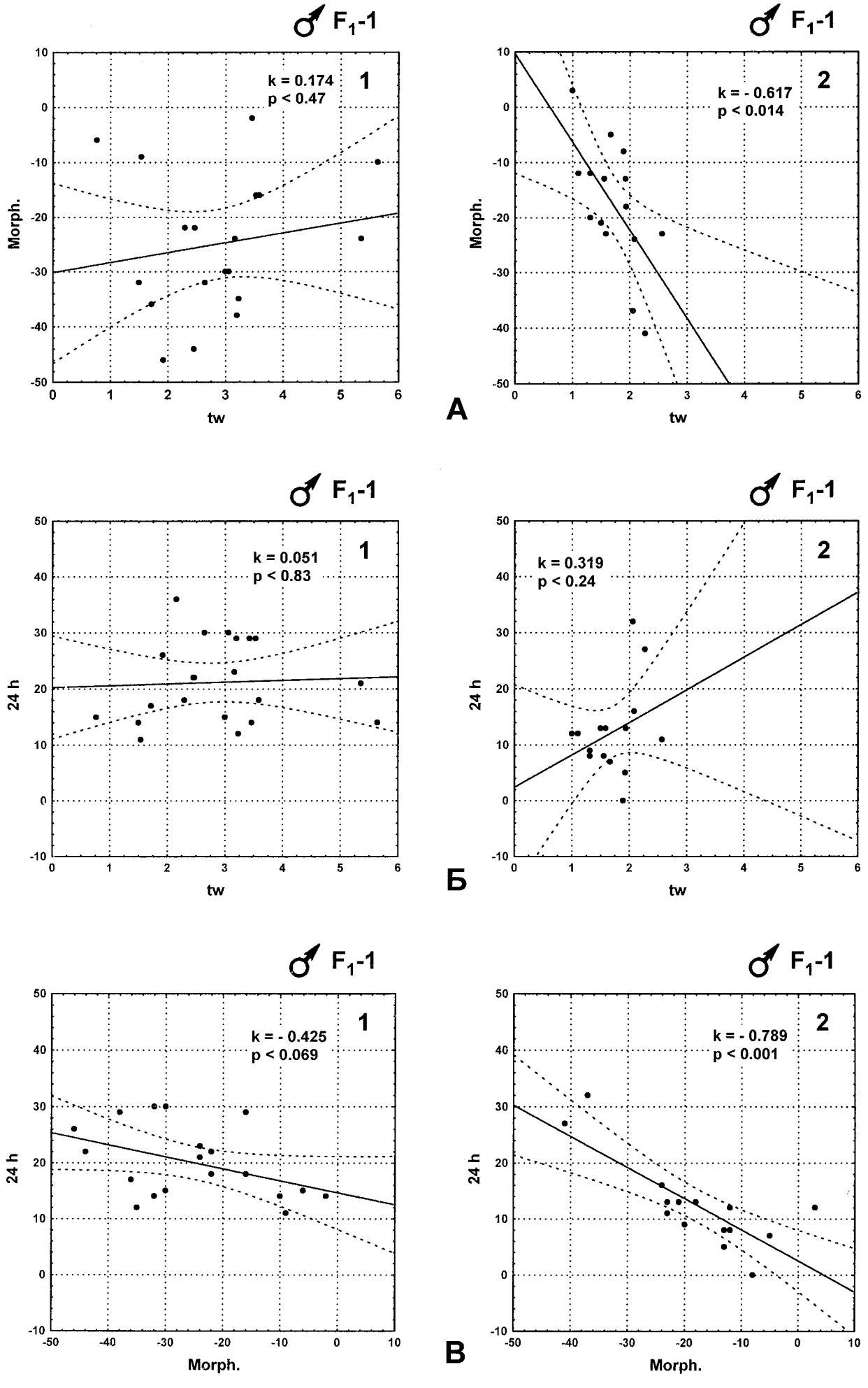
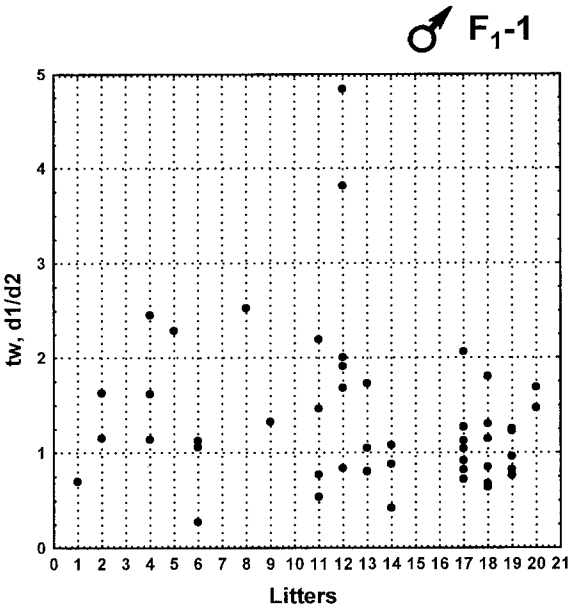

♂ F1-1
k = 0.174
p < 0.47
1
Morph.
tw
♂ F1-1
k = - 0.617
p < 0.014
2
Morph.
tw
А
♂ F1-1
k = 0.051
p < 0.83
1
24 h
tw
♂ F1-1
k = 0.319
p < 0.24
2
24 h
tw
Б
♂ F1-1
k = - 0.425
p < 0.069
1
24 h
Morph.
♂ F1-1
k = - 0.789
p < 0.001
2
24 h
Morph.
В

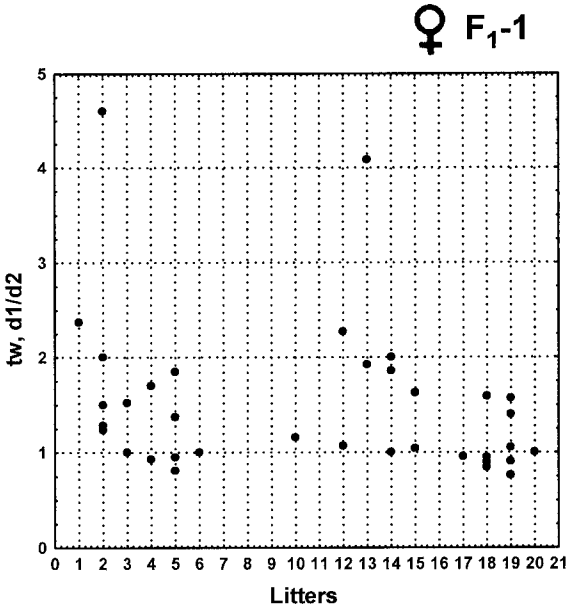
Рис. 72

Рис.72. Корреляции между анальгетическим эффектом морфина в тесте отдергивания хвоста и потерей веса в период морфинизации (А), между упомянутым анальгетическим эффектом морфина и потерей веса после введения налоксона (Б), между потерей веса в период морфинизации и потерей веса после введения налоксона (В) у потомков-самцов 1-го поколения в эксперименте №1, полученных от 1-го спаривания. Обозначения: "tw" - анальгетический эффект морфина в тесте отдергивания хвоста (tail withdrawal); "Morph." - потеря веса в период морфинизации; "24 h" - потеря веса в течение 24 часов после введения налоксона.

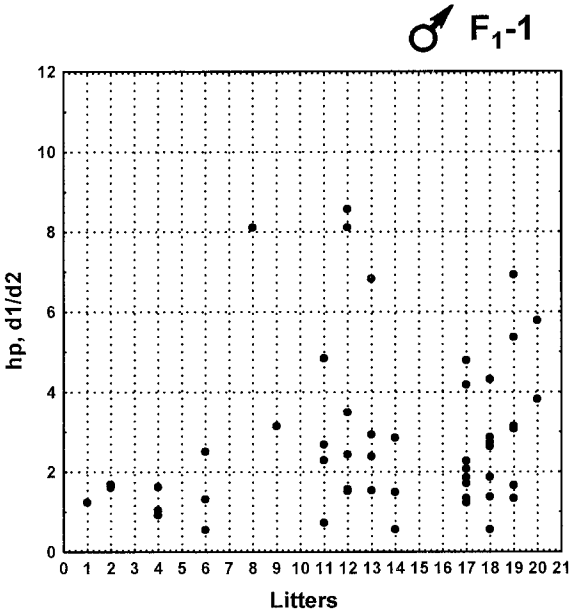
Группа №1 (левое поле) - потомки хронически морфинизированных самцов и интактных самок; группа №2 (правое поле) - потомки контрольных животных. На каждом соответствующем поле представлен коэффициент корреляции (k) и значимость корреляции (p).


♂ F1-1
tw, d1/d2
Litters

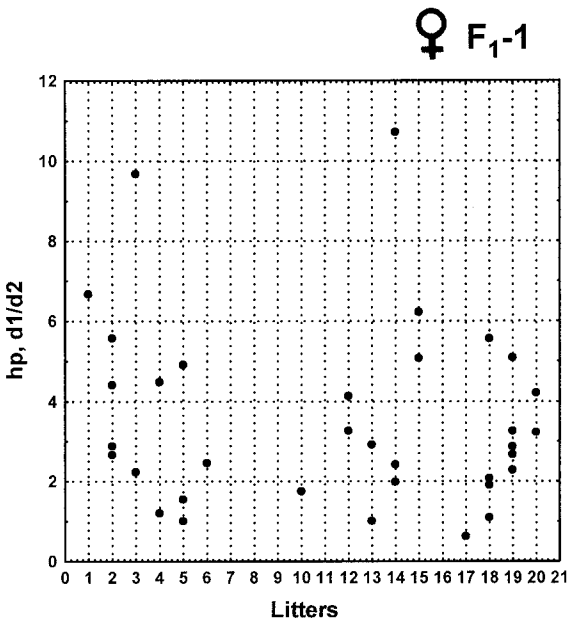
А


♀ F1-1
tw, d1/d2
Litters

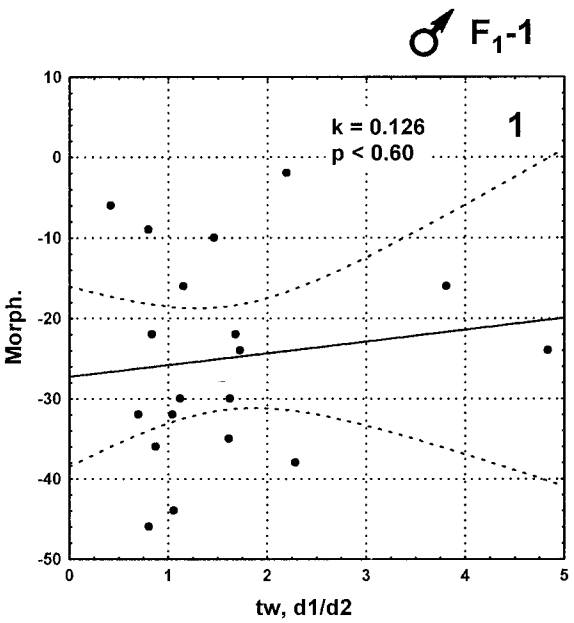
Б


♂ F1-1
hp, d1/d2
Litters

В


♀ F1-1
hp, d1/d2
Litters

Г


♂ F1-1
k = 0.126
p < 0.60
1
Morph.
tw, d1/d2

Д

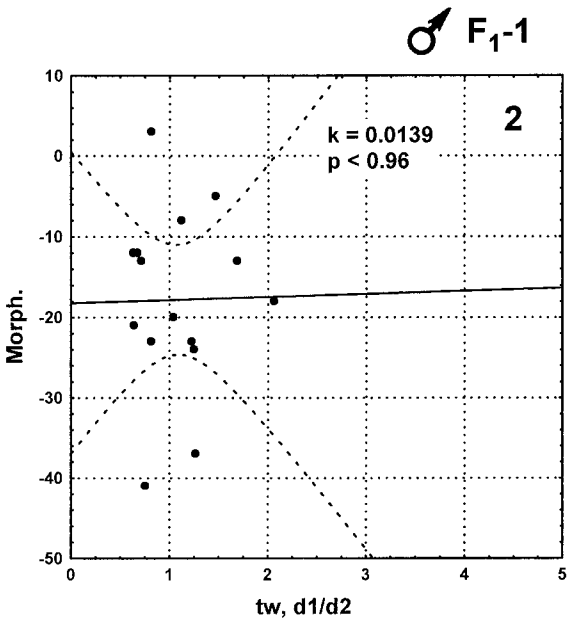
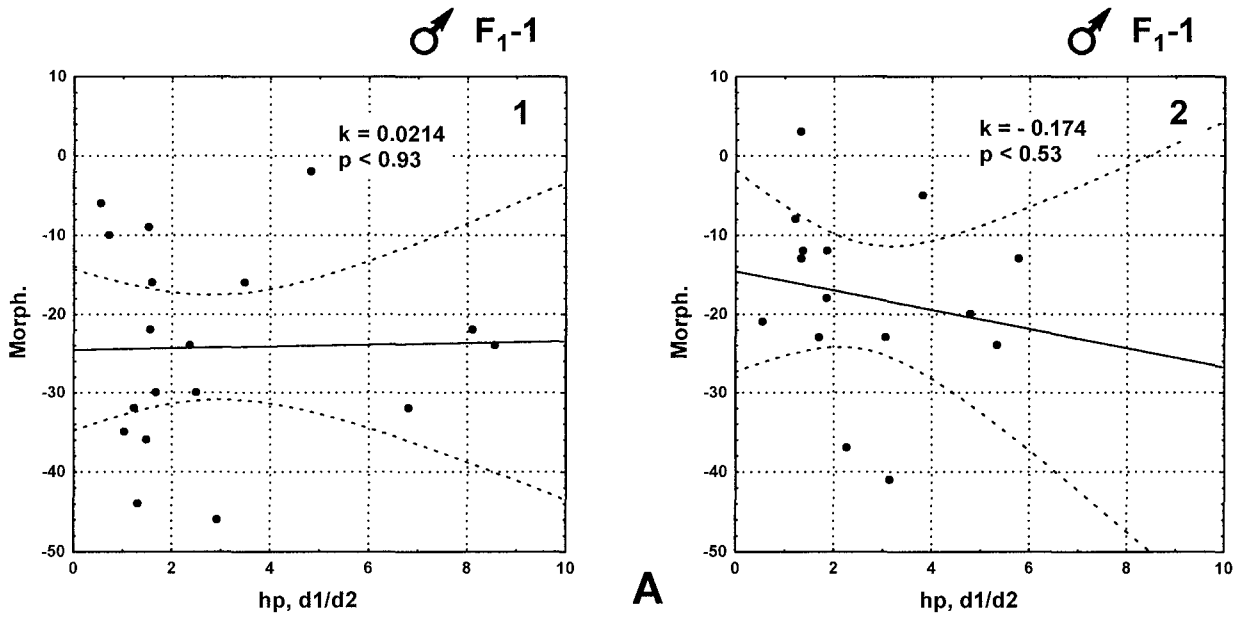

♂ F1-1
k = 0.0139
p < 0.96
2
Morph.
tw, d1/d2

Рис. 73

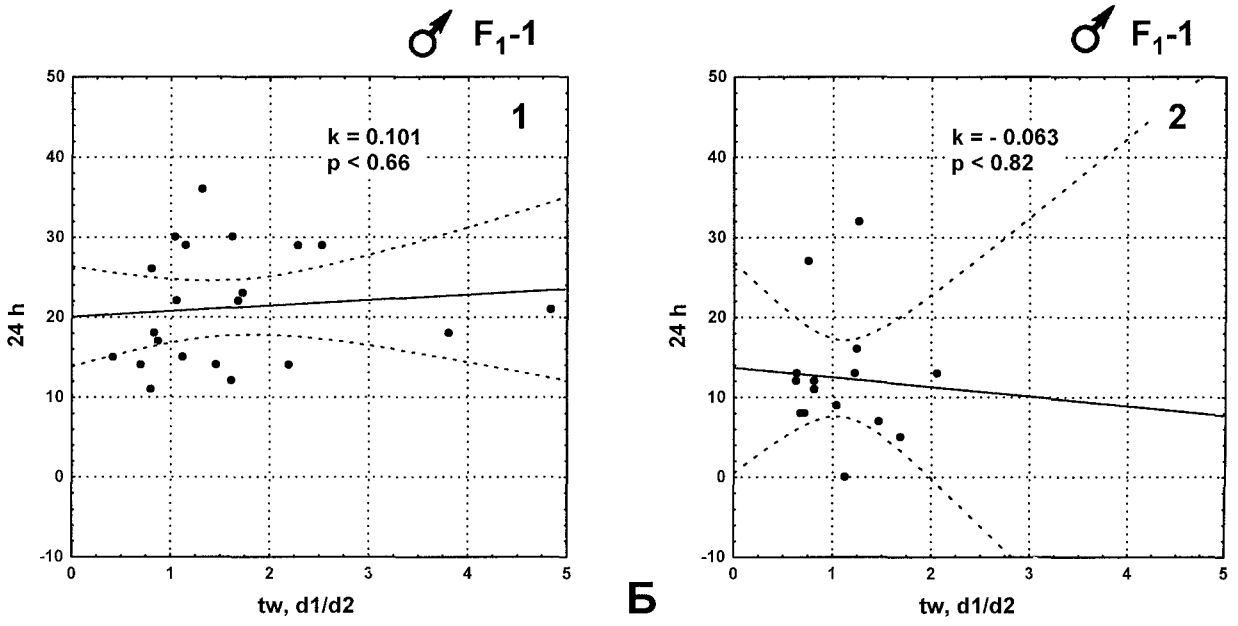
Рис.73. Скорость выработки толерантности к морфину (отношение порога болевой чувствительности на фоне действия анальгетика при 1-м введении морфина к порогу болевой чувствительности при введения 2-й такой же дозы (10 мг/кг) через 24 часа) в тесте отдергивания хвоста (А-Б) и горячая пластинка (В-Г) у потомков-самцов (А,В) и потомков-самок (Б,Г) поколения F1, полученного от 1-го спаривания в эксперименте №1; корреляции между скоростью выработки толерантности в тесте отдергивания хвоста и потерей веса в период морфинизации у упомянутых самцов (Д). Обозначения: "d1/d2" - скорость выработки толерантности - отношение порогов болевой чувствительности на фоне действия анальгетика в 1-й и 2-й дни, эти пороги являются ненормированными на соответствующие фоновые пороги болевой чувствительности; "tw" - отдергивание хвоста (tail withdrawal); "hp" - горячая пластинка (hot plate); "Morph." - потеря веса в период морфинизации.

На (А-Г) данные представлены по каждому животному в виде точки, по горизонтальной оси отложены номера пометов, к которым данные животные относятся: пометы № 1-15 - потомки хронически морфинизированных самцов, пометы № 17-20 - потомки контрольных животных.

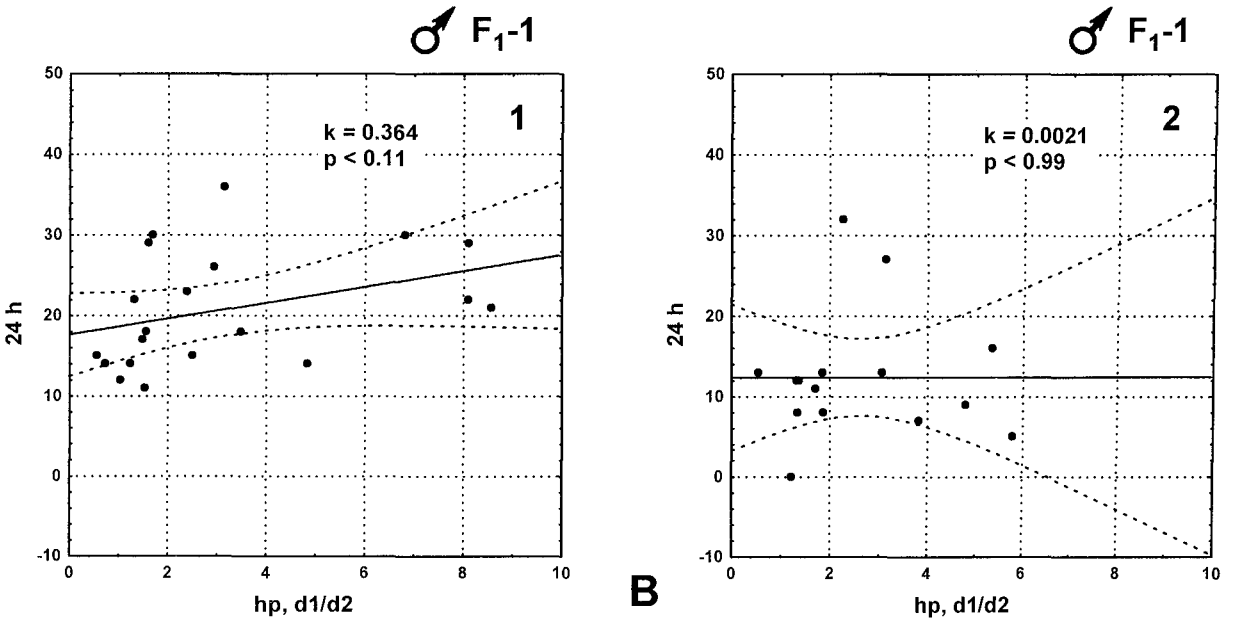
В случае корреляций на (Д): группа №1 (левое поле) - потомки хронически морфинизированных самцов и интактных самок; группа №2 (правое поле) - потомки контрольных животных. На каждом соответствующем поле представлен коэффициент корреляции (k) и значимость корреляции (p).


♂ F1-1
1
k = 0.0214
p < 0.93
Morph.
hp, d1/d2
♂ F1-1
2
k = - 0.174
p < 0.53
Morph.
hp, d1/d2

А


♂ F1-1
1
k = 0.101
p < 0.66
24 h
tw, d1/d2
♂ F1-1
2
k = - 0.063
p < 0.82
24 h
tw, d1/d2

Б

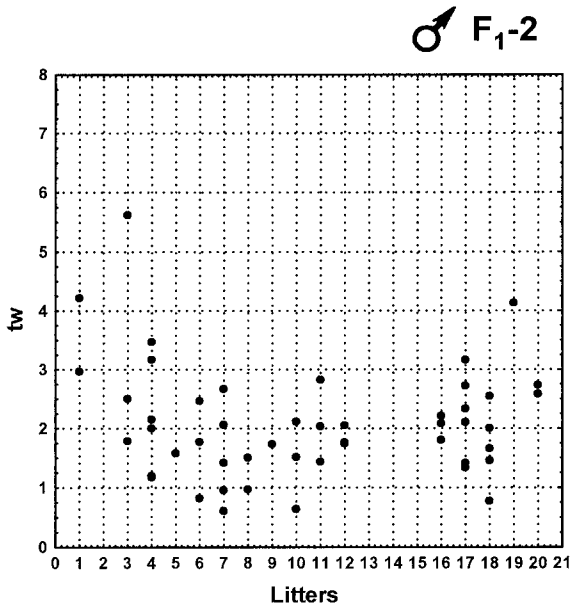

♂ F1-1
1
k = 0.364
p < 0.11
24 h
hp, d1/d2
♂ F1-1
2
k = 0.0021
p < 0.99
24 h
hp, d1/d2

В

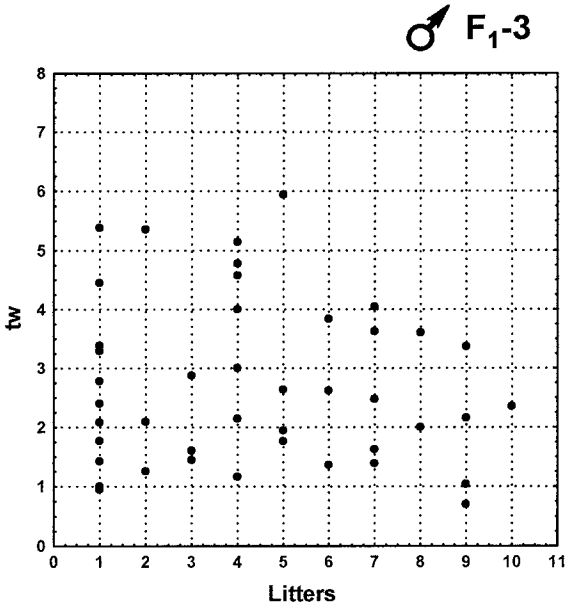
Рис. 74

Рис.74. Корреляции между скоростью выработки толерантности в тесте горячая пластинка и потерей веса в период морфинизации (А), между скоростью выработки толерантности в тесте отдергивания хвоста и потерей веса после введения налоксона (Б), между скоростью выработки толерантности в тесте горячая пластинка и потерей веса после введения налоксона (В) у потомков-самцов 1-го поколения в эксперименте №1, полученных от 1-го спаривания. Обозначения: "hp" - анальгетический эффект морфина в тесте горячая пластинка (hot plate); "d1/d2" - скорость выработки толерантности - отношение порогов болевой чувствительности на фоне действия анальгетика в 1-й и 2-й дни, эти пороги являются ненормированными на соответствующие фоновые пороги болевой чувствительности; "Morph." - потеря веса в период морфинизации; "24 h" - потеря веса в течение 24 часов после введения налоксона.

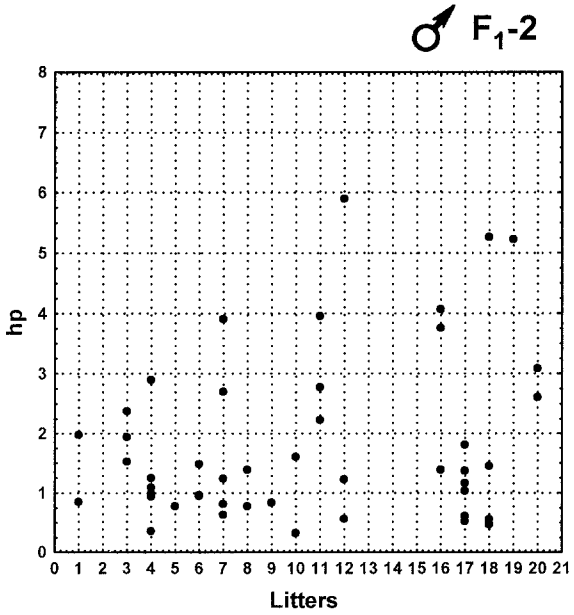
Группа №1 (левое поле) - потомки хронически морфинизированных самцов и интактных самок; группа №2 (правое поле) - потомки контрольных животных. На каждом соответствующем поле представлен коэффициент корреляции (k) и значимость корреляции (p).



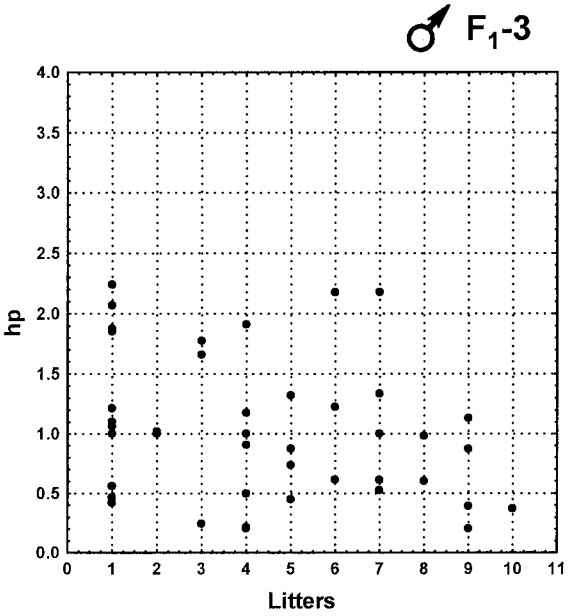
А



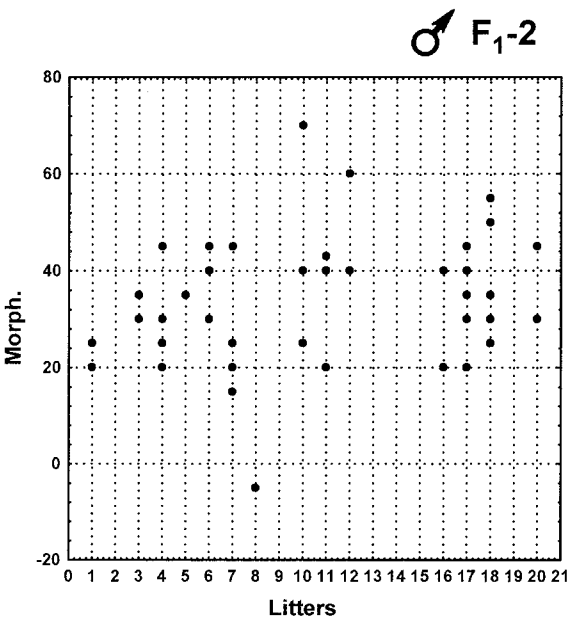
Б



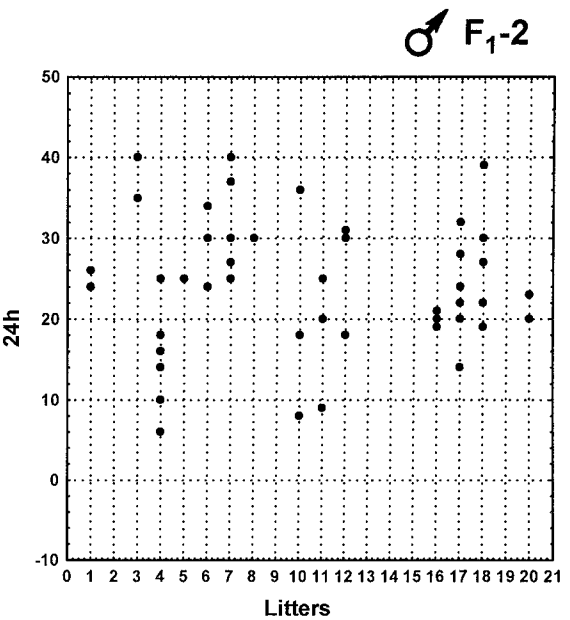
В



Г



Д



Е

Рис. 75

Рис.75. Анальгетический эффект морфина (А-Г) /отношение порога болевой чувствительности на фоне действия анальгетика к фоновому порогу болевой чувствительности/ у потомков-самцов поколения F1, полученного в эксперименте №1 от 2-го спаривания (А,В) и 3-го спаривания (Б,Г), в тесте отдергивания хвоста (А-Б) и горячая пластинка (В-Г), потеря веса потомками-самцами от 2-го спаривания (Д) в период их 5.5-дневной морфинизации с повышением вводимых доз (утро-вечер: 10-10, 20-20, 30-30, 40-40, 50-50, 60-* мг/кг), и потеря веса этими же потомками-самцами (Е) в течение 24 часов после введения налоксона (в дозе 2 мг/кг внутрибрюшинно - налоксон был введен через 6 часов после последней дозы морфина). Потеря веса приведена в граммах. Порог болевой чувствительности на фоне действия анальгетика измеряли через 30 минут после измерения фонового порога и немедленного введения 10 мг/кг морфина внутрибрюшинно.

На (А-Е) данные представлены по каждому животному в виде точки, по горизонтальной оси отложены номера помётов, к которым данные животные относятся: в случае потомков от 2-го спаривания (А,В,Д-Е) помёты № 1-12 - потомки хронически морфинизированных самцов, помёты № 16-20 - потомки контрольных животных; в случае потомков от 3-го спаривая (Б,Г) пометы №1-7 - потомки хронически морфинизированных самцов, помёты № 8-10 - потомки контрольных животных.

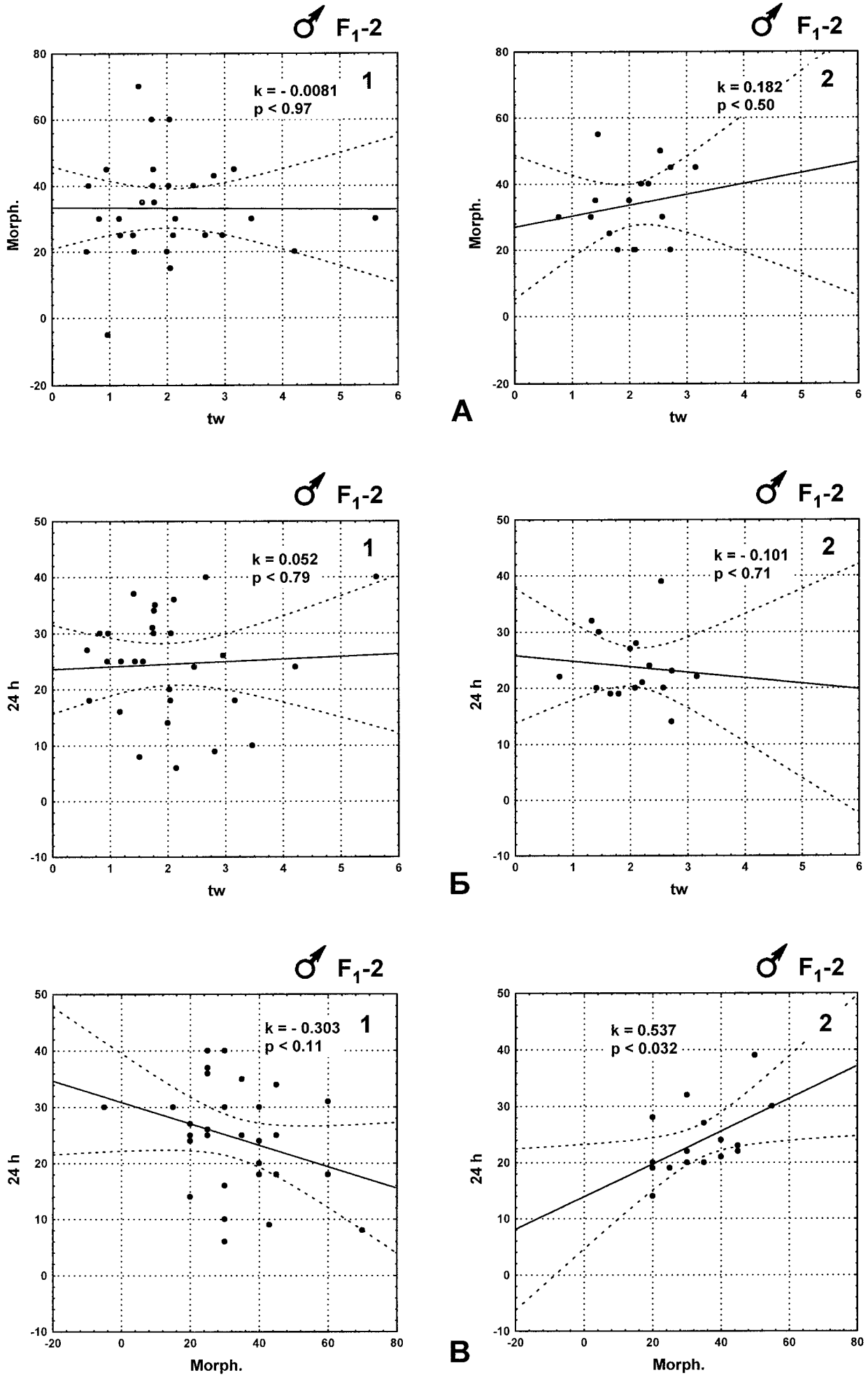
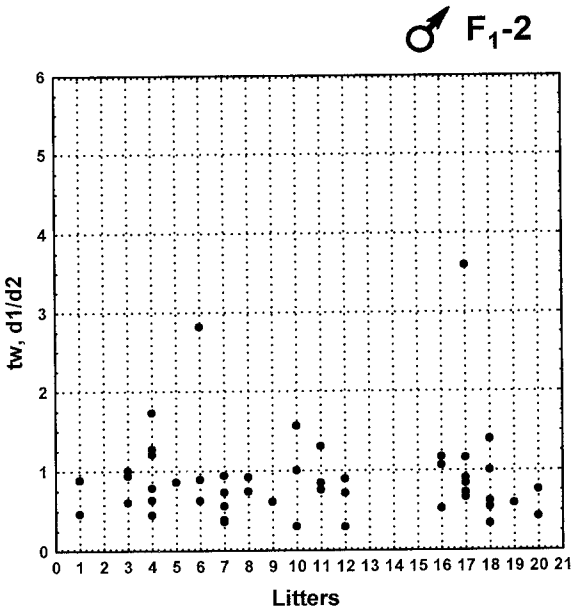

♂ F1-2
1
k = - 0.0081
p < 0.97
Morph.
tw
♂ F1-2
2
k = 0.182
p < 0.50
Morph.
tw
А
♂ F1-2
1
k = 0.052
p < 0.79
24 h
tw
♂ F1-2
2
k = - 0.101
p < 0.71
24 h
tw
Б
♂ F1-2
1
k = - 0.303
p < 0.11
24 h
Morph.
♂ F1-2
2
k = 0.537
p < 0.032
24 h
Morph.
В

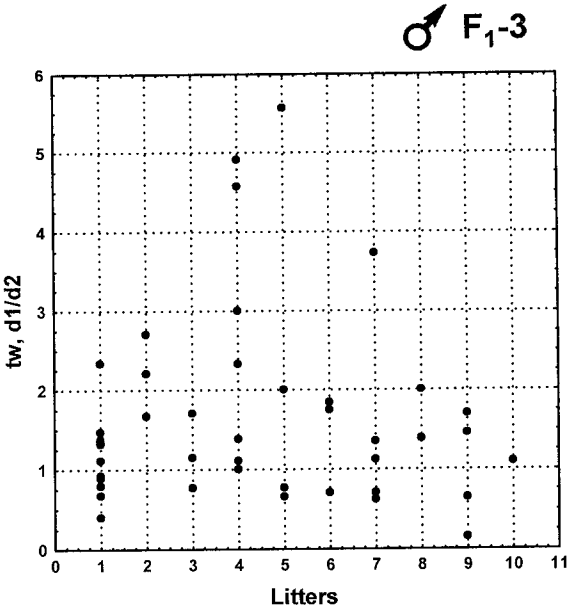
Рис. 76

Рис.76. Корреляции между анальгетическим эффектом морфина в тесте отдергивания хвоста и потерей веса в период морфинизации (А), между упомянутым анальгетическим эффектом морфина и потерей веса после введения налоксона (Б), между потерей веса в период морфинизации и потерей веса после введения налоксона (В) у потомков-самцов 1-го поколения в эксперименте №1, полученных от 2-го спаривания. Обозначения: "tw" - анальгетический эффект морфина в тесте отдергивания хвоста (tail withdrawal); "Morph." - потеря веса в период морфинизации; "24 h" - потеря веса в течение 24 часов после введения налоксона.

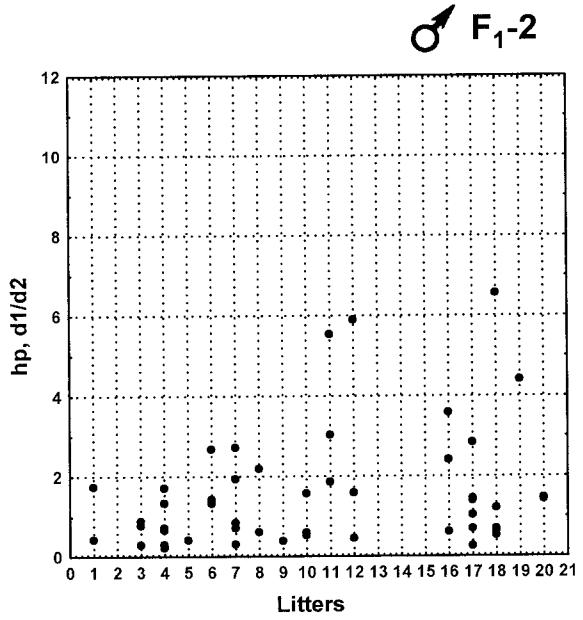
Группа №1 (левое поле) - потомки хронически морфинизированных самцов и интактных самок; группа №2 (правое поле) - потомки контрольных животных. На каждом соответствующем поле представлен коэффициент корреляции (k) и значимость корреляции (p).


♂ F1-2
tw, d1/d2
Litters

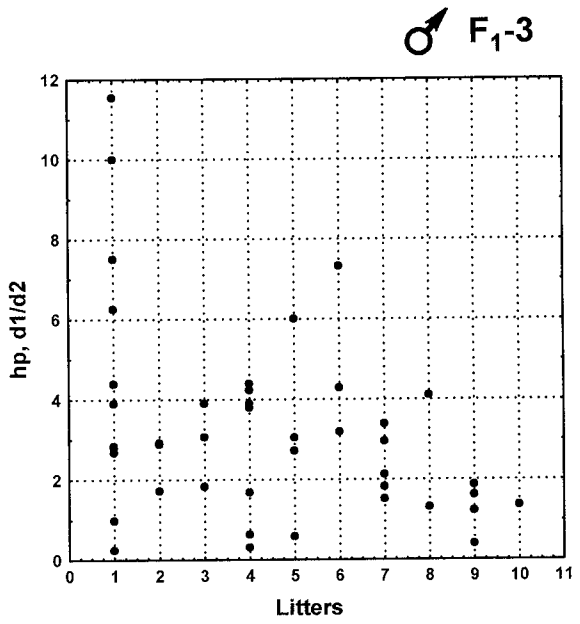
А


♂ F1-3
tw, d1/d2
Litters

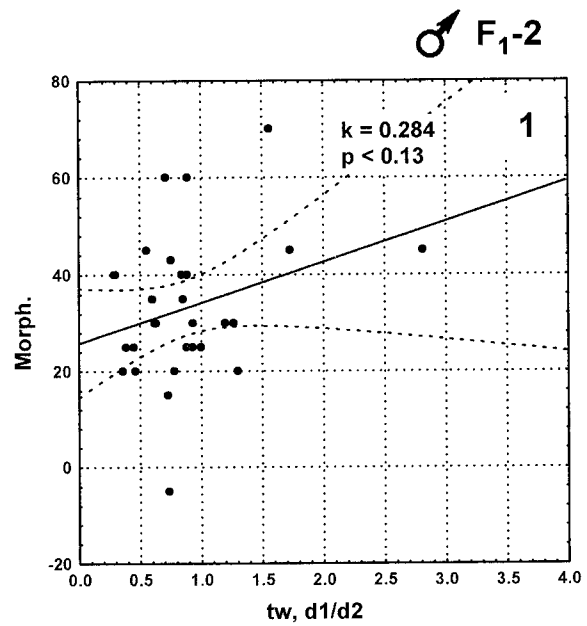
Б


♂ F1-2
hp, d1/d2
Litters

В


♂ F1-3
hp, d1/d2
Litters

Г


♂ F1-2
k = 0.284
p < 0.13
1
Morph.
tw, d1/d2

Д

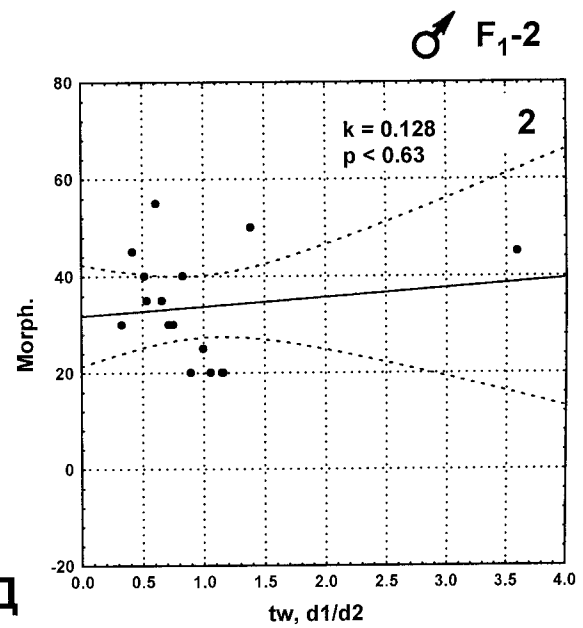
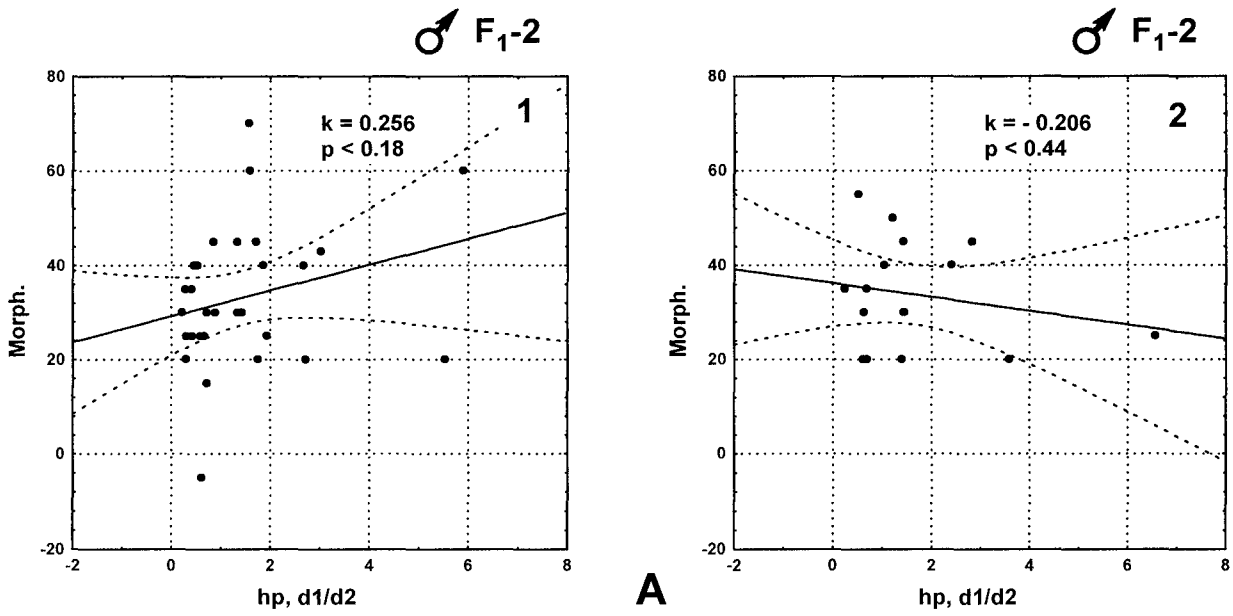

♂ F1-2
k = 0.128
p < 0.63
2
Morph.
tw, d1/d2

Рис. 77

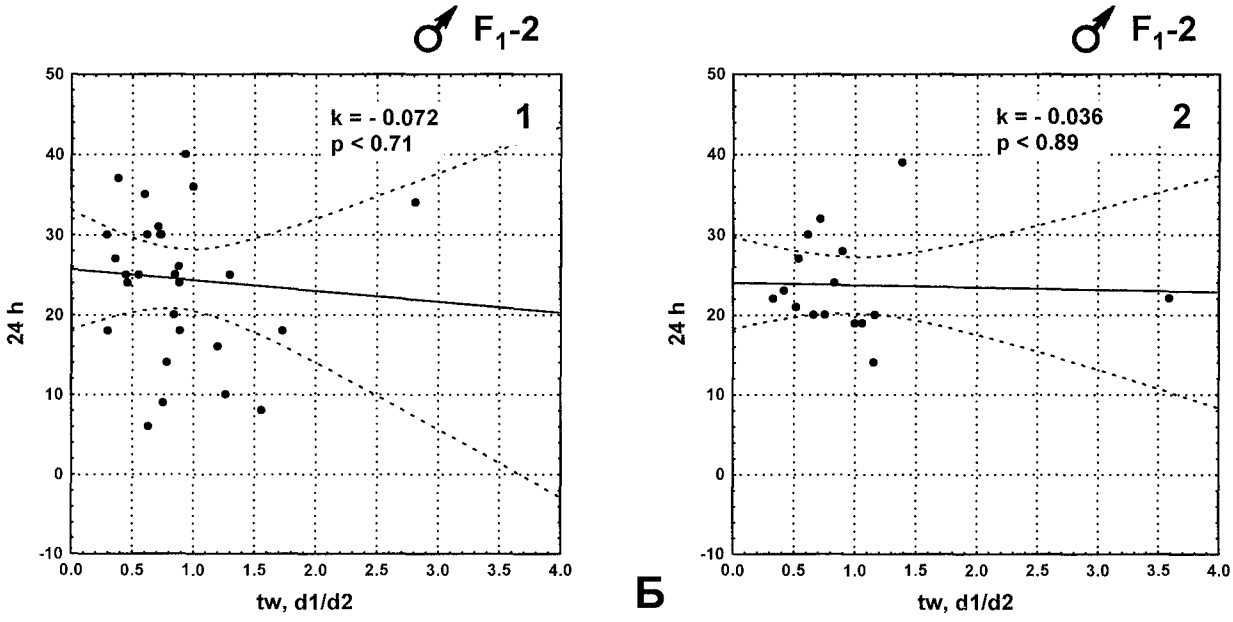
Рис.77. Скорость выработки толерантности к морфину (отношение порога болевой чувствительности на фоне действия анальгетика при 1-м введении морфина к порогу болевой чувствительности при введении 2-й такой же дозы морфина (10 мг/кг) через 24 часа) в тесте отдергивания хвоста (А-Б) и горячая пластинка (В-Г) у потомков-самцов поколения F1, полученного от 2-го спаривания (А,В) и 3-го спаривания (Б,Г) в эксперименте №1; корреляции между скоростью выработки толерантности и потерей веса в период морфинизации у упомянутых самцов (Д), полученных от 2-го спаривания.

На (А-Г) данные представлены по каждому животному в виде точки, по горизонтальной оси отложены номера помётов, к которым данные животные относятся: в случае потомков от 2-го спаривания (А,В) помёты № 1-12 - потомки хронически морфинизированных самцов, помёты № 16-20 - потомки контрольных животных; в случае потомков от 3-го спаривая (Б,Г) пометы №1-7 - потомки хронически морфинизированных самцов, помёты № 8-10 - потомки контрольных животных.

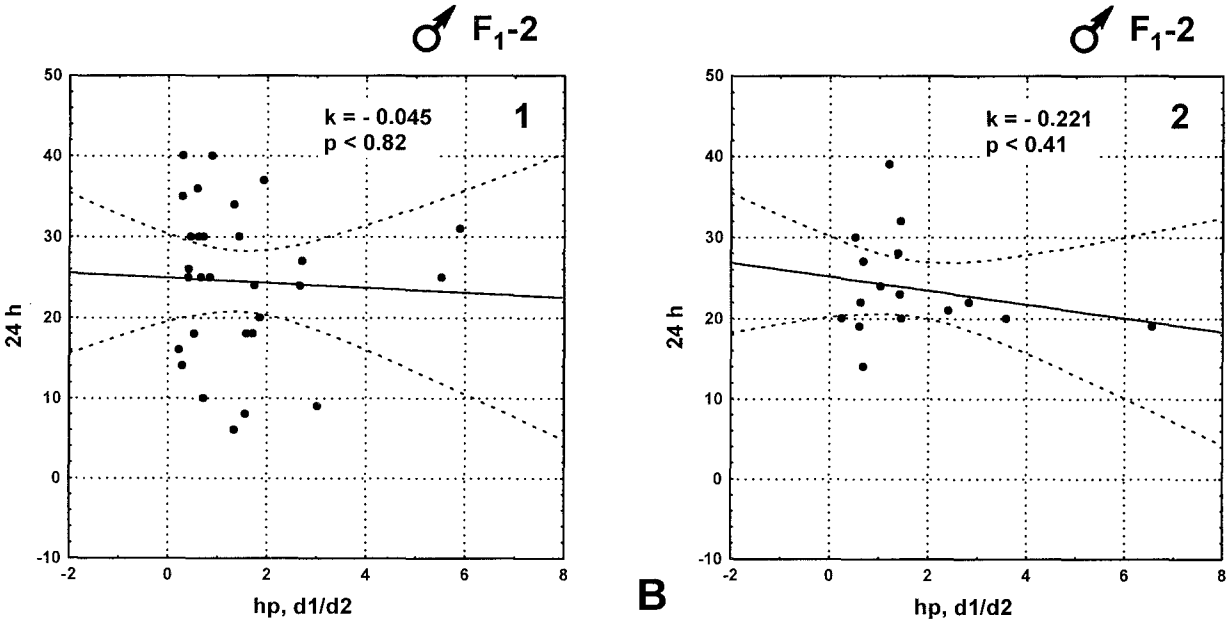
В случае корреляций на (Д): группа №1 (левое поле) - потомки хронически морфинизированных самцов и интактных самок, полученные от 2-го спаривания; группа №2 (правое поле) - потомки контрольных животных. На каждом соответствующем поле представлен коэффициент корреляции (k) и значимость корреляции (p).


♂ F1-2
k = 0.256
p < 0.18
1
Morph.
hp, d1/d2
♂ F1-2
k = - 0.206
p < 0.44
2
Morph.
hp, d1/d2

А


♂ F1-2
k = - 0.072
p < 0.71
1
24 h
tw, d1/d2
♂ F1-2
k = - 0.036
p < 0.89
2
24 h
tw, d1/d2

Б

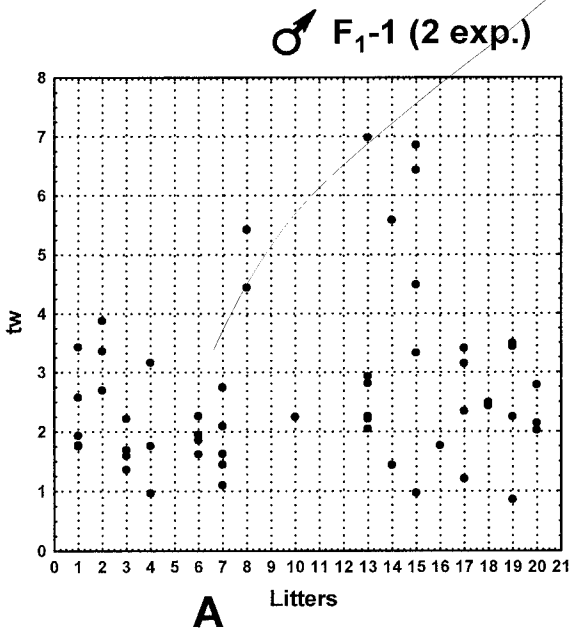

♂ F1-2
k = - 0.045
p < 0.82
1
24 h
hp, d1/d2
♂ F1-2
k = - 0.221
p < 0.41
2
24 h
hp, d1/d2

В

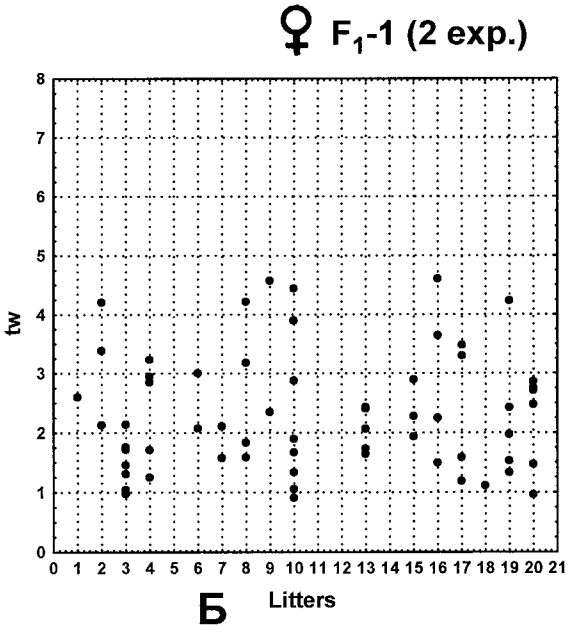
Рис. 78

Рис.78. Корреляции между скоростью выработки толерантности в тесте горячая пластинка и потерей веса в период морфинизации (А), между скоростью выработки толерантности в тесте отдергивания хвоста и потерей веса после введения налоксона (Б), между скоростью выработки толерантности в тесте горячая пластинка и потерей веса после введения налоксона (В) у потомков-самцов поколения F1 в эксперименте №1, полученного от 2-го спаривания. Обозначения: "hp" - анальгетический эффект морфина в тесте горячая пластинка (hot plate); "d1/d2" - скорость выработки толерантности - отношение порогов болевой чувствительности на фоне действия анальгетика в 1-й и 2-й дни, эти пороги являются ненормированными на соответствующие фоновые пороги болевой чувствительности; "Morph." - потеря веса в период морфинизации; "24 h" - потеря веса в течение 24 часов после введения налоксона.

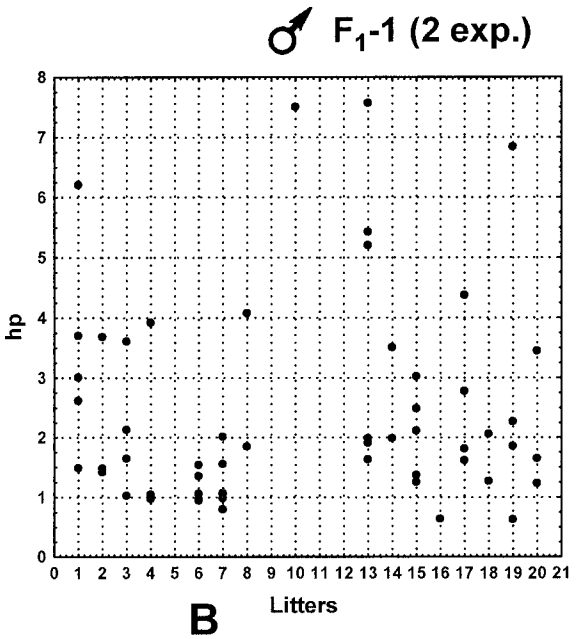
Группа №1 (левое поле) - потомки хронически морфинизированных самцов и интактных самок; группа №2 (правое поле) - потомки контрольных животных. На каждом соответствующем поле представлен коэффициент корреляции (k) и значимость корреляции (p).



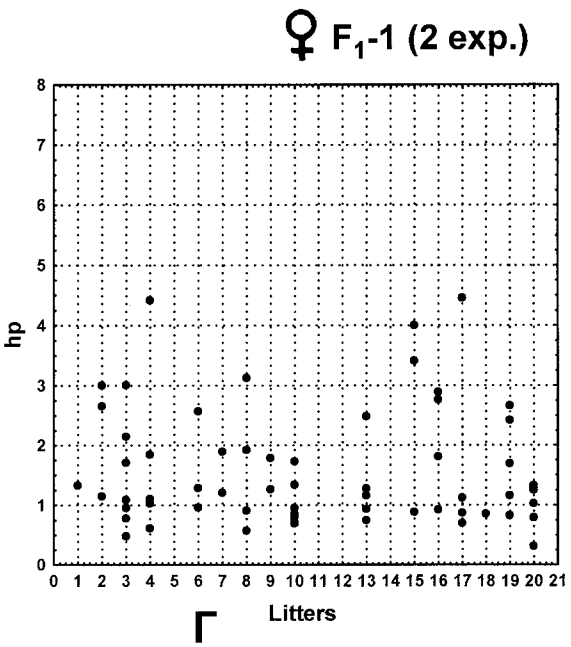
А



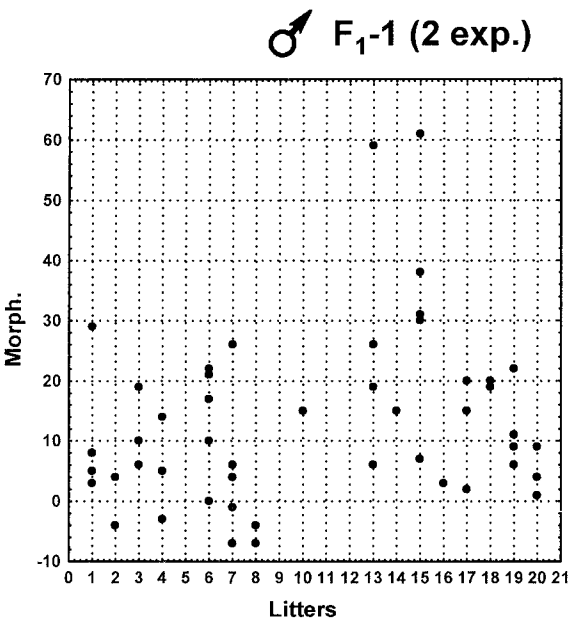
Б



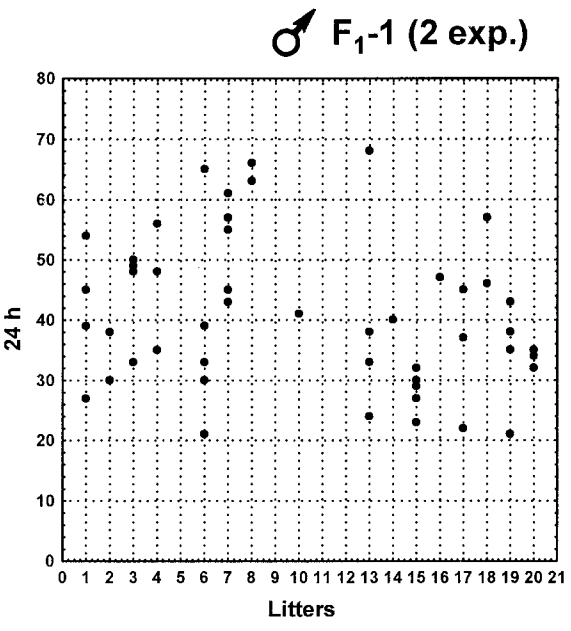
В



Г



Д

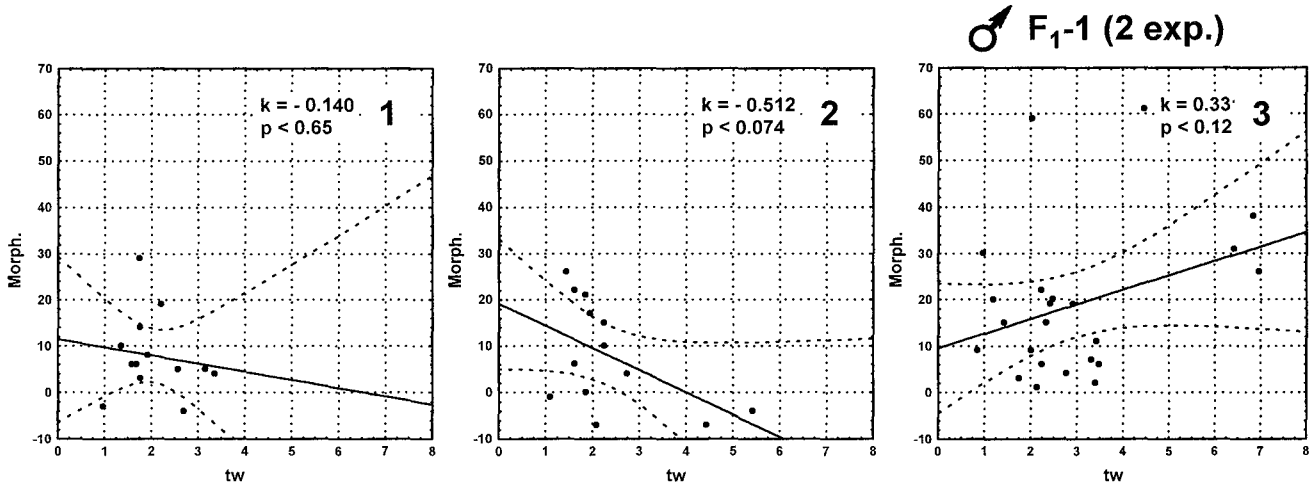


Е

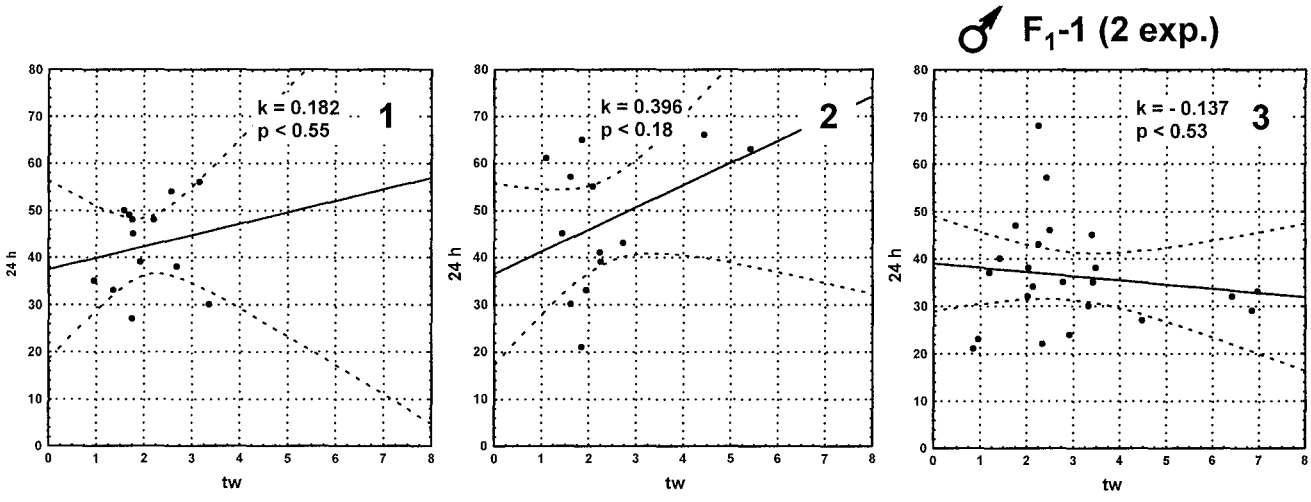
Рис. 79

Рис.79. Анальгетический эффект морфина (А-Г) /отношение порога болевой чувствительности на фоне действия анальгетика к фоновому порогу болевой чувствительности/ у потомков-самцов (А,В) и потомков-самок (Б,Г) поколения F1, полученного от 1-го спаривания в эксперименте №2, в тесте отдергивания хвоста (А-Б) и горячая пластинка (В-Г), потеря веса потомками-самцами (Д) в период их 5.5-дневной морфинизации с повышением вводимых доз (утро-вечер: 10-10, 20-20, 30-30, 40-40, 50-50, 60-* мг/кг), и потеря веса этими же потомками-самцами (Е) в течение 24 часов после введения налоксона (в дозе 2 мг/кг внутрибрюшинно - налоксон был введен через 6 часов после последней дозы морфина). Потеря веса приведена в граммах. Порог болевой чувствительности на фоне действия анальгетика измеряли через 30 минут после измерения фонового порога и немедленного введения 10 мг/кг морфина внутрибрюшинно.

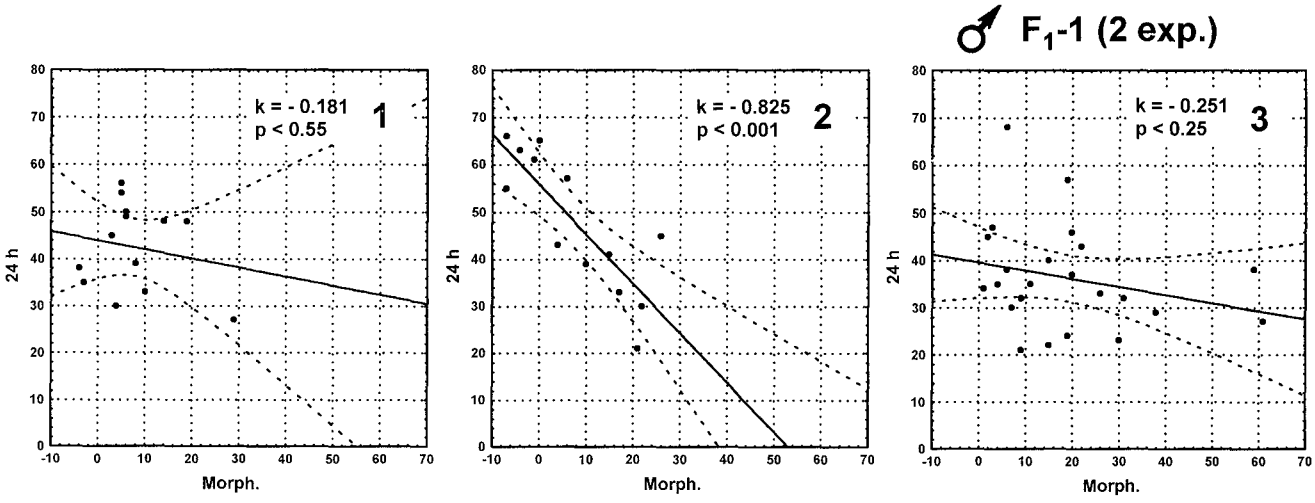
На (А-Е) данные представлены по каждому животному в виде точки, по горизонтальной оси отложены номера пометов, к которым данные животные относятся: помёты № 1-4 - потомки хронически морфинизированных самцов, помёты № 6-10 - потомки однократно морфинизированных самцов, помёты № 13-20 - потомки контрольных животных.


♂ F1-1 (2 exp.)
k = - 0.140
p < 0.65
1
k = - 0.512
p < 0.074
2
k = 0.33
p < 0.12
3
Morph.
tw

А


♂ F1-1 (2 exp.)
k = 0.182
p < 0.55
1
k = 0.396
p < 0.18
2
k = - 0.137
p < 0.53
3
24 h
tw

Б


♂ F1-1 (2 exp.)
k = - 0.181
p < 0.55
1
k = - 0.825
p < 0.001
2
k = - 0.251
p < 0.25
3
24 h
Morph.

В

Рис. 80

Рис.80. Корреляции между анальгетическим эффектом морфина в тесте отдергивания хвоста и потерей веса в период морфинизации (А), между упомянутым анальгетическим эффектом морфина и потерей веса после введения налоксона (Б), между потерей веса в период морфинизации и потерей веса после введения налоксона (В) у потомков-самцов 1-го поколения в эксперименте №2, полученных от 1-го спаривания. Обозначения: "tw" - анальгетический эффект морфина в тесте отдергивания хвоста (tail withdrawal); "Morph." - потеря веса в период морфинизации; "24 h" - потеря веса в течение 24 часов после введения налоксона.

Группа №1 (левое поле) - потомки хронически морфинизированных самцов и интактных самок; группа №2 (среднее поле) - потомки однократно морфинизированных самцов; группа №3 (правое поле) - потомки контрольных животных. На каждом соответствующем поле представлен коэффициент корреляции (k) и значимость корреляции (p).

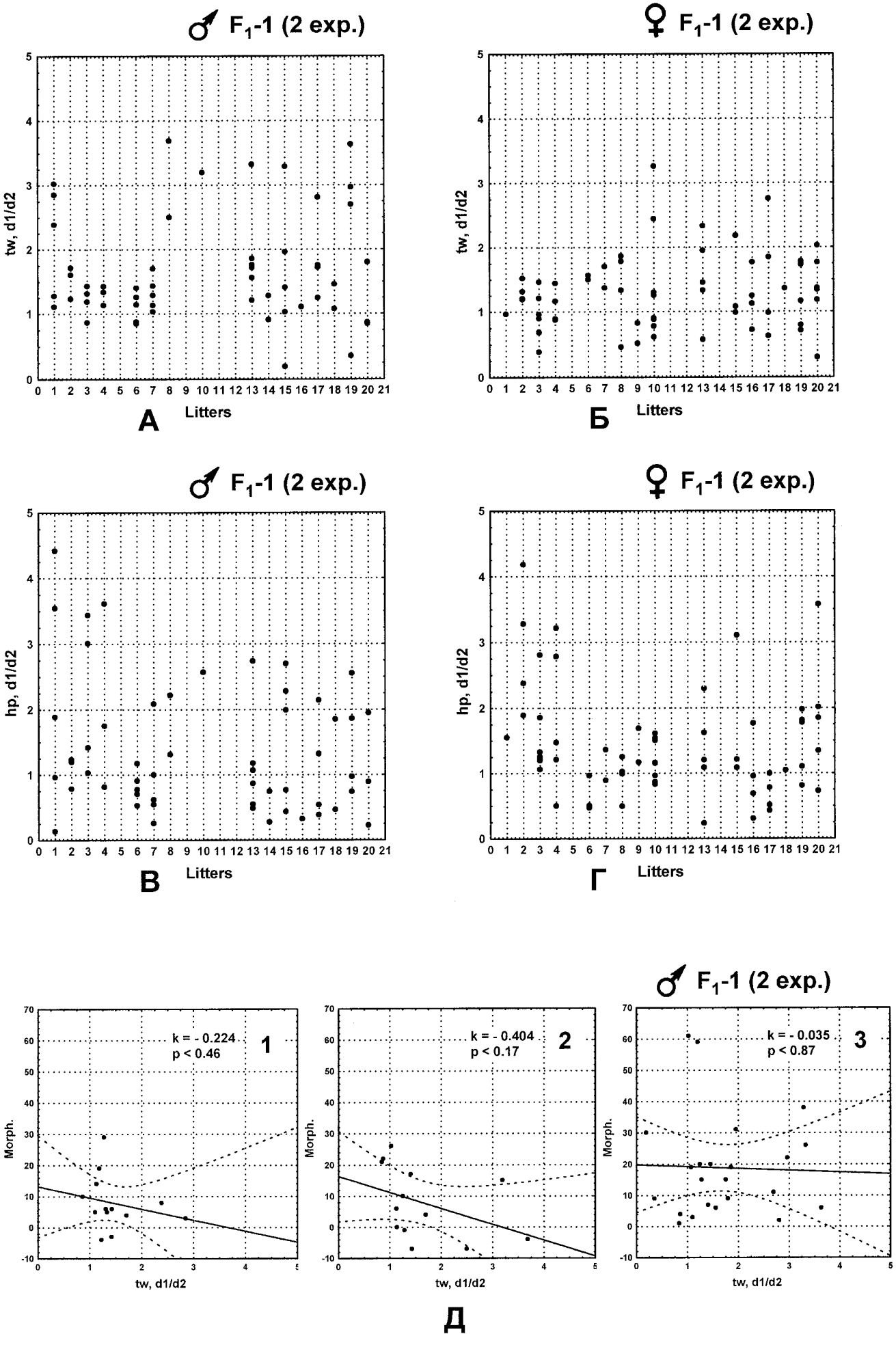
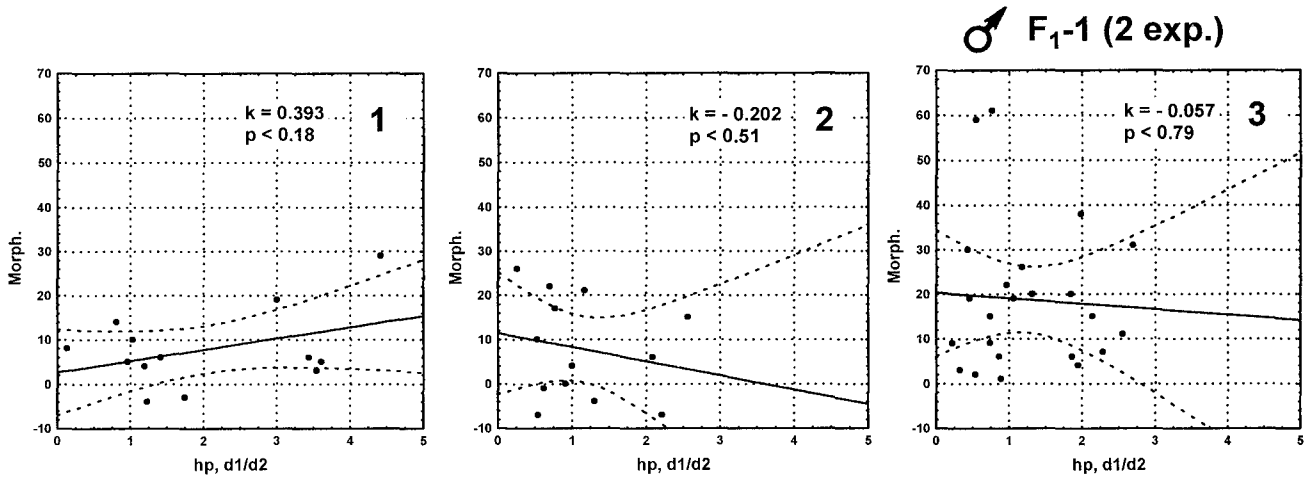

♂ F1-1 (2 exp.)
tw, d1/d2
Litters
А
♀ F1-1 (2 exp.)
tw, d1/d2
Litters
Б
♂ F1-1 (2 exp.)
hp, d1/d2
Litters
В
♀ F1-1 (2 exp.)
hp, d1/d2
Litters
Г
♂ F1-1 (2 exp.)
k = - 0.224
p < 0.46
1
k = - 0.404
p < 0.17
2
k = - 0.035
p < 0.87
3
Morph.
tw, d1/d2
Д

Рис. 81

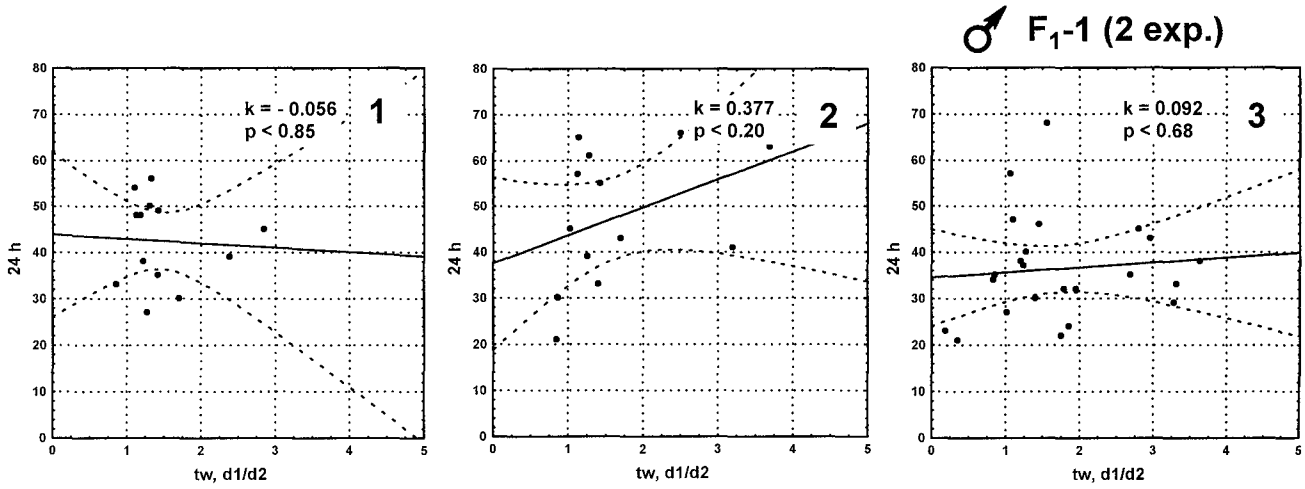
Рис.81. Скорость выработки толерантности к морфину (отношение порога болевой чувствительности на фоне действия анальгетика при 1-м введении морфина к порогу болевой чувствительности при введения 2-й такой же дозы (10 мг/кг) через 24 часа) в тесте отдергивания хвоста (А-Б) и горячая пластинка (В-Г) у потомков-самцов (А,В) и потомков-самок (Б,Г) поколения F1, полученного от 1-го спаривания в эксперименте №2; корреляции между скоростью выработки толерантности в тесте отдергивания хвоста и потерей веса в период морфинизации у упомянутых самцов (Д). Обозначения: "d1/d2" - скорость выработки толерантности - отношение порогов болевой чувствительности на фоне действия анальгетика в 1-й и 2-й дни, эти пороги являются ненормированными на соответствующие фоновые пороги болевой чувствительности; "tw" - отдергивание хвоста (tail withdrawal); "hp" - горячая пластинка (hot plate); "Morph." - потеря веса в период морфинизации.

На (А-Г) данные представлены по каждому животному в виде точки, по горизонтальной оси отложены номера пометов, к которым данные животные относятся: помёты № 1-4 - потомки хронически морфинизированных самцов, помёты № 6-10 - потомки однократно морфинизированных самцов, помёты № 13-20 - потомки контрольных животных.

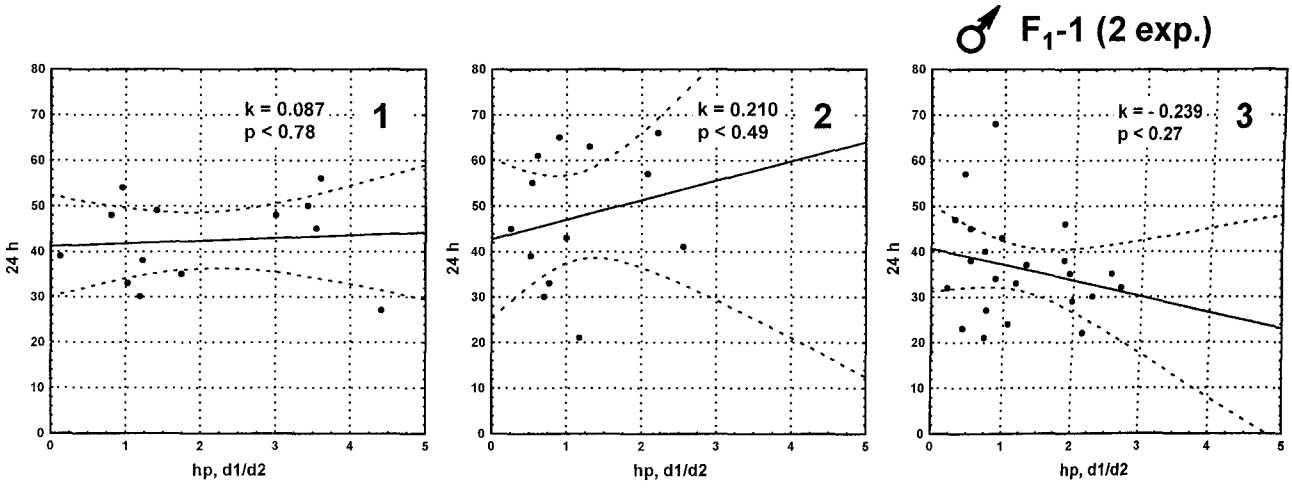
В случае корреляций на (Д): группа №1 (левое поле) - потомки хронически морфинизированных самцов и интактных самок; группа №2 (среднее поле) - потомки однократно морфинизированных самцов; группа №3 (правое поле) - потомки контрольных животных. На каждом соответствующем поле представлен коэффициент корреляции (k) и значимость корреляции (p).


♂ F1-1 (2 exp.)
k = 0.393
p < 0.18
1
k = - 0.202
p < 0.51
2
k = - 0.057
p < 0.79
3
Morph.
hp, d1/d2

А


♂ F1-1 (2 exp.)
k = - 0.056
p < 0.85
1
k = 0.377
p < 0.20
2
k = 0.092
p < 0.68
3
24 h
tw, d1/d2

Б


♂ F1-1 (2 exp.)
k = 0.087
p < 0.78
1
k = 0.210
p < 0.49
2
k = - 0.239
p < 0.27
3
24 h
hp, d1/d2

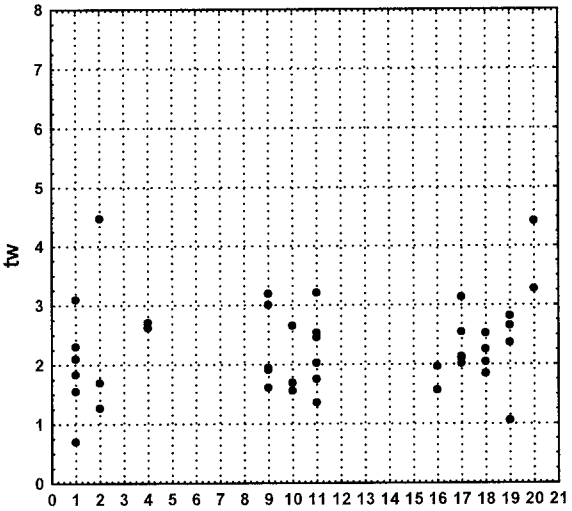
В

Рис. 82

Рис.82. Корреляции между скоростью выработки толерантности в тесте горячая пластинка и потерей веса в период морфинизации (А), между скоростью выработки толерантности в тесте отдергивания хвоста и потерей веса после введения налоксона (Б), между скоростью выработки толерантности в тесте горячая пластинка и потерей веса после введения налоксона (В) у потомков-самцов 1-го поколения в эксперименте №2, полученных от 1-го спаривания. Обозначения: "hp" - анальгетический эффект морфина в тесте горячая пластинка (hot plate); "d1/d2" - скорость выработки толерантности - отношение порогов болевой чувствительности на фоне действия анальгетика в 1-й и 2-й дни, эти пороги являются ненормированными на соответствующие фоновые пороги болевой чувствительности; "Morph." - потеря веса в период морфинизации; "24 h" - потеря веса в течение 24 часов после введения налоксона.

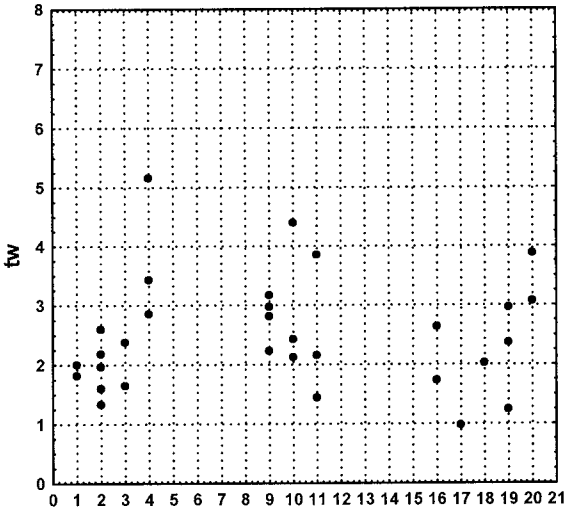
Группа №1 (левое поле) - потомки хронически морфинизированных самцов и интактных самок; группа №2 (среднее поле) - потомки однократно морфинизированных самцов; группа №3 (правое поле) - потомки контрольных животных. На каждом соответствующем поле представлен коэффициент корреляции (k) и значимость корреляции (p).

♂ F_1-2 (2 exp.)



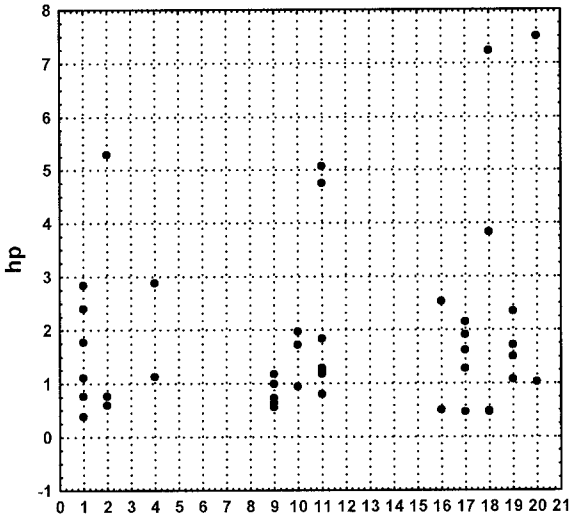
А

♀ F_1-2 (2 exp.)



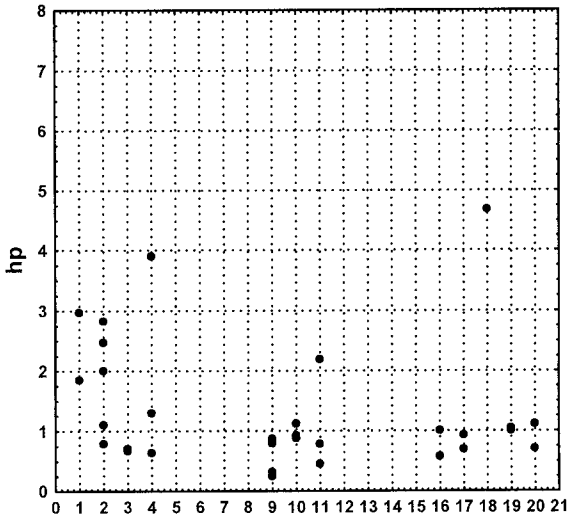
Б

♂ F_1-2 (2 exp.)



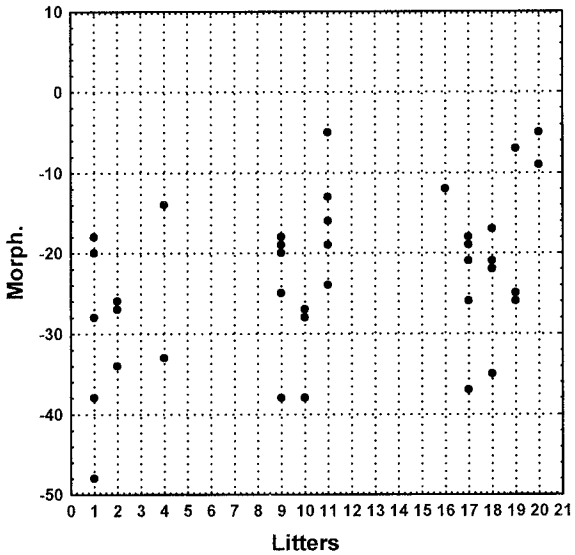
В

♀ F_1-2 (2 exp.)



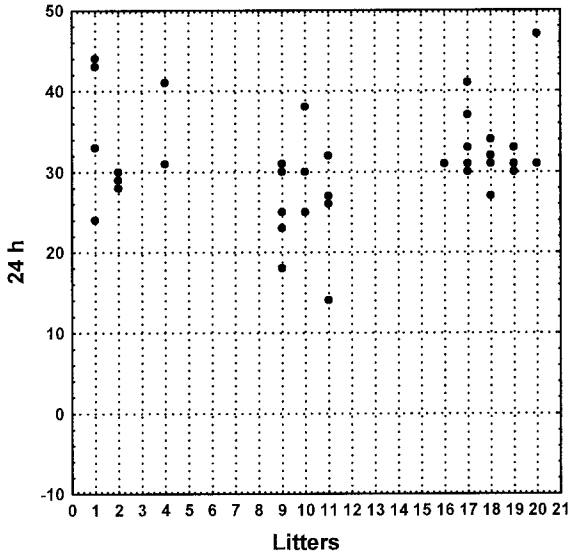
Г

♂ F_1-2 (2 exp.)



Д

♂ F_1-2 (2 exp.)

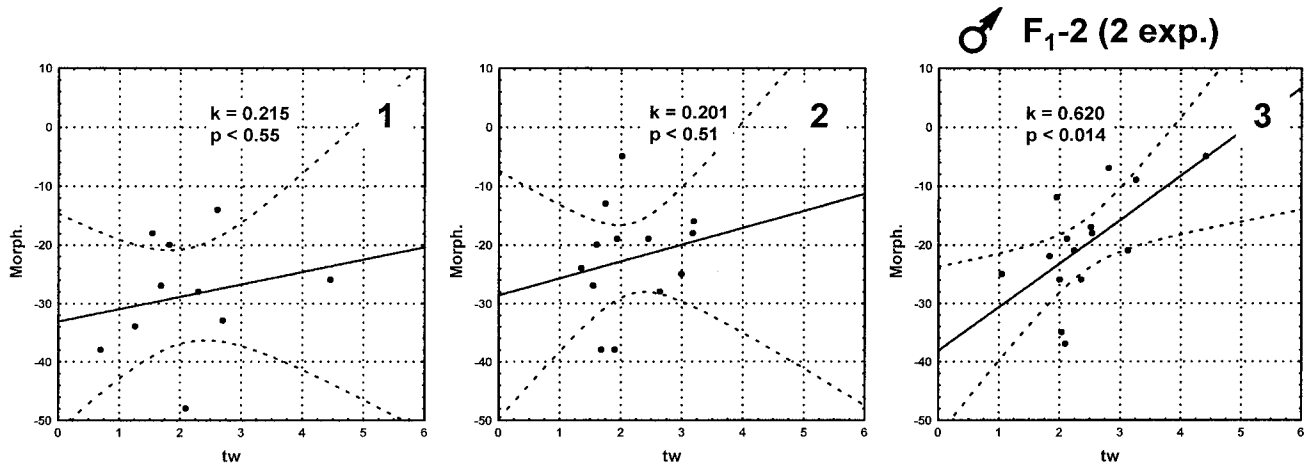


Е

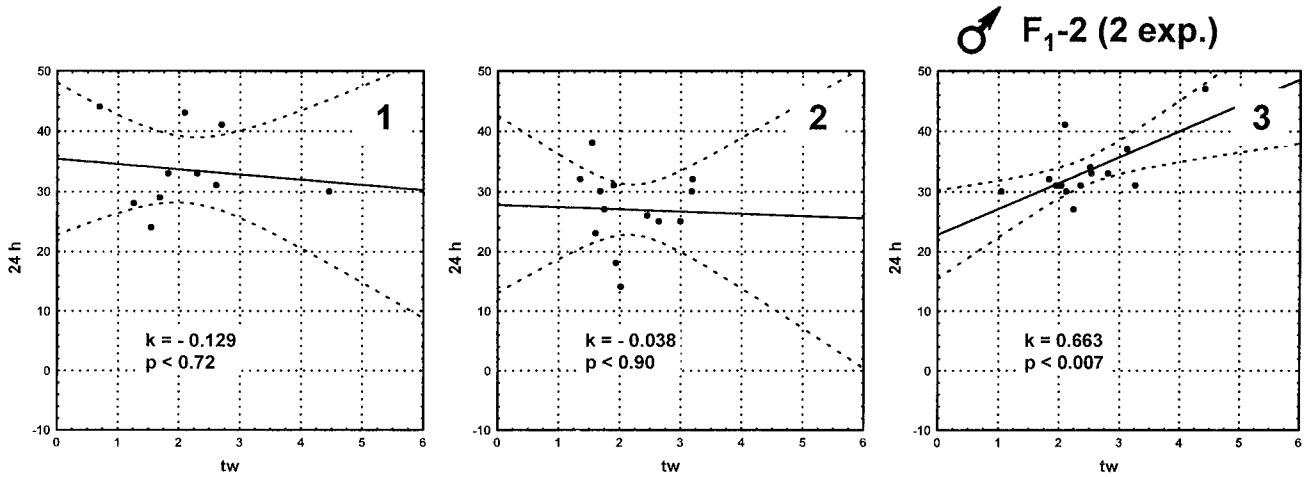
Рис. 83

Рис.83. Анальгетический эффект морфина (А-Г) /отношение порога болевой чувствительности на фоне действия анальгетика к фоновому порогу болевой чувствительности/ у потомков-самцов (А,В) и потомков-самок (Б,Г) поколения F1, полученного в эксперименте №2 от 2-го спаривания, в тесте отдергивания хвоста (А-Б) и горячая пластинка (В-Г), потеря веса потомками-самцами (Д) в период их 5.5-дневной морфинизации с повышением вводимых доз (утро-вечер: 10-10, 20-20, 30-30, 40-40, 50-50, 60-* мг/кг), и потеря веса этими же потомками-самцами (Е) в течение 24 часов после введения налоксона (в дозе 2 мг/кг внутрибрюшинно - налоксон был введен через 6 часов после последней дозы морфина). Потеря веса приведена в граммах. Порог болевой чувствительности на фоне действия анальгетика измеряли через 30 минут после измерения фонового порога и немедленного введения 10 мг/кг морфина внутрибрюшинно.

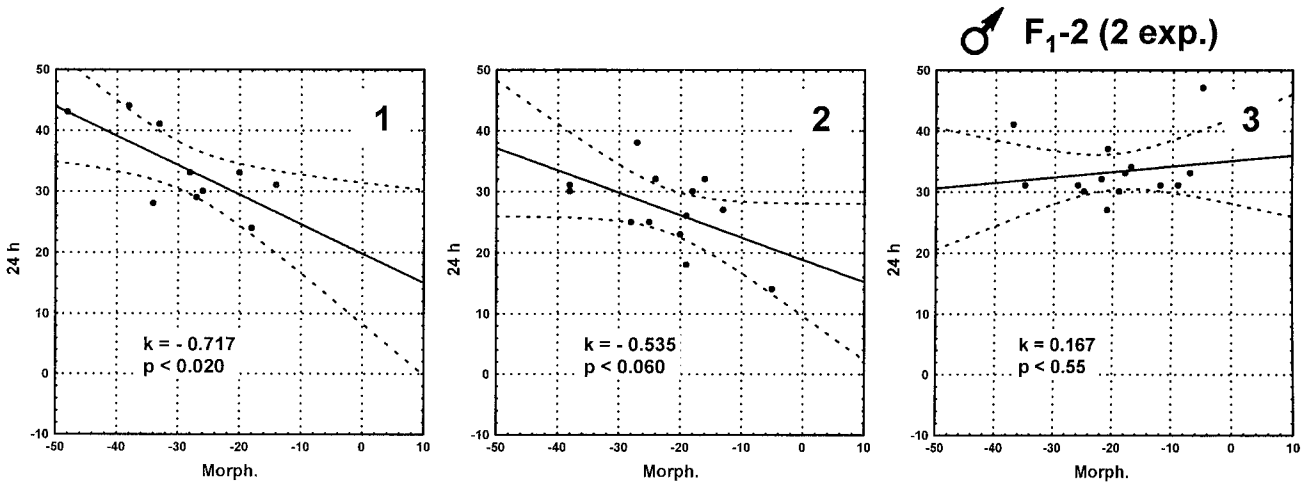
На (А-Е) данные представлены по каждому животному в виде точки, по горизонтальной оси отложены номера помётов, к которым данные животные относятся: помёты № 1-4 - потомки хронически морфинизированных самцов, помёты № 9-11 - потомки однократно морфинизированных самцов, помёты № 16-20 - потомки контрольных животных.


♂ F1-2 (2 exp.)
k = 0.215
p < 0.55
1
k = 0.201
p < 0.51
2
k = 0.620
p < 0.014
3
Morph.
tw

А


♂ F1-2 (2 exp.)
k = - 0.129
p < 0.72
1
k = - 0.038
p < 0.90
2
k = 0.663
p < 0.007
3
24 h
tw

Б


♂ F1-2 (2 exp.)
k = - 0.717
p < 0.020
1
k = - 0.535
p < 0.060
2
k = 0.167
p < 0.55
3
24 h
Morph.

В

Рис. 84

Рис.84. Корреляции между анальгетическим эффектом морфина в тесте отдергивания хвоста и потерей веса в период морфинизации (А), между упомянутым анальгетическим эффектом морфина и потерей веса после введения налоксона (Б), между потерей веса в период морфинизации и потерей веса после введения налоксона (В) у потомков-самцов 1-го поколения в эксперименте №2, полученных от 2-го спаривания. Обозначения: "tw" - анальгетический эффект морфина в тесте отдергивания хвоста (tail withdrawal); "Morph." - потеря веса в период морфинизации; "24 h" - потеря веса в течение 24 часов после введения налоксона.

Группа №1 (левое поле) - потомки хронически морфинизированных самцов и интактных самок; группа №2 (среднее поле) - потомки однократно морфинизированных самцов; группа №3 (правое поле) - потомки контрольных животных. На каждом соответствующем поле представлен коэффициент корреляции (k) и значимость корреляции (p).

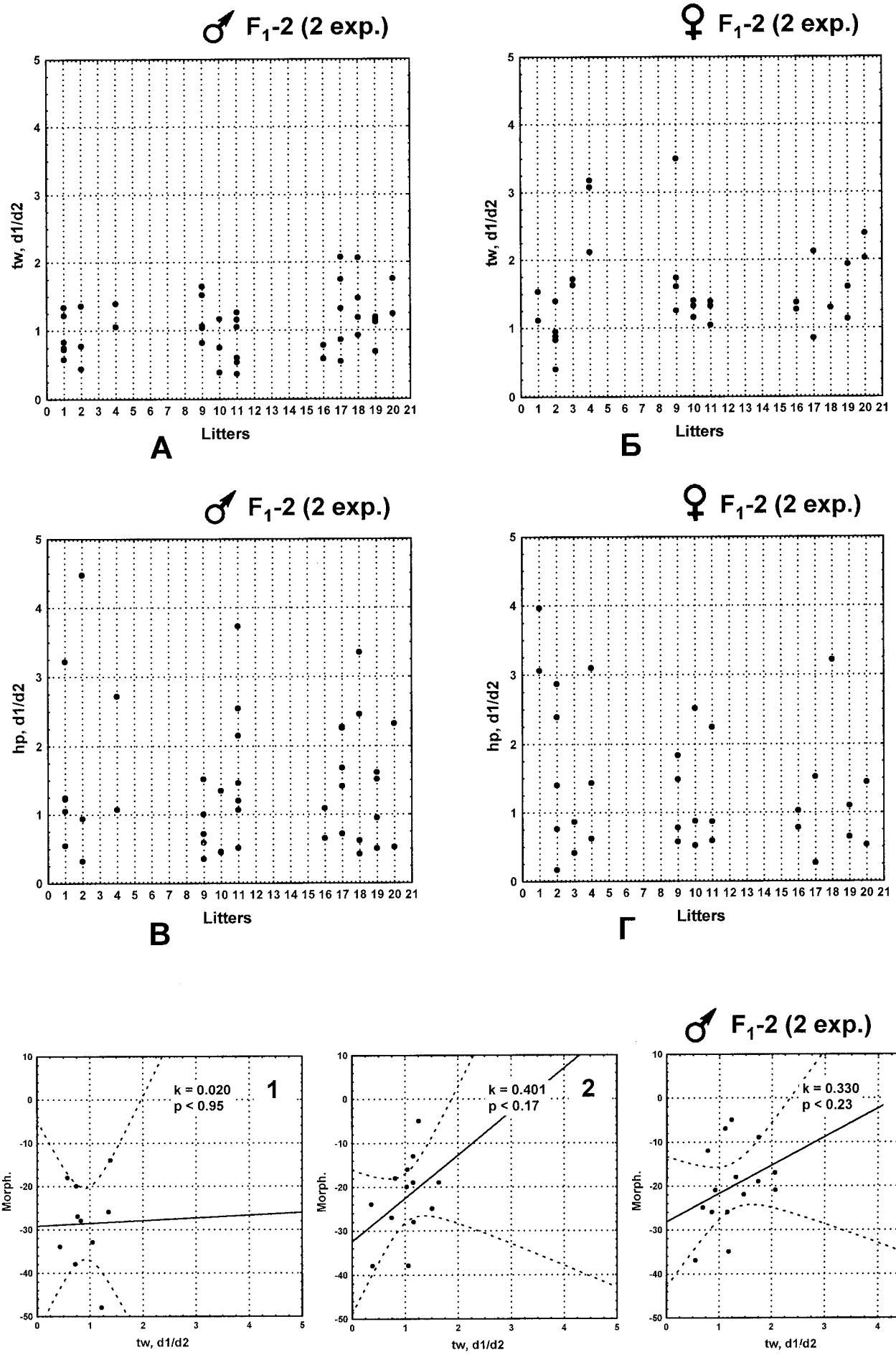
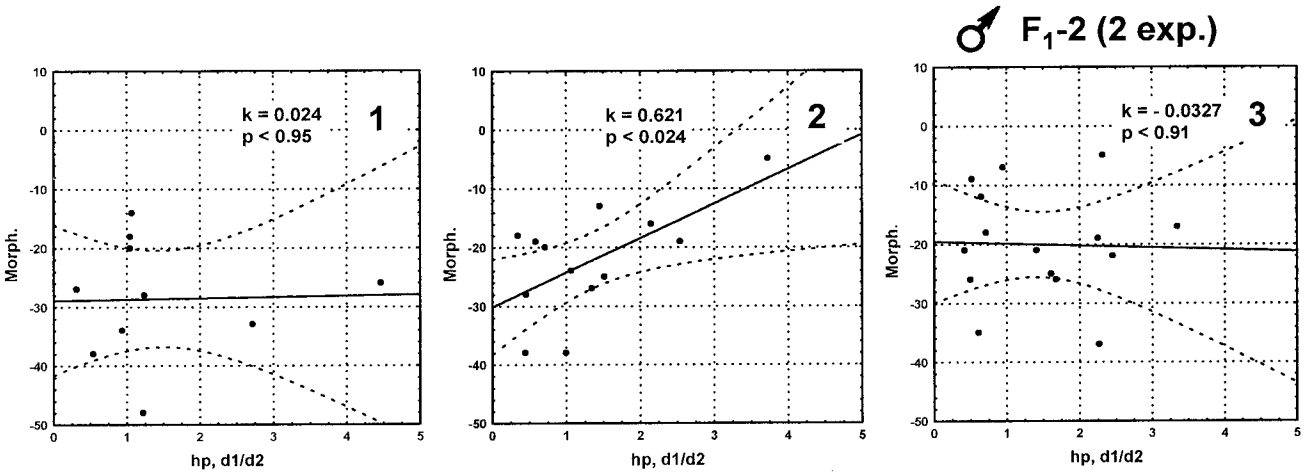

♂ F1-2 (2 exp.)
♀ F1-2 (2 exp.)
tw, d1/d2
hp, d1/d2
Morph.
Litters
k = 0.020
p < 0.95
1
k = 0.401
p < 0.17
2
k = 0.330
p < 0.23
3
А
Б
В
Г
Д

Рис. 85

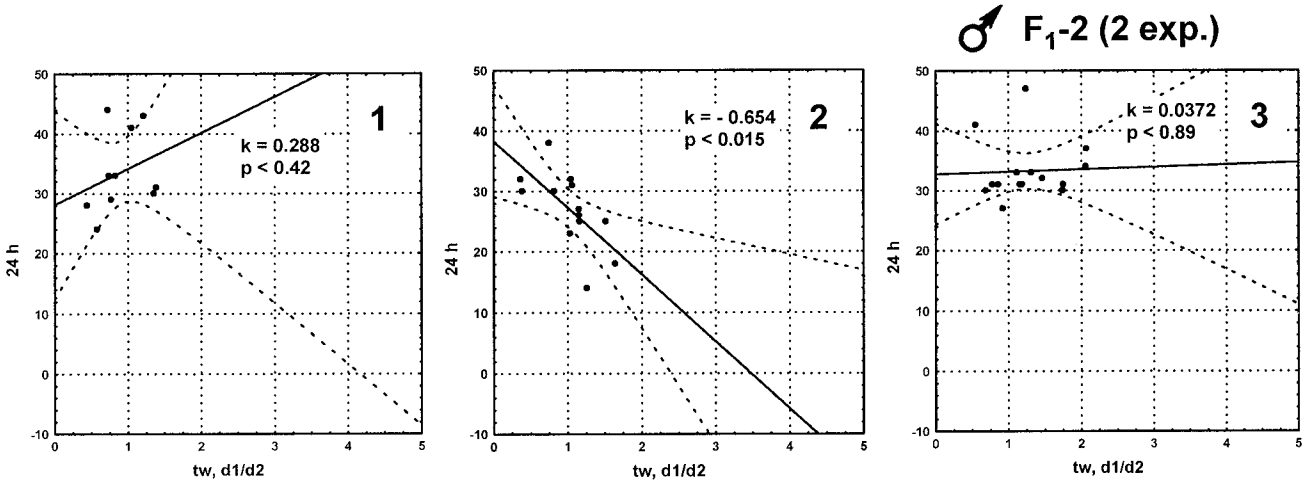
Рис.85. Скорость выработки толерантности к морфину (отношение порога болевой чувствительности на фоне действия анальгетика при 1-м введении морфина к порогу болевой чувствительности при введении 2-й такой же дозы морфина (10 мг/кг) через 24 часа) в тесте отдергивания хвоста (А-Б) и горячая пластинка (В-Г) у потомков-самцов (А,В) и потомков-самок (Б,Г) поколения F1, полученного от 2-го спаривания в эксперименте №2; корреляции между скоростью выработки толерантности и потерей веса в период морфинизации у упомянутых самцов (Д).

На (А-Г) данные представлены по каждому животному в виде точки, по горизонтальной оси отложены номера помётов, к которым данные животные относятся: помёты № 1-4 - потомки хронически морфинизированных самцов, помёты № 9-11 - потомки однократно морфинизированных самцов, помёты № 16-20 - потомки контрольных животных.

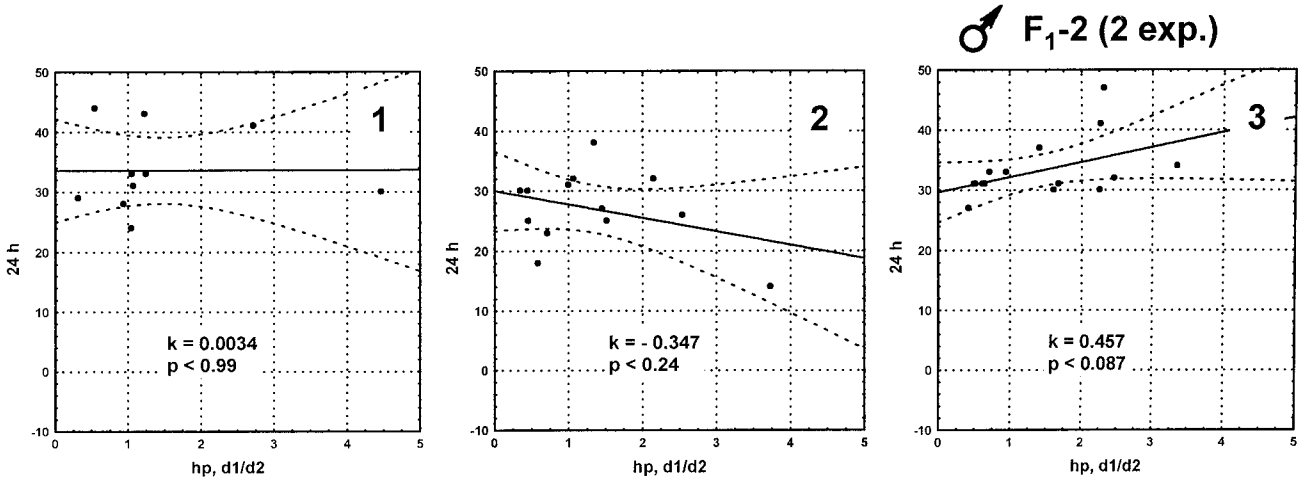
В случае корреляций на (Д): группа №1 (левое поле) - потомки хронически морфинизированных самцов и интактных самок; группа №2 (среднее поле) - потомки однократно морфинизированных самцов; группа №3 (правое поле) - потомки контрольных животных. На каждом соответствующем поле представлен коэффициент корреляции (k) и значимость корреляции (p).


♂ F1-2 (2 exp.)
k = 0.024
p < 0.95
1
k = 0.621
p < 0.024
2
k = - 0.0327
p < 0.91
3
Morph.
hp, d1/d2

А


♂ F1-2 (2 exp.)
k = 0.288
p < 0.42
1
k = - 0.654
p < 0.015
2
k = 0.0372
p < 0.89
3
24 h
tw, d1/d2

Б


♂ F1-2 (2 exp.)
k = 0.0034
p < 0.99
1
k = - 0.347
p < 0.24
2
k = 0.457
p < 0.087
3
24 h
hp, d1/d2

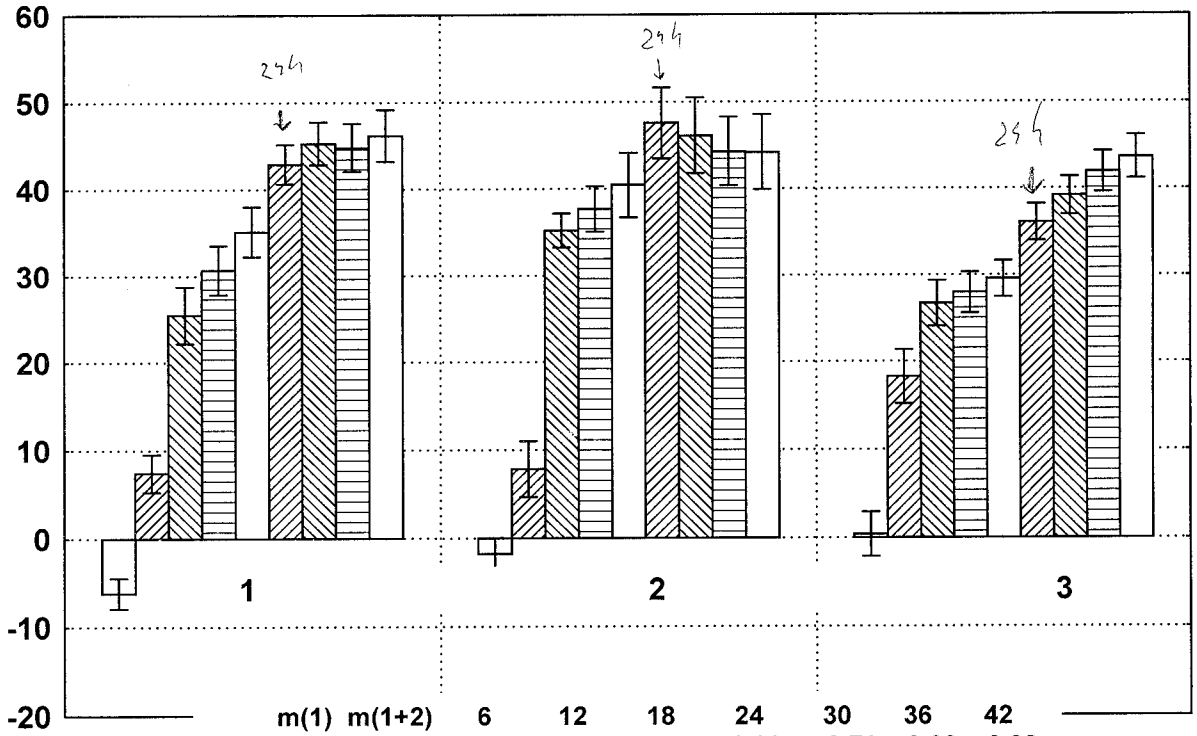
В

Рис. 86

Рис.86. Корреляции между скоростью выработки толерантности в тесте горячая пластинка и потерей веса в период морфинизации (А), между скоростью выработки толерантности в тесте отдергивания хвоста и потерей веса после введения налоксона (Б), между скоростью выработки толерантности в тесте горячая пластинка и потерей веса после введения налоксона (В) у потомков-самцов поколения F1 в эксперименте №2, полученного от 2-го спаривания. Обозначения: "hp" - анальгетический эффект морфина в тесте горячая пластинка (hot plate); "d1/d2" - скорость выработки толерантности - отношение порогов болевой чувствительности на фоне действия анальгетика в 1-й и 2-й дни, эти пороги являются ненормированными на соответствующие фоновые пороги болевой чувствительности; "Morph." - потеря веса в период морфинизации; "24 h" - потеря веса в течение 24 часов после введения налоксона.

Группа №1 (левое поле) - потомки хронически морфинизированных самцов и интактных самок; группа №2 (среднее поле) - потомки однократно морфинизированных самцов; группа №3 (правое поле) - потомки контрольных животных. На каждом соответствующем поле представлен коэффициент корреляции (k) и значимость корреляции (p).

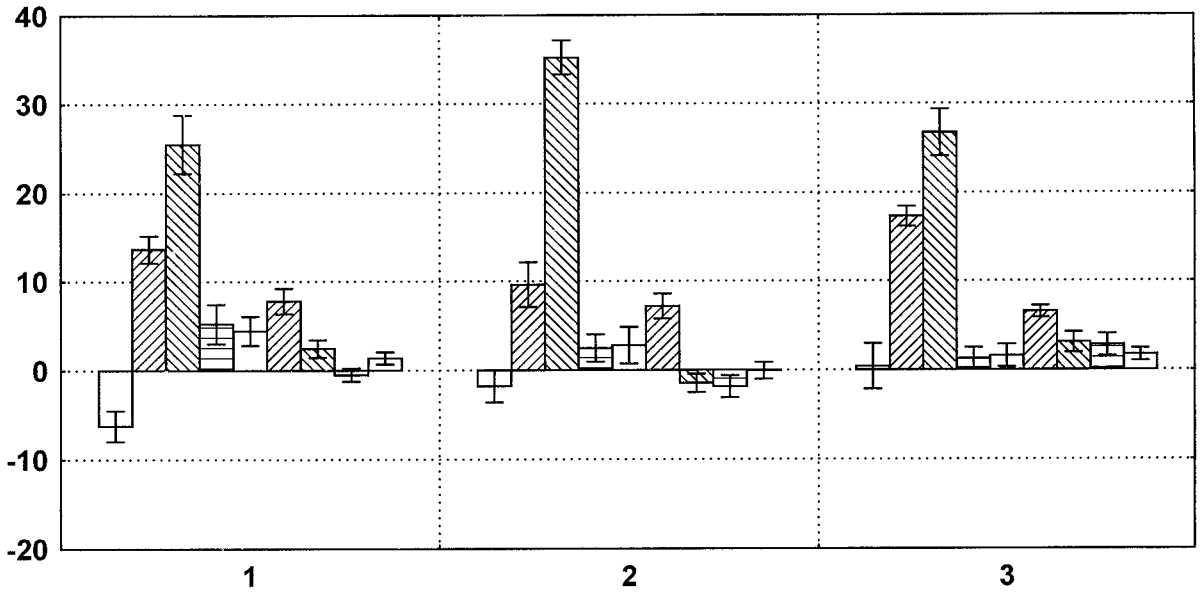
♂ F_1-1 (2 exp.)



	m(1)	m(1+2)	6	12	18	24	30	36	42
P_{1-2}	0.076	0.98	0.055	0.13	0.29	0.33	0.71	0.90	0.92
P_{1-3}	0.11	0.015	0.87	0.52	0.13	0.025	0.036	0.39	0.59
P_{2-3}	0.62	0.058	0.091	0.025	0.012	0.022	0.11	0.35	0.78

А

♂ F_1-1 (2 exp.)



	m(1)	m(2)	6	12	18	24	30	36	42
P_{1-2}	0.076	0.11	0.055	0.78	0.59	0.78	0.043	0.36	0.23
P_{1-3}	0.11	0.11	0.87	0.29	0.19	0.48	0.83	0.12	0.61
P_{2-3}	0.62	0.0047	0.091	0.44	0.54	0.71	0.017	0.033	0.11

Б

Рис. 87

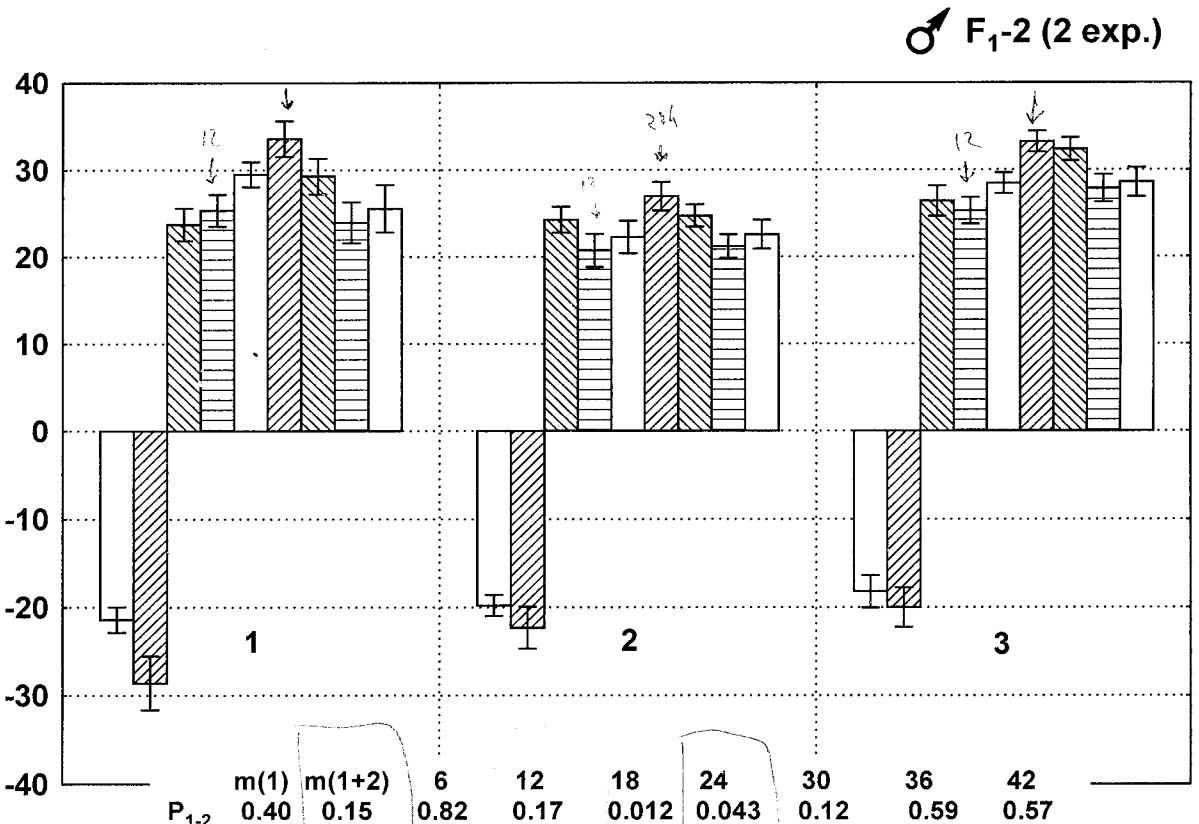
Рис.87. Потеря веса потомками-самцами, полученными от 1-го спаривания в эксперименте №2, в течение 5.5-дневной морфинизации (утро-вечер: 10-10, 20-20, 30-30, 40-40, 50-50, 60-* мг/кг) и после введения налоксона (инъекция налоксона в дозе 2 мг/кг внутрибрюшинно через 6 часов после последнего введения морфина).

На (А) первый белый столбик представляет собой потерю веса за первую половину периода морфинизации (2.5 сут.) и обозначен как "m(1)"; второй столбик изображает потерю веса за весь период морфинизации (5.5 сут.) и обозначен как "m(1+2)", последующие столбики показывают потерю за 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42 часа после введения налоксона соответственно.

На (Б) приведен другой вариант представления тех же самых данных: первый белый столбик изображает потерю веса за первую половину периода морфинизации (2.5 сут.) и совпадает с аналогичным столбиком на (А), второй столбик показывает потерю веса только за вторую половину периода морфинизации (3.0 сут.), что обозначено как "m(2)"; 3-й столбик изображает потерю за период 0-6 часов после введения налоксона, 4-й столбик - за период 6-12 ч., 5-й столбик - 12-18, 6-й столбик - 28-24, 7-й столбик - 24-30, 8-й столбик - 30-36, 9-й столбик (последний) - показывает потерю веса за период 36-42 часа после введения налоксона. Если какой-либо столбик направлен не вверх, а вниз, то это означает, что за данный период животные в действительности не теряли, а приобретали вес ("потеря веса" отрицательна).

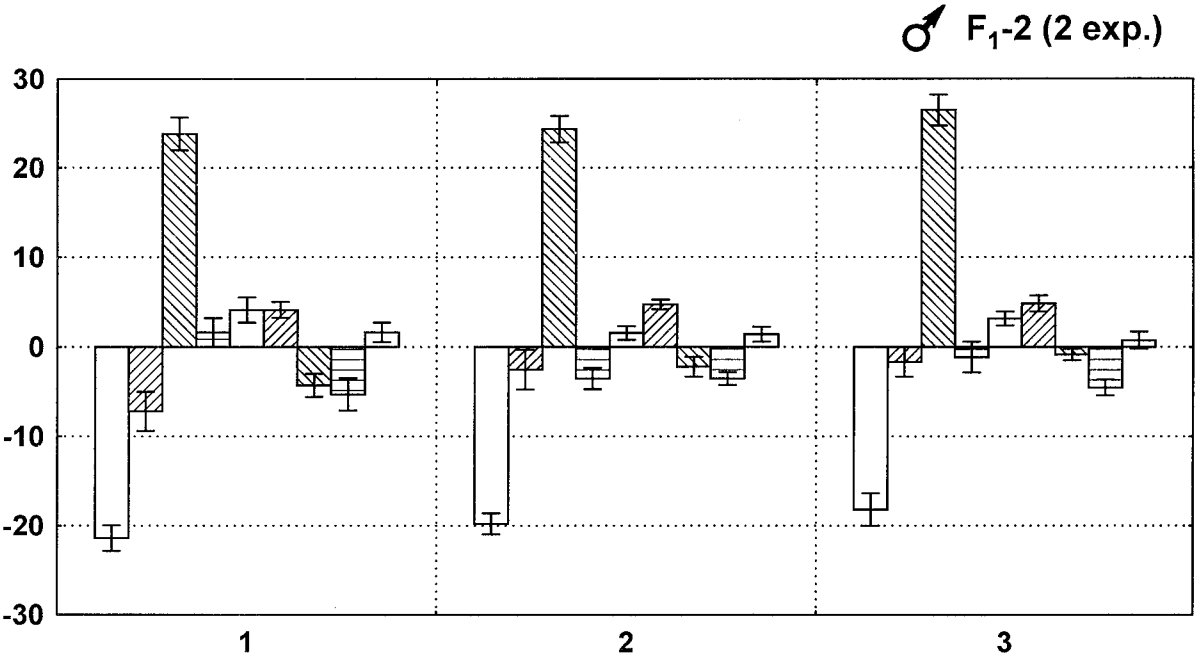
Группа №1 - потомки хронически морфинизированных самцов, группа №2 - потомки однократно морфинизированных самцов (одна доза 25 мг/кг), группа №3 - потомки контрольных животных.

Представленные достоверности различий вычислены по непараметрическому критерию Вилкоксона-Манна-Уитни.



	m(1)	m(1+2)	6	12	18	24	30	36	42
P_{1-2}	0.40	0.15	0.82	0.17	0.012	0.043	0.12	0.59	0.57
P_{1-3}	0.31	0.048	0.29	0.75	0.59	0.82	0.23	0.16	0.35
P_{2-3}	0.82	0.54	0.36	0.082	0.020	0.0076	0.00047	0.0025	0.021

А



	m(1)	m(2)	6	12	18	24	30	36	42
P_{1-2}	0.40	0.20	0.82	0.038	0.086	0.36	0.24	0.18	0.77
P_{1-3}	0.31	0.11	0.29	0.24	0.57	0.65	0.041	0.40	0.35
P_{2-3}	0.82	0.72	0.36	0.50	0.19	0.88	0.094	0.51	0.43

Б

Рис. 88

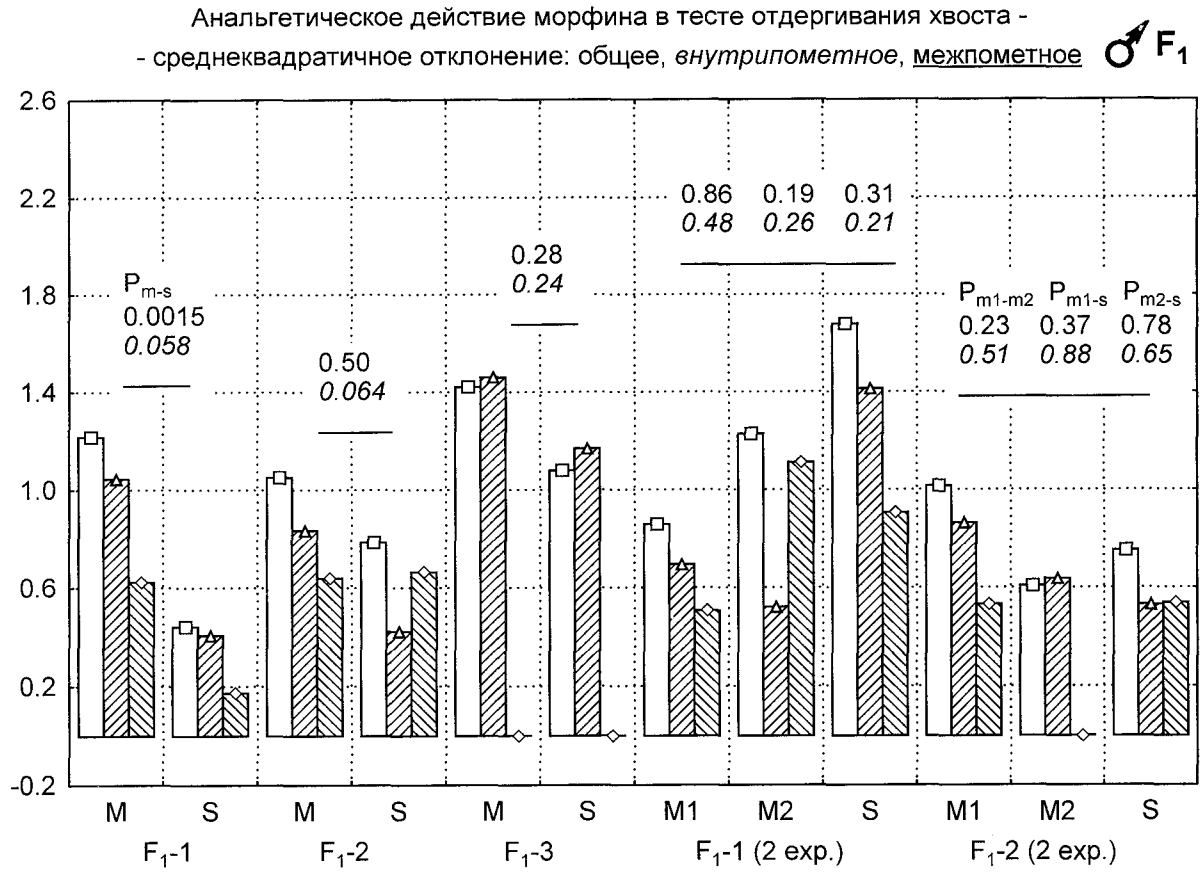
Рис.88. Потеря веса потомками-самцами, полученными от 2-го спаривания в эксперименте №2, в течение 5.5-дневной морфинизации (утро-вечер: 10-10, 20-20, 30-30, 40-40, 50-50, 60-* мг/кг) и после введения налоксона (инъекция налоксона в дозе 2 мг/кг внутрибрюшинно через 6 часов после последнего введения морфина).

На (А) первый белый столбик представляет собой потерю веса за первую половину периода морфинизации (2.5 сут.) и обозначен как "m(1)"; второй столбик изображает потерю веса за весь период морфинизации (5.5 сут.) и обозначен как "m(1+2)", последующие столбики показывают потерю за 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42 часа после введения налоксона соответственно.

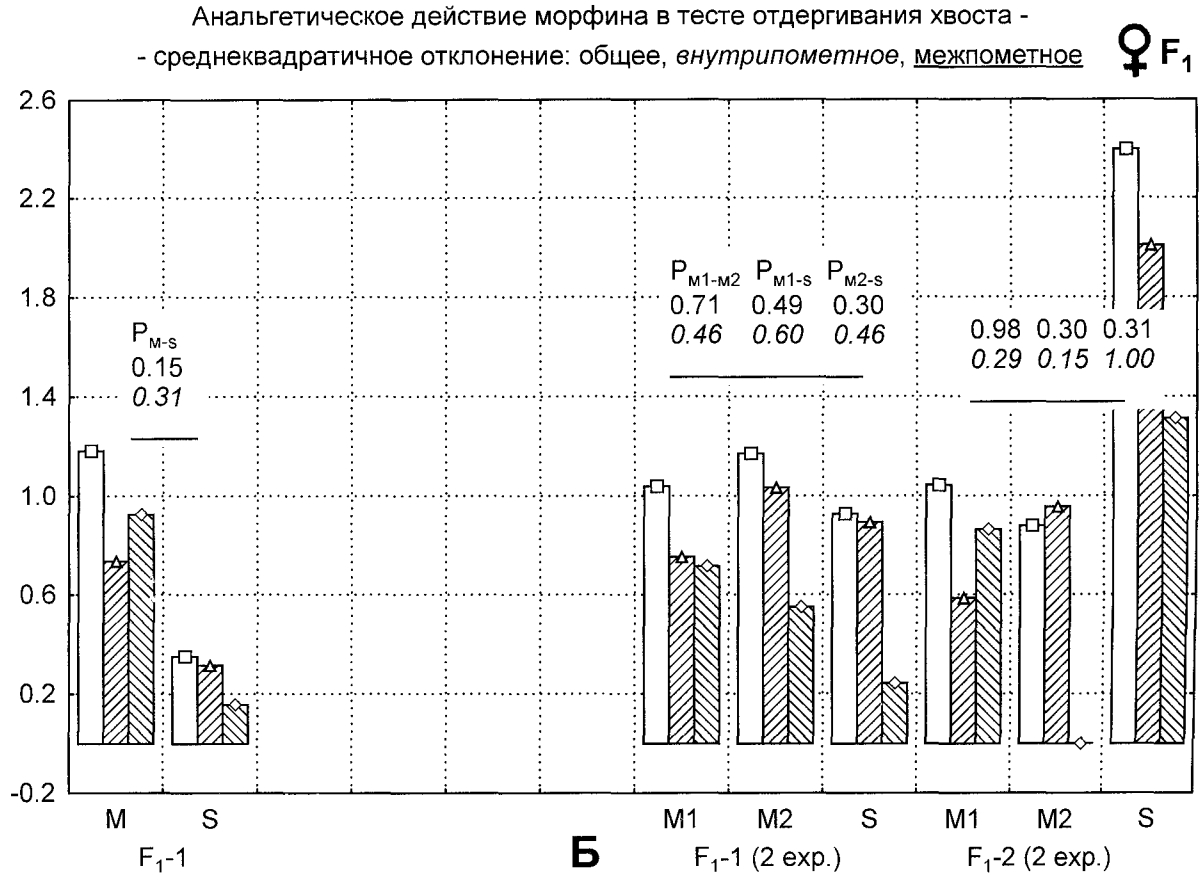
На (Б) приведен другой вариант представления тех же самых данных: первый белый столбик изображает потерю веса за первую половину периода морфинизации (2.5 сут.) и совпадает с аналогичным столбиком на (А), второй столбик показывает потерю веса только за вторую половину периода морфинизации (3.0 сут.), что обозначено как "m(2)"; 3-й столбик изображает потерю за период 0-6 часов после введения налоксона, 4-й столбик - за период 6-12 ч., 5-й столбик - 12-18, 6-й столбик - 28-24, 7-й столбик - 24-30, 8-й столбик - 30-36, 9-й столбик (последний) - показывает потерю веса за период 36-42 часа после введения налоксона. Если какой-либо столбик направлен не вверх, а вниз, то это означает, что за данный период животные в действительности не теряли, а приобретали вес ("потеря веса" отрицательна).

Группа №1 - потомки хронически морфинизированных самцов, группа №2 - потомки однократно морфинизированных самцов (одна доза 25 мг/кг), группа №3 - потомки контрольных животных.

Представленные достоверности различий вычислены по непараметрическому критерию Вилкоксона-Манна-Уитни.


Анальгетическое действие морфина в тесте отдергивания хвоста -
- среднеквадратичное отклонение: общее, внутрипометное, межпометное
♂ F1
2.6
2.2
1.8
1.4
1.0
0.6
0.2
-0.2
Pm-s
0.0015
0.058
0.50
0.064
0.28
0.24
0.86 0.19 0.31
0.48 0.26 0.21
Pm1-m2 Pm1-s Pm2-s
0.23 0.37 0.78
0.51 0.88 0.65
M S M S M S M1 M2 S M1 M2 S
F1-1 F1-2 F1-3 F1-1 (2 exp.) F1-2 (2 exp.)

А


Анальгетическое действие морфина в тесте отдергивания хвоста -
- среднеквадратичное отклонение: общее, внутрипометное, межпометное
♀ F1
2.6
2.2
1.8
1.4
1.0
0.6
0.2
-0.2
Pм-s
0.15
0.31
Pм1-м2 Pм1-s Pм2-s
0.71 0.49 0.30
0.46 0.60 0.46
0.98 0.30 0.31
0.29 0.15 1.00
M S M1 M2 S M1 M2 S
F1-1 F1-1 (2 exp.) F1-2 (2 exp.)

Б

Рис. 89

Рис.89. Среднеквадратичные отклонения анальгетического действия морфина в тесте отдергивания хвоста у потомков-самцов (А) и потомков-самок (Б) при 1-м введении морфина в экспериментах №1 и №2.

В виде белых столбиков представлено общее среднеквадратичное отклонение, вычисленное по всем животным в каждой соответствующей группе без учета принадлежности того или иного животного к тому или иному помёту. Достоверность отличий этих общих среднеквадратичных отклонений проверялась тестом Brown & Forsythe (1974) (представлена в 1-й строчке обычным шрифтом).

Вторые столбики показывают внутрипомётные среднеквадратичные отклонения. Достоверность отличий внутрипомётных среднеквадратичных отклонений определялась путем вычисления среднеквадратичных отклонений в каждом помёте с последующей оценкой значимости различий между группами с помощью критерия Вилкоксона-Манна-Уитни (представлена во 2-й строчке курсивом).

Третьи столбики показывают межпомётные среднеквадратичные отклонения. Значения межпомётных среднеквадратичных отклонений были вычислены по формуле:

$$б_{меж} = \sqrt{б_{общ}^2 - б_{вн}^2} ,$$

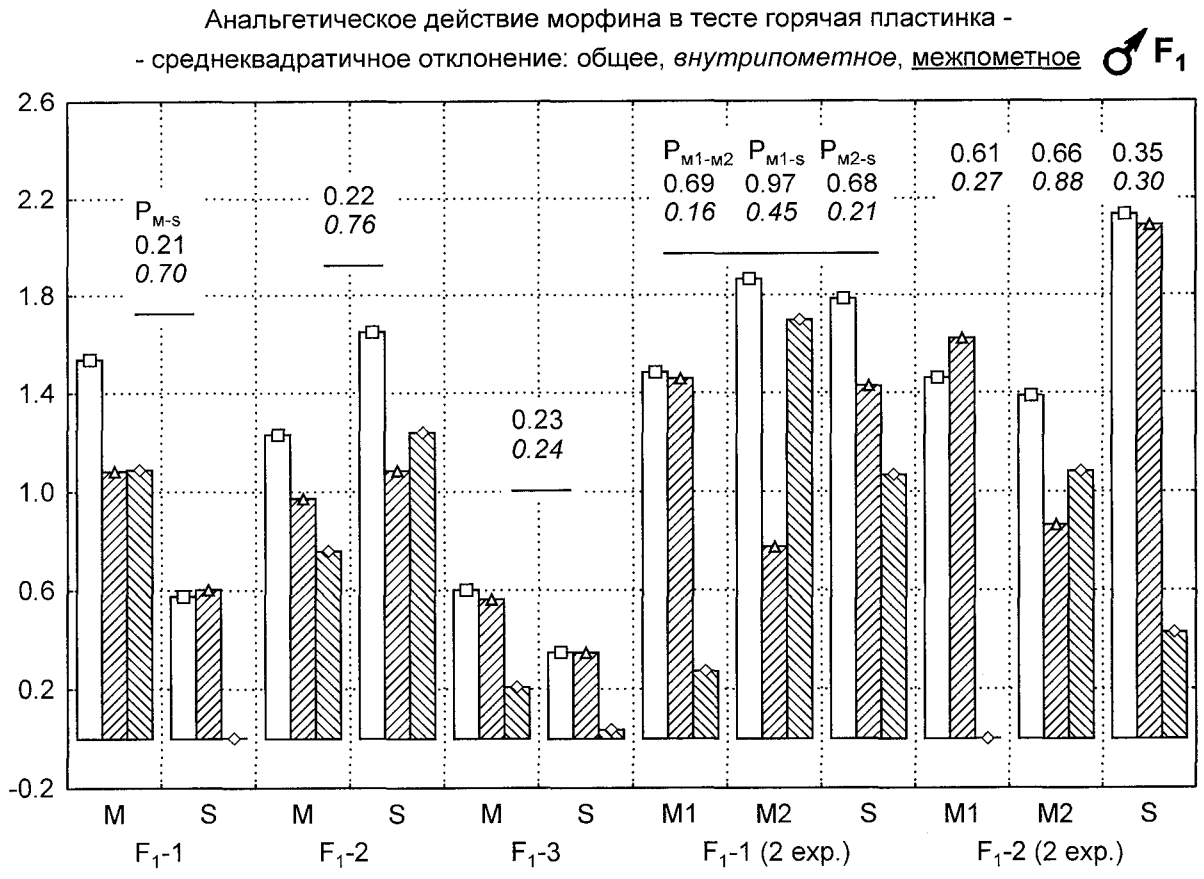
где $б_{меж}$ - межпомётное среднеквадратичное отклонение;
$б_{общ}$ - общее среднеквадратичное отклонение;
$б_{вн}$ - внутрипомётное среднеквадратичное отклонение.

Данная оценка справедлива в предположении независимости и аддитивности отклонений внутри каждого помёта и среднего значения помёта от среднего значения группы:

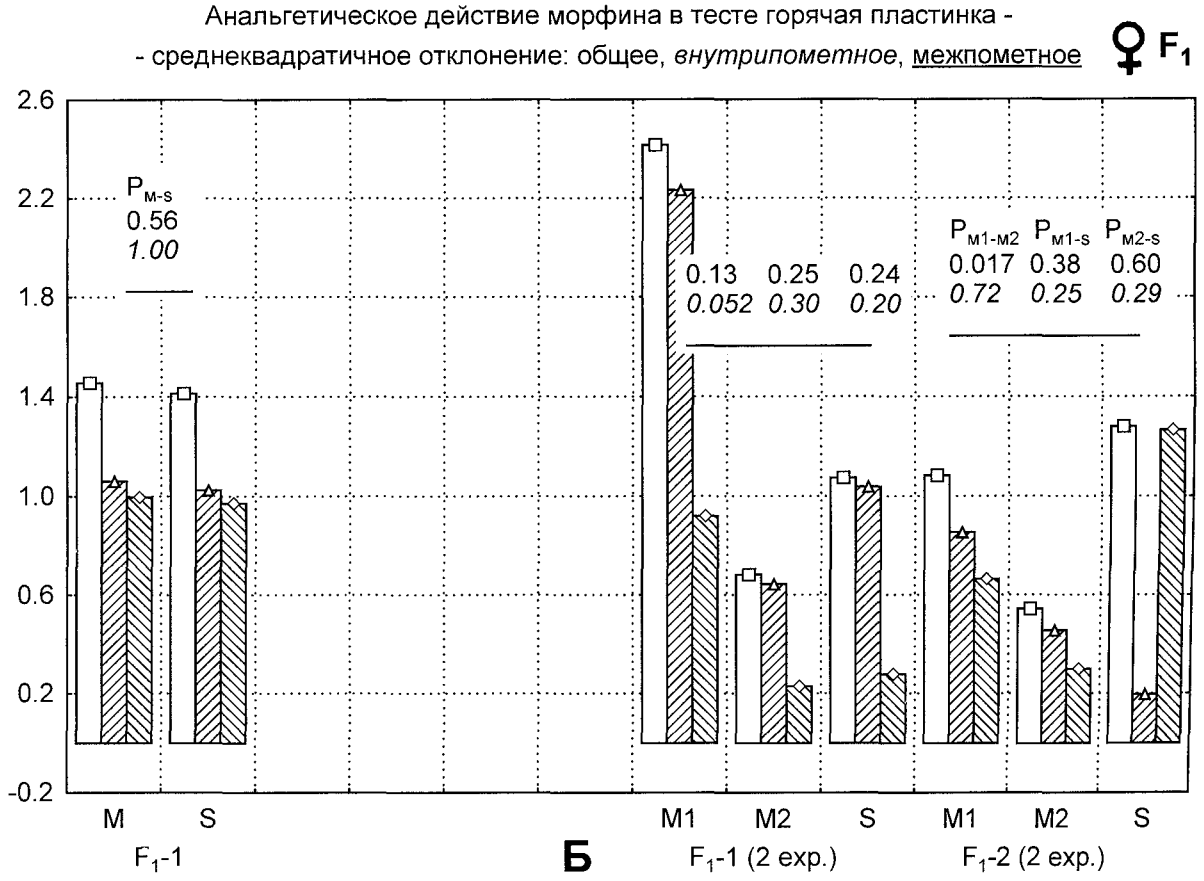
$$A = A_0 + \xi_1 + \xi_2 ,$$

где A - случайная величина (измеряемый параметр);
A_0 - среднее значение группы;
ξ_1 и ξ_2 - случайные величины, $\xi_1 \in N(0, б_{меж}^2)$, $\xi_2 \in N(0, б_{вн}^2)$,
где $N(0, б^2)$ - множество нормально распределенных случайных величин со среднеквадратичным отклонением б и нулевым смещением.

В случае межпомётных среднеквадратичных отклонений достоверности отличий между группами не представлены (на графике стоит прочерк - эти вероятности оцениваются сложно).


Анальгетическое действие морфина в тесте горячая пластинка -
- среднеквадратичное отклонение: общее, внутрипометное, межпометное
♂ F1
2.6
2.2
1.8
1.4
1.0
0.6
0.2
-0.2
P м-s
0.21
0.70
0.22
0.76
0.23
0.24
P м1-м2 P м1-s P м2-s
0.69 0.97 0.68
0.16 0.45 0.21
0.61 0.66 0.35
0.27 0.88 0.30
M S M S M S M1 M2 S M1 M2 S
F1-1 F1-2 F1-3 F1-1 (2 exp.) F1-2 (2 exp.)

А


Анальгетическое действие морфина в тесте горячая пластинка -
- среднеквадратичное отклонение: общее, внутрипометное, межпометное
♀ F1
2.6
2.2
1.8
1.4
1.0
0.6
0.2
-0.2
P м-s
0.56
1.00
0.13 0.25 0.24
0.052 0.30 0.20
P м1-м2 P м1-s P м2-s
0.017 0.38 0.60
0.72 0.25 0.29
M S M1 M2 S M1 M2 S
F1-1 F1-1 (2 exp.) F1-2 (2 exp.)

Б

Рис. 90

Рис.90. Среднеквадратичные отклонения анальгетического действия морфина в тесте горячая пластинка у потомков-самцов (А) и потомков-самок (Б) при 1-м введении морфина в экспериментах №1 и №2.

В виде белых столбиков представлено общее среднеквадратичное отклонение, вычисленное по всем животным в каждой соответствующей группе без учета принадлежности того или иного животного к тому или иному помёту. Достоверность отличий этих общих среднеквадратичных отклонений проверялась тестом Brown & Forsythe (1974) (представлена в 1-й строчке обычным шрифтом).

Вторые столбики показывают внутрипомётные среднеквадратичные отклонения. Достоверность отличий внутрипомётных среднеквадратичных отклонений определялась путем вычисления среднеквадратичных отклонений в каждом помёте с последующей оценкой значимости различий между группами с помощью критерия Вилкоксона-Манна-Уитни (представлена во 2-й строчке курсивом).

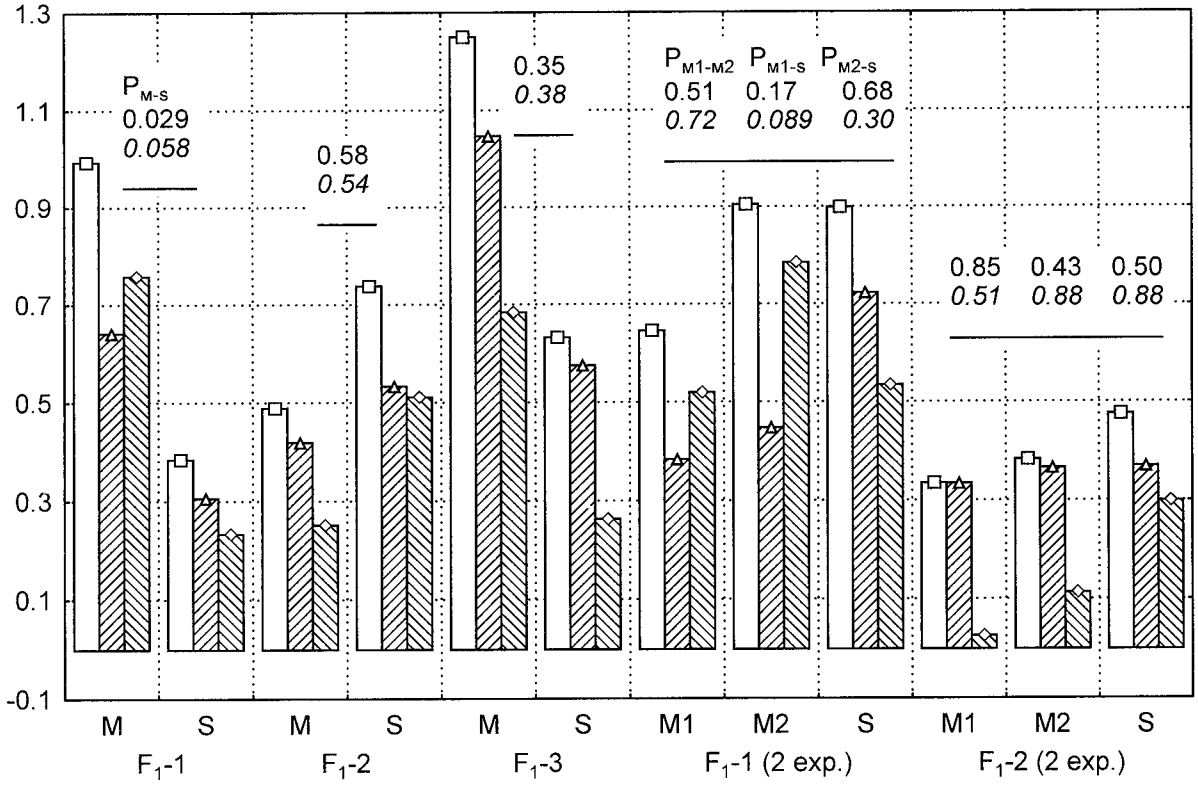
Третьи столбики показывают межпомётные среднеквадратичные отклонения. Значения межпомётных среднеквадратичных отклонений были вычислены по формуле:

$$б_{меж} = \sqrt{б_{общ}^{2} - б_{вн}^{2}}$$

Обозначения представлены в подписи к Рис.89.

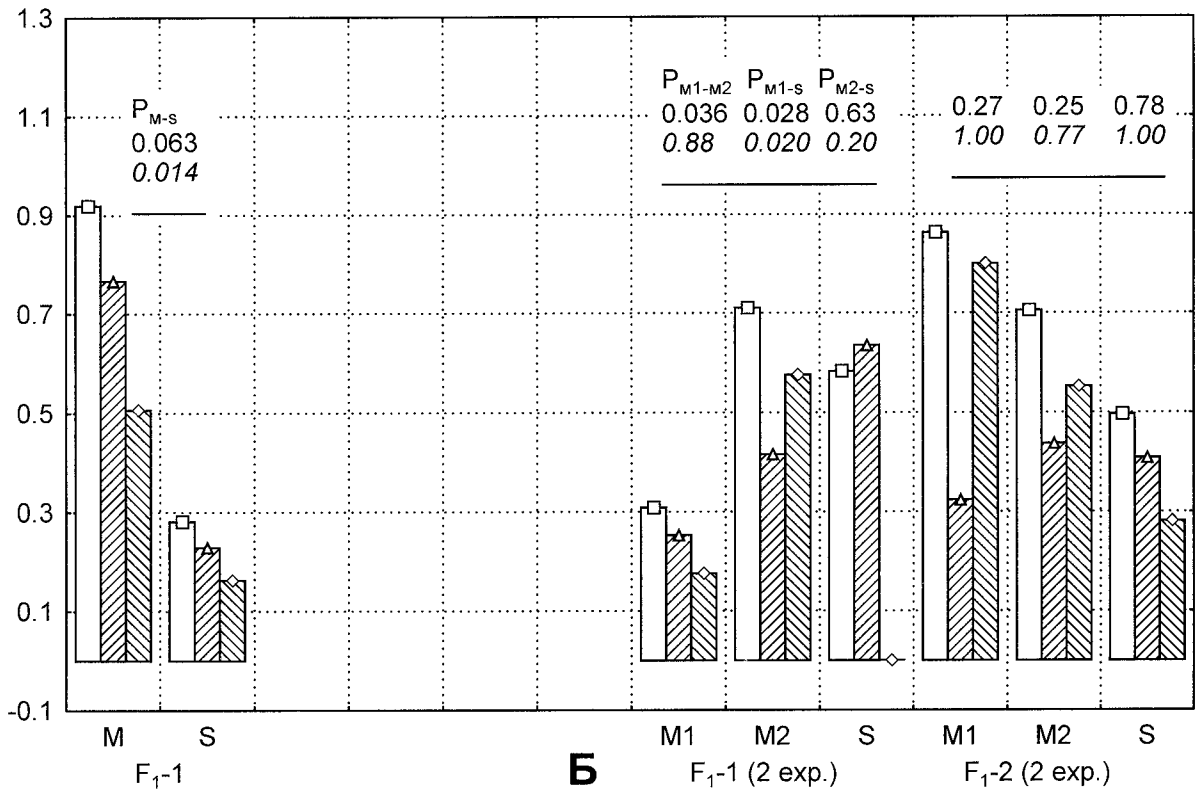
В случае межпомётных среднеквадратичных отклонений достоверности отличий между группами не представлены (на графике стоит прочерк).

Скорость формирования толерантности (d1/d2) в тесте отдергивания хвоста -
- среднеквадратичное отклонение: общее, *внутрипометное*, межпометное ♂ F_1



А

Скорость формирования толерантности (d1/d2) в тесте отдергивания хвоста -
- среднеквадратичное отклонение: общее, *внутрипометное*, межпометное ♀ F_1



Б

Рис. 91

Рис.91. Среднеквадратичные отклонения скорости формирования толерантности (d1/d2) к анальгетическому действию морфина в тесте отдергивания хвоста у потомков-самцов (А) и потомков-самок (Б) поколения F_1 в экспериментах №1 и №2.

В виде белых столбиков представлено общее среднеквадратичное отклонение, вычисленное по всем животным в каждой соответствующей группе без учета принадлежности того или иного животного к тому или иному помёту. Достоверность отличий этих общих среднеквадратичных отклонений проверялась тестом Brown & Forsythe (1974) (представлена в 1-й строчке обычным шрифтом).

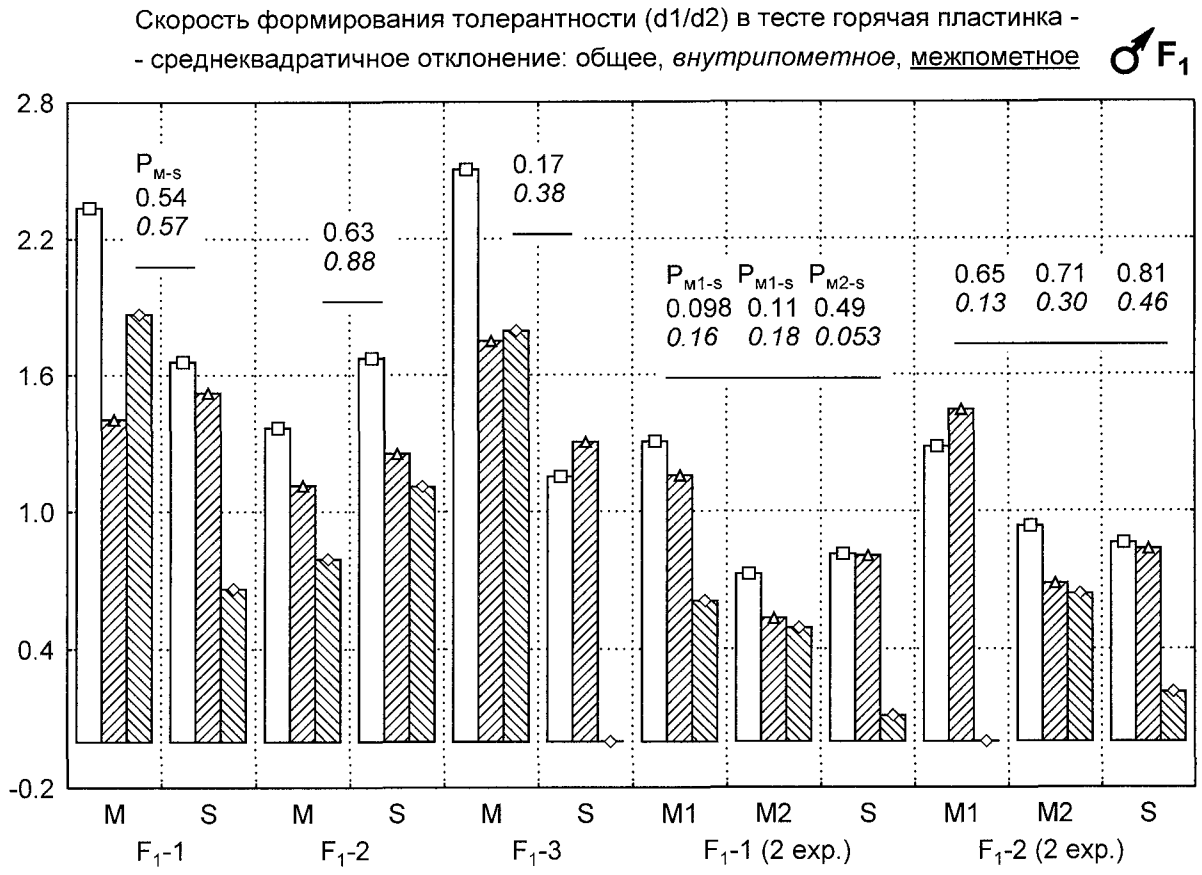
Вторые столбики показывают внутрипомётные среднеквадратичные отклонения. Достоверность отличий внутрипомётных среднеквадратичных отклонений определялась путем вычисления среднеквадратичных отклонений в каждом помёте с последующей оценкой значимости различий между группами с помощью критерия Вилкоксона-Манна-Уитни (представлена во 2-й строчке курсивом).

Третьи столбики показывают межпомётные среднеквадратичные отклонения. Значения межпомётных среднеквадратичных отклонений были вычислены по формуле:

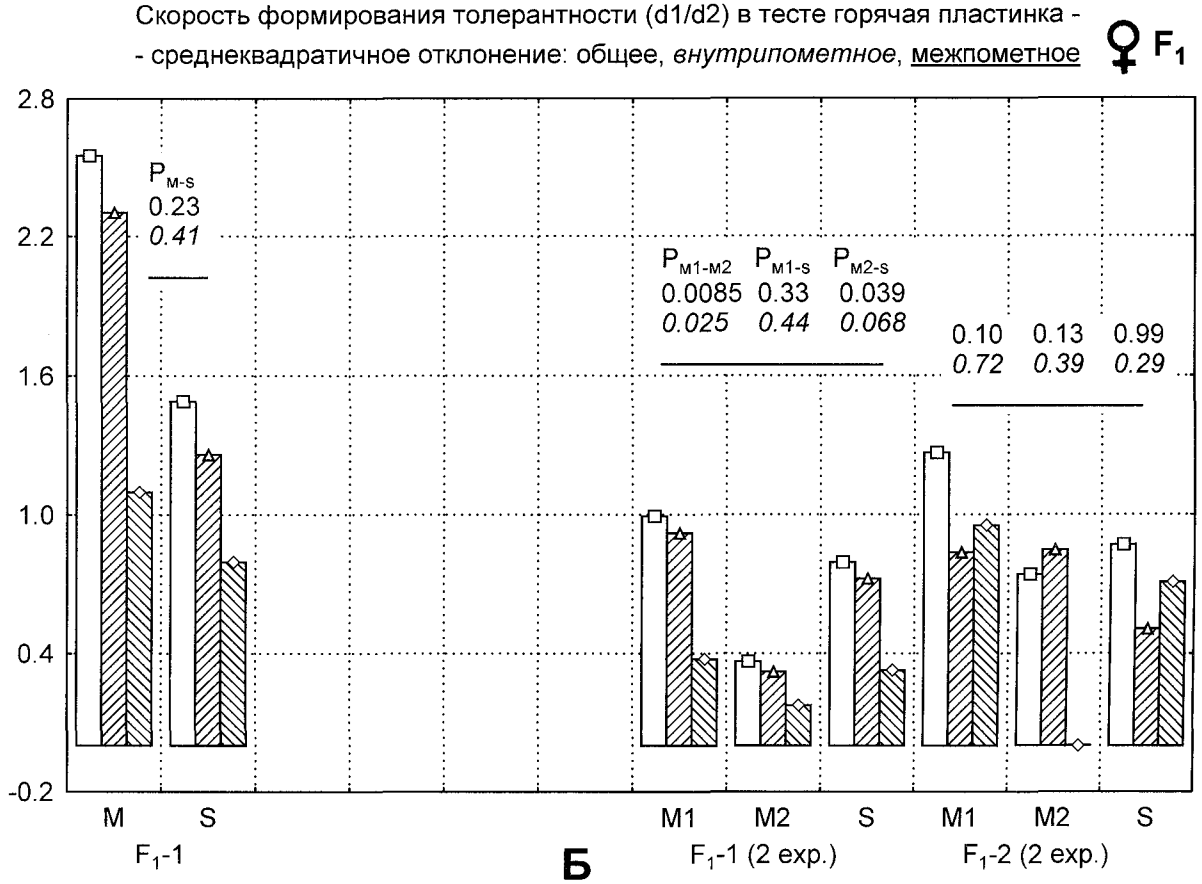
$$б_{меж} = \sqrt{б_{общ}^2 - б_{вн}^2}$$

Обозначения представлены в подписи к Рис.89.

В случае межпомётных среднеквадратичных отклонений достоверности отличий между группами не представлены (на графике стоит прочерк).


Скорость формирования толерантности (d1/d2) в тесте горячая пластинка -
- среднеквадратичное отклонение: общее, внутрипометное, межпометное
♂ F1
2.8
2.2
1.6
1.0
0.4
-0.2
PM-S
0.54
0.57
0.63
0.88
0.17
0.38
PM1-S PM1-S PM2-S
0.098 0.11 0.49
0.16 0.18 0.053
0.65 0.71 0.81
0.13 0.30 0.46
M S M S M S M1 M2 S M1 M2 S
F1-1 F1-2 F1-3 F1-1 (2 exp.) F1-2 (2 exp.)

А


Скорость формирования толерантности (d1/d2) в тесте горячая пластинка -
- среднеквадратичное отклонение: общее, внутрипометное, межпометное
♀ F1
2.8
2.2
1.6
1.0
0.4
-0.2
PM-S
0.23
0.41
PM1-M2 PM1-S PM2-S
0.0085 0.33 0.039
0.025 0.44 0.068
0.10 0.13 0.99
0.72 0.39 0.29
M S M1 M2 S M1 M2 S
F1-1 F1-1 (2 exp.) F1-2 (2 exp.)

Б

Рис. 92

Рис.92. Среднеквадратичные отклонения скорости формирования толерантности (d1/d2) к анальгетическому действию морфина в тесте горячая пластинка у потомков-самцов (А) и потомков-самок (Б) поколений F_1 в экспериментах №1 и №2.

В виде белых столбиков представлено общее среднеквадратичное отклонение, вычисленное по всем животным в каждой соответствующей группе без учета принадлежности того или иного животного к тому или иному помёту. Достоверность отличий этих общих среднеквадратичных отклонений проверялась тестом Brown & Forsythe (1974) (представлена в 1-й строчке обычным шрифтом).

Вторые столбики показывают внутрипомётные среднеквадратичные отклонения. Достоверность отличий внутрипомётных среднеквадратичных отклонений определялась путем вычисления среднеквадратичных отклонений в каждом помёте с последующей оценкой значимости различий между группами с помощью критерия Вилкоксона-Манна-Уитни (представлена во 2-й строчке курсивом).

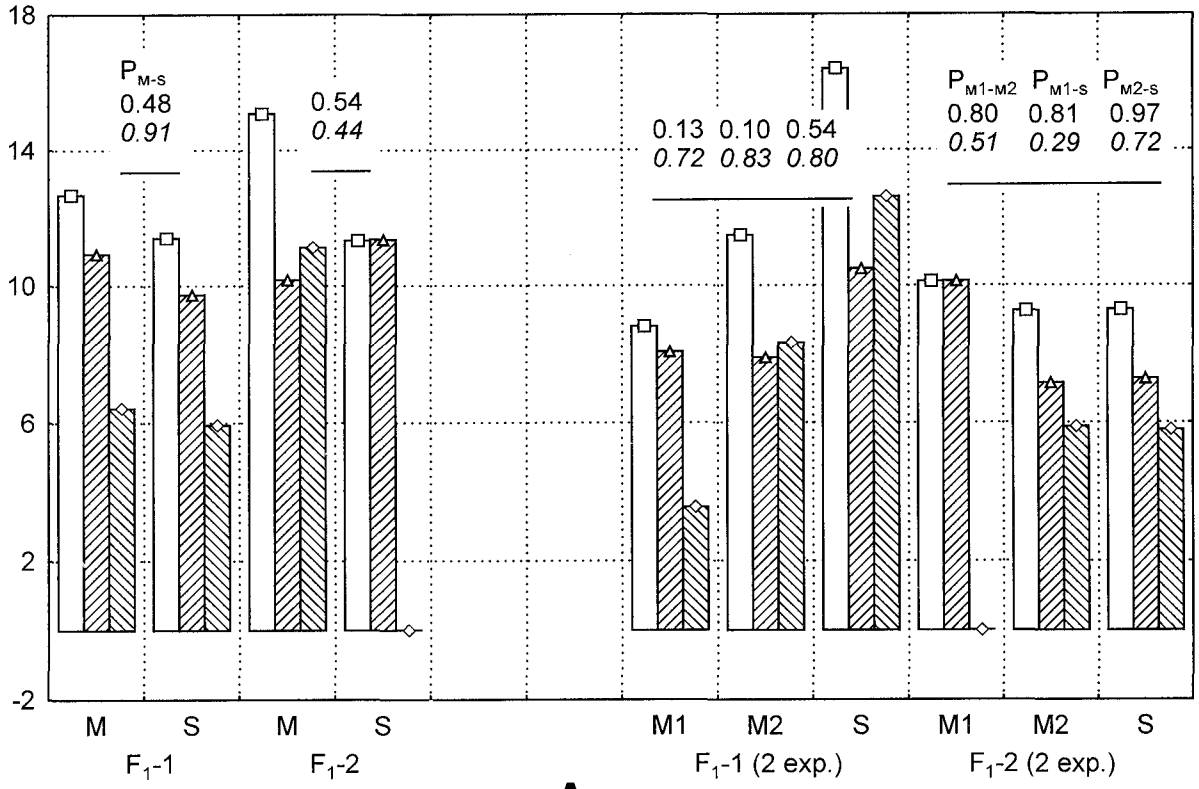
Третьи столбики показывают межпомётные среднеквадратичные отклонения. Значения межпомётных среднеквадратичных отклонений были вычислены по формуле:

$$б_{меж} = \sqrt{б_{общ}^{2} - б_{вн}^{2}}$$

Обозначения представлены в подписи к Рис.89.

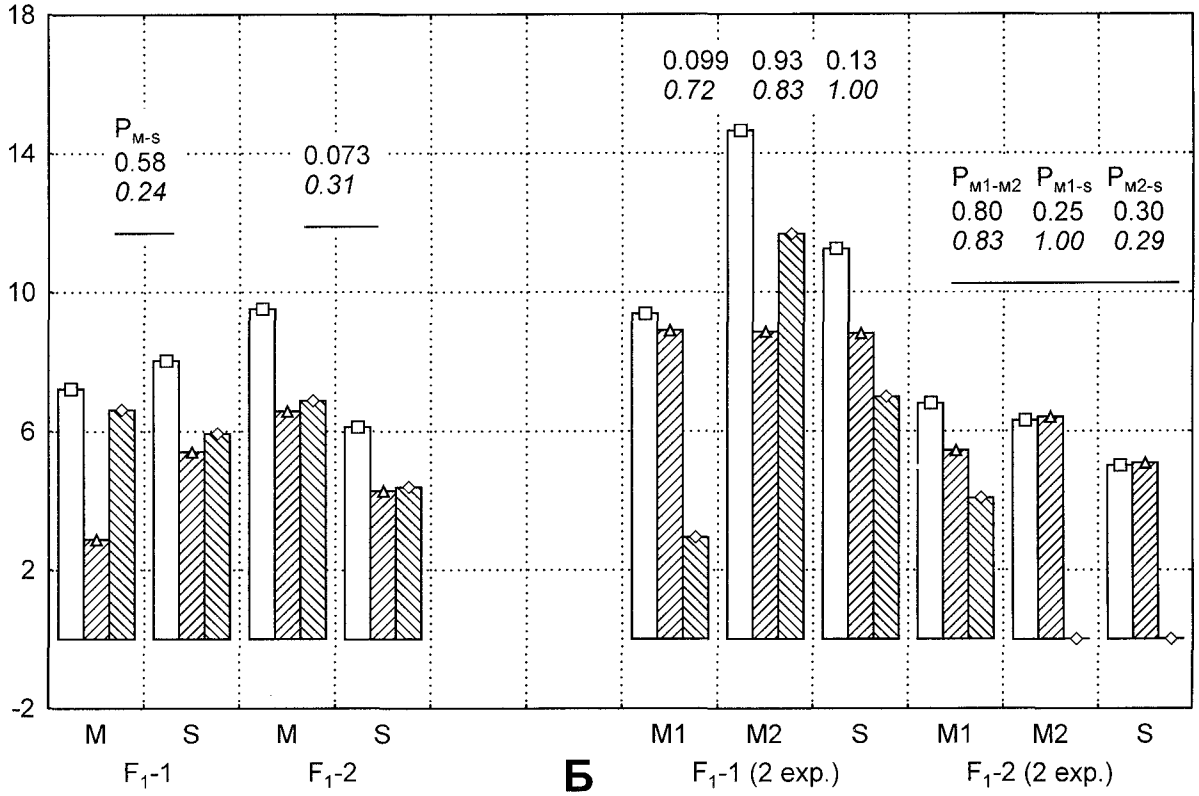
В случае межпомётных среднеквадратичных отклонений достоверности отличий между группами не представлены (на графике стоит прочерк).

Потеря веса в период морфинизации (5.5 суток с повышением дозы 10-60 мг/кг) -
- среднеквадратичное отклонение: общее, *внутрипометное*, межпометное ♂ F_1



А

Потеря веса в течение 24 часов после введения налоксона (2 мг/кг, i.p.) -
- среднеквадратичное отклонение: общее, *внутрипометное*, межпометное ♂ F_1



Б

Рис. 93

Рис.93. Среднеквадратичные отклонения потери веса в период 5.5-дневной морфинизации (А) и в течение 24 после отмены введения морфина (Б), индуцированной инъекцией налоксона (2 мг/кг, i.p.) у потомков-самцов поколений F_1 в экспериментах №1 и №2. Морфинизацию проводили с повышением дозы по протоколу (утро-вечер, мг/кг): 10-10, 20-20, 30-30, 40-40, 50-50, 60-*; налоксон в дозе 2 мг/кг вводили через 6 часов после последней инъекции морфина (единственной инъекции в дозе 60 мг/кг).

В виде белых столбиков представлено общее среднеквадратичное отклонение, вычисленное по всем животным в каждой соответствующей группе без учета принадлежности того или иного животного к тому или иному помёту. Достоверность отличий этих общих среднеквадратичных отклонений проверялась тестом Brown & Forsythe (1974) (представлена в 1-й строчке обычным шрифтом).

Вторые столбики показывают внутрипомётные среднеквадратичные отклонения. Достоверность отличий внутрипомётных среднеквадратичных отклонений определялась путем вычисления среднеквадратичных отклонений в каждом помёте с последующей оценкой значимости различий между группами с помощью критерия Вилкоксона-Манна-Уитни (представлена во 2-й строчке курсивом).

Третьи столбики показывают межпомётные среднеквадратичные отклонения. Значения межпомётных среднеквадратичных отклонений были вычислены по формуле:

$$б_{меж} = \sqrt{б_{общ}^2 - б_{вн}^2}$$

Обозначения представлены в подписи к Рис.89.

В случае межпомётных среднеквадратичных отклонений достоверности отличий между группами не представлены (на графике стоит прочерк).