

РЕШЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЦЕНТРАЛЬНЫХ ГЕНЕРАТОРОВ ПАТТЕРНОВ И НОВАЯ КОНЦЕПЦИЯ ФУНКЦИЙ МОЗГА

Поступил 26.06.12

Описана новая концепция функций мозга. Согласно данной концепции, мозг является иерархией нейронных систем оптимального управления, где каждый уровень включает в себя динамическую модель своего объекта управления. Последним может являться нижний мозговой уровень управления или исполнительный орган. Новая концепция основывается на решении проблемы центральных генераторов паттернов и нейросетевом принципе вычисления. Современные данные о мозжечке, петлях кора – базальные ганглии – таламус – кора (структурно-функциональной основе высших отделов головного мозга), болезни Паркинсона и методах ее лечения (включая глубинную электростимуляцию мозга) анализируются с точки зрения новой концепции функций мозга. Эти примеры демонстрируют универсальную применимость указанной концепции для исследования физиологических, патофизиологических и клинических феноменов в нейронных сетях.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: новая концепция функций мозга, оптимальное управление, центральный генератор паттернов, нейросетевой принцип вычислений, мозжечок, базальные ганглии, паркинсонизм, глубинная электростимуляция мозга.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение

Недостатки классической концепции функций мозга

Новая концепция функций мозга

Решение проблемы функциональной организации центральных генераторов паттернов

Нейронная система оптимального управления (НСОУ)

Нейросетевой принцип вычисления

Взаимодействие различных НСОУ

Примеры приложения новой концепции

Физиология нейронных сетей

Мозжечок

Петли кора – базальные ганглии – таламус – кора

Патофизиология нейронных сетей

Болезнь Паркинсона

Клинические феномены

Леводофа-терапия при паркинсонизме

Частичное разрушение ядер базальных ганглиев и таламуса при болезнях системы управления движениями

Глубинная электростимуляция мозга: механизмы, перспективы и ограничения

Заключение

ВВЕДЕНИЕ

Согласно классической концепции функций мозга, описываемой во всех учебниках нейробиологии, для понимания того, как мозг управляет поведением, необходимо знать структуру и свойства элементов той части исследуемой нейронной сети, кото-

рая активна при определенном виде поведения, а также характеристики активности элементов данной сети в условиях такого поведения.

Синтез сведений двух указанных типов, их суперпозиция приносят желаемое адекватное понимание принципов работы системы. В этом, собственно, заключается классическая интерпретация соотношения структуры и функции в нейробиологии. Подобный алгоритм познания мозга заимствован из техники, где он оказался весьма эффектив-

¹Госпиталь и медицинский центр им. святого Джозефа, Финикс, Аризона (США).

Эл. почта: kbaev@DignityHealth.org; kbaev@neurallaws.com (К. В. Баев).

ным при анализе относительно простых систем. Этому нас учат в школах и институтах, и так бы мы производили инженерное исследование термостата, холодильника или частотного генератора, если бы перед нами была поставлена задача обратной разработки данных устройств.

Когда мы знакомимся с описанием механизмов простейших поведенческих реакций – таких, как сгибательный и разгибательный рефлекс, защитные реакции отдергивания и избегания или несложная ритмическая активность, возникает ощущение успешного понимания, и мысли о неадекватности такого алгоритма познания мозга не появляются. При знакомстве же с результатами применения этого алгоритма исследования для анализа работы более сложно организованных частей мозга, например высших отделов головного мозга млекопитающих, ощущение “понятности” куда-то исчезает, и сразу же приходится признать, что мы не знаем, как работает мозг. По-прежнему, однако, мысли о неадекватности классической концепции функций мозга обычно не возникают. По широко распространенному мнению, классическая концепция правильна; исследуемая же система попросту очень велика и сложна, и мы пока не располагаем необходимыми методами анализа. Появятся новые, более совершенные методы исследования мозга – и вот тогда-то мы и раскроем тайны мозга. Эта логика лежит в основе методической ориентации нейронаук, когда методы определяют постановку экспериментальных задач.

Когда те или иные научные представления, уже ставшие классической составной частью учебников и повторявшиеся в течение многих поколений, оказываются неправильными, период принятия новых взглядов может занять несколько поколений. Истории естественных наук хорошо известны такие примеры, и нейронауки, в частности нейробиология, не являются исключением из этого правила. Однако следует учесть, что немногим более двух десятилетий тому назад в нейронауках и ряде смежных дисциплин были сделаны открытия, требующие радикальных изменений концептуальных представлений о мозге и подходов к его изучению. Новая концепция функций мозга настолько непривычна для ученых и специалистов с «классическим» биологическим или медицинским образованием, что ее полное освоение в целях последующего активного применения в области системной нейробиологии потребует изучения новых областей знаний. Анализу недостатков классической концепции мозга, причин, почему она неадекватна, и описанию основ новой

концепции мозга посвящен настоящий обзор.

В основу этого анализа положена проблема организации центральных нейронных систем, генерирующих сложные виды активности (центральных генераторов паттернов – ЦГП). Излагается стратегия изучения ЦГП в рамках «классической» концепции, и показано, почему проблема организации ЦГП не могла быть решена в рамках классических представлений о мозге. Затем описывается решение проблемы организации ЦГП, полученное в результате анализа взаимодействия ЦГП с афферентным притоком. Для построения новой концепции мозга впервые вводятся такие понятия, как нейронная система оптимального управления (НСОУ) и нейросетевой принцип вычисления. Приводятся примеры, которые демонстрируют применимость новой концепции для объяснения физиологии, патофизиологии и клиники ряда феноменов, определяемых активностью высших отделов мозга. В заключении обсуждаются следствия, вытекающие из новой концепции мозга.

Обзор написан в ответ на полученные мною многочисленные просьбы опубликовать новую концепцию функций мозга на русском языке. Ввиду ограниченности объема в данной публикации излагаются только основные положения новой концепции. Тема, затрагиваемая в настоящей работе, настолько обширна, что цитирование многих тысяч литературных источников не представляется целесообразным. Ссылки даны только на основные источники, необходимые для понимания излагаемого материала. Дополнительную информацию можно найти в цитируемой литературе или на сетевой странице *neurallaws.com*. Обзор предназначен для специалистов самого разного профиля, чья работа имеет отношение к мозгу, – нейробиологов, нейрохирургов, невропатологов, психиатров, психологов; предполагается, что излагаемый материал поможет им лучше понять место их научной деятельности в общей картине процесса познания мозга. Для понимания основных положений новой концепции мозга должно быть достаточно знакомства с университетским курсом нейробиологии.

НЕДОСТАТКИ КЛАССИЧЕСКОЙ КОНЦЕПЦИИ ФУНКЦИЙ МОЗГА

Термином ЦГП принято определять системы мозга, способные продуцировать сложные повторяющиеся эфферентные команды даже в отсутствие пе-

риферической обратной связи. Именно последнее свойство послужило основой для самого термина. Локомоция, чесание, дыхание и глотание являются типичными примерами видов поведения, управляемых центральными генераторами.

Проблема ЦГП была сформулирована в 60–70-е годы XX столетия. Она привлекала своей идеологической четкостью и простотой формулировки. Как устроен генератор? Общее убеждение исследователей заключалось в том, что решение проблемы генераторов будет огромным успехом в нейробиологии и принесет долгожданное понимание того, как мозг управляет поведением. В основе этой надежды лежали два важных фактора. Были разработаны множество эффективных экспериментальных моделей для изучения генераторов у разных видов животных. Эти модели базировались на том факте, что активация генераторов, как правило, осуществляется достаточно простой командой. Например, даже у позвоночных активность генераторов при определенных условиях можно инициировать у децеребрированных, спинальных и обездвиженных животных или даже в препарате изолированного мозга. В качестве соответствующего воздействия может быть использована тоническая стимуляция определенных областей нервной системы, а в случае изолированных препаратов – добавление медиаторов в окружающую изолированный препарат среду. При этом чем выше частота стимуляции или концентрация медиатора, тем интенсивнее и чаще генерируемый ритм. Данные модели существенно облегчали задачу экспериментаторов, делая объект изучения хорошо и легко наблюдаемым. Вторым фактором были успехи, достигнутые к тому времени в развитии микроэлектродной техники, что вселяло надежды на быстрое решение проблемы путем применения хорошо известной стратегии изучения мозга. Эта стратегия строилась на классической концепции функций мозга, основы которой были заложены еще Декартом и позднее развиты Шеррингтоном [1].

Интенсивные исследования центральных генераторов велись на самых разных видах животных. Однако генераторы у беспозвоночных, у которых они могут состоять лишь из нескольких нейронов (например, генератор, управляющий плавательными движениями у морского моллюска тритонии, включает в себя всего 12 клеток, по шесть на каждой стороне), являлись наиболее привлекательным объектом для применения классической стратегии. Несмотря на простоту устройства подобных гене-

раторов, уже на их примере стали хорошо видны недостатки классического подхода.

Геттинг [2] – исследователь, впервые успешно применивший классическую стратегию при исследовании генератора плавания у упомянутого головожаберного моллюска (*Tritonia diomedea*), дав полное описание сети генератора, выделил в стратегии, которую он назвал механистической, восемь шагов.

1. Описание поведения.
2. Исследование феноменологии двигательного паттерна и эфферентных команд генератора.
3. Идентификация мотонейронов и интернейронов. Геттинг не рассматривал мотонейроны как нейроны, входящие в состав генератора.
4. Идентификация нейронов, генерирующих паттерн. Изменения активности нейрона генератора должны сопровождаться изменениями ритмического паттерна активности на всех уровнях – интернейронном, мотонейронном и поведенческом.
5. Картирование синаптических связей между нейронами генератора.
6. Исследование собственных свойств клеток, входящих в его состав.
7. Манипулирование сетевыми, синаптическими и клеточными свойствами в целях идентификации роли индивидуальных клеток, синапсов и клеточных свойств в генерации двигательного паттерна.
8. Реконструкция генератора паттерна, двигательного выхода генератора и соответствующего вида поведения. На этом заключительном этапе описание может быть качественным и словесным или же представлять собой результат количественного компьютерного моделирования.

Геттинг успешно прошел все восемь шагов, включая компьютерную симуляцию, которая прекрасно совпадала с экспериментальными данными. В свое время эти работы были восприняты как большой успех, и многие другие ученые подключились к исследованию ЦГП. Однако при изучении более сложных генераторов у позвоночных пройти все восемь шагов никому не удалось. Тысячи публикаций посвящены генераторам. Для целей данного обзора резюмировать все эти исследования можно следующим образом. **Единого схематического решения построения генераторов не существует.** Соответствующие нейронные цепи и сети у разных видов животных оказались различными. Было установлено, что даже у беспозвоночных не существует единственных общих принципов и механизмов генерации ритма. В работе генераторов

участвуют сетевые, синаптические и клеточные механизмы. Генераторы, приспособленные к длительной активности, включают в себя нейроны с пейсмейкерными свойствами. Генераторы, работающие редко и недолго, обычно построены на основе чисто сетевых механизмов, основанных на балансе процессов возбуждения и торможения. Выяснилось также, что чем сложнее эффекторный орган (например, конечность), тем сложнее генерируемый паттерн и тем сложнее устроен управляющий генератор.

Работа генераторов подвержена корректирующим нисходящим и периферическим влияниям. С их помощью движения приспособляются к окружающим условиям. Реакции генераторов на периферические и нисходящие сигналы зависят от уровня активности и фазы работы генераторов. Таким образом, если мы хотим понять, как генераторы управляют поведением у животных разных видов, к изучению генераторов у этих видов животных нужно добавить исследование зависимости соответствующих рефлексов и нисходящих влияний от уровня активности и фазы работы генераторов.

Следовательно, сущность классической концепции заключается в выборе нейронных цепей и сетей, специфических для конкретной функции, из функций и структуры более крупной сети. Это означает, что для понимания работы мозга необходимо найти и подвергнуть изучению специфическую нейронную сеть для каждой формы поведения у каждого вида животных, которых мы хотим изучить. Как это делать – неясно даже для низших уровней. Нейронные цепи различных генераторов, например спинальные генераторы локомоции и чесания у кошки, существенно накладываются друг на друга. Накладываются (перекрываются) и многие рефлекторные дуги. Это означает, что один генератор может быть расположен внутри другого генератора. Более того, каждый спинальный отдельный генератор включает в себя нейроны ряда рефлекторных дуг. И, наконец, – как выделять специфические нейронные сети из головного мозга при анализе его функций? Никто еще в этом не преуспел, да и не сможет преуспеть. Далее станет ясно почему. Кроме того, как мы знаем, существует исключительное многообразие видов животных и форм их поведения, особенно у высших позвоночных. А если взять человека, то количество форм его поведения настолько велико, что упомянутый выше путь познания функций мозга просто не представляется реальным. Однако именно по та-

кому пути шла и еще продолжает идти системная нейробиология.

К вышеизложенному следует добавить вопросы, на которые классическая концепция не ответила, причем часть из них даже не задавались.

1. Почему биологические нейронные сети построены такими, какими они являются?

2. Правильно ли выбирать специфическую нейронную сеть из более крупной сети для объяснения того или иного вида поведения?

3. Корректно ли использовать диаграммы, на которых функционально сходные группы нейронов представлены как один элемент, для объяснения функций и компьютерного моделирования?

4. Почему один и тот же нейрон может являться частью других специфических сетей?

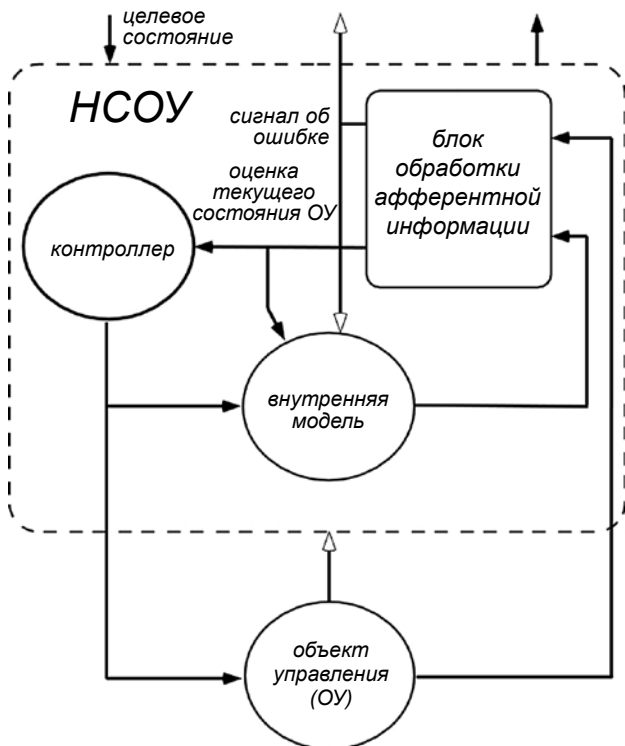
5. Какова роль конвергенции и дивергенции в нейронных сетях и какова роль параллельных цепей?

6. Какова роль дендритных деревьев нейронов?

НОВАЯ КОНЦЕПЦИЯ ФУНКЦИЙ МОЗГА

Решение проблемы функциональной организации центральных генераторов паттернов. В свое время автор отдал дань классическому подходу и опубликовал в 1970–1980-х годах немало статей по проблеме ЦГП, прежде чем стало ясно, как следует решать эту проблему. Решение было получено в экспериментах на кошках при изучении взаимодействия генераторов чесания и локомоции с афферентным притоком. Эксперименты проводились с регистрацией реальных и фиктивных движений [3, 4]. При фиктивных движениях (на обездвиженном препарате) исследовались статистические зависимости перестроек активности генераторов в ответ на стимуляцию различных периферических нервов; при реальных движениях изучалось фазовое распределение афферентных сигналов в двигательном цикле. В основу данных экспериментов был положен ранее обнаруженный факт модуляции активностью таких генераторов процесса деполяризации первичных афферентов [5–8]. Благодаря этому механизму спинальные генераторы эффективно осуществляют активный отбор афферентной информации таким образом, что в пределах некоторых фаз активности генераторы могут быть малочувствительны или совсем нечувствительны к внешним сигналам.

Оказалось, что спинальные генераторы локомоции и чесания содержат в себе динамическую мо-



Р и с. 1. Основные функциональные блоки нейронной системы оптимального управления (НСОУ).

Черными и белыми стрелками указаны информационные и иницирующие сигналы соответственно. Подробные объяснения в тексте.

Р и с. 1. Основні функціональні блоки нейронної системи оптимального керування.

дель объекта управления (в англоязычной научной литературе чаще используется термин “forward model”). Модельный и афферентный притоки паритетны: иными словами, модельный приток можно рассматривать как компонент афферентного притока, и вышеупомянутая модуляция генераторами процесса пресинаптического торможения является не чем иным, как отражением активности внутренней модели. Внутренняя модель предсказывает, что будет получено с периферии в отсутствие пертурбации в ответ на команду, посланную к исполнительному органу. Таким образом, в основе генерации ритма деафферентированным генератором лежит реверберация активности через внутреннюю модель (рис. 1), а не реверберация между полунцентрами генератора, взаимно тормозящими друг друга, как это было принято считать со времен Брауна [9]. Модификации идеи о полунцентрах и классический подход к решению проблемы генераторов, од-

нако, до сих пор можно встретить в научной литературе [10–13].

Сразу же напрашиваются несколько выводов.

Генераторы у всех видов животных построены по одному принципу – все они содержат в себе динамическую модель объекта управления. В то же время схематическое решение у таких генераторов может быть разным в результате оптимизации (см. ниже *Нейросетевой принцип вычисления*).

Если низшие отделы центральной нервной системы содержат в себе модель объекта управления, то более высоко расположенные центры управления тем более должны содержать в себе предсказывающие механизмы. Центральная нервная система является иерархической системой управления, в которой верхний уровень рассматривает нижний как объект управления; следовательно, верхний уровень содержит в себе модель последнего.

С точки зрения теории управления наличие модели объекта управления в управляющей системе означает, что она оптимальна. Следовательно, все уровни управления в ЦНС оптимальны, и мы можем ввести понятие нейронной системы оптимального управления (НСОУ) для последующего анализа.

Нейронная система оптимального управления. НСОУ любого уровня включает в себя два основных функциональных блока – контроллер и внутреннюю модель динамики объекта управления (ОУ). Контроллер, используя информацию о текущем состоянии ОУ, вычисляет и генерирует управляющий сигнал, который перемещает ОУ из начальной точки в целевую по оптимальной (или квазиоптимальной) траектории. Внутренняя модель предсказывает наиболее вероятное состояние ОУ после получения последним управляющего сигнала. НСОУ использует внутреннюю модель для ряда целей. Одна из них – определение текущего состояния ОУ. Для этой цели используются специальные механизмы интеграции модельного и афферентного притоков (блок обработки афферентной информации на рис. 1). Данные механизмы позволяют НСОУ уделять больше внимания входам, активность которых выше (интенсивнее) и рассматривать их как более «достоверные». Малоактивные или «молчаливые» входы рассматриваются НСОУ как малодейственные или недостоверные. В спинном мозгу вышеупомянутая модуляция процесса пресинаптического торможения является важным механизмом в этом распределении «внимания». В других отделах мозга такая функция может выполняться сложными синапсами (на-

пример, гломерулами). Подобный механизм распределения «внимания» придает афферентной системе голографические свойства, давая ей возможность функционировать после частичного повреждения (элиминации) афферентных входов. Другая цель использования внутренней модели – сравнение модельного и реального притоков для вычисления сигнала рассогласования (ошибки), который необходим для настройки модели (см. ниже).

Основными причинами наличия внутренней модели в различных НСОУ являются неполные наблюдаемость и управляемость их ОУ. Сенсорные системы, например зрительная, передают в мозг только часть информации об окружающей среде. Окружающая среда имеет свою динамику и может взаимодействовать с ОУ непредсказуемым образом (иными словами, в ряде случаев могут возникать пертурбации). Управление ОУ всегда осуществляется с некоторой ошибкой (см. Нейросетевой принцип вычисления), что, в свою очередь тоже может быть причиной пертурбаций. Наконец, неполная управляемость также означает, что ОУ, как правило, не может быть переведен в нужное состояние за один шаг управления. Множественные шаги управления требуют промежуточных вычислений с участием модели.

НСОУ получает афферентные сигналы двух типов – иницирующие сигналы и информационный контекст. Иницирующие сигналы отличаются от информационных только тем, что НСОУ в ходе управления пытается их минимизировать. Информационный же контекст используется НСОУ для вычисления такого паттерна управления, который минимизирует интегральную меру иницирующих сигналов. Иницирующие сигналы можно рассматривать как «энергетические». Они запускают хранящиеся в НСОУ автоматизмы. Рефлексы и генераторное управление являются типичными примерами автоматизмов. Например, рефлекс отдергивания конечности и реакция избегания с последующей локомоцией минимизируют влияние вредоносного воздействия на организм. Другим примером иницирующего сигнала является сигнал рассогласования (или ошибки) между модельным и реальным притоками. Этот сигнал тоже должен быть минимизирован в ходе управления – настройки модели на ОУ. Он иницирует процесс обучения. Проще всего представить себе данный процесс как постоянное обучение наиболее точной имитации реального афферентного притока.

В теории управления при описании системы или

процесса принято пользоваться терминами «пространство состояний» и «пространство управления». Первый термин является обобщением термина «фазовое пространство». Размерность этих пространств определяется сложностью конкретной системы или процесса. В рамках указанных терминов задача управления заключается в перемещении ОУ в пространстве состояний из начальной точки в целевую точку по оптимальной или квазиоптимальной траектории. При этом состояние самой системы управления также можно рассматривать как точку в некотором пространстве состояний, а сам процесс вычисления – как движение из одной точки в другую.

НСОУ многофункциональна по своей природе. Тот или иной автоматизм запускается соответствующей достаточно простой иницирующей командой. НСОУ получает информацию о координатах целевой точки в пространстве состояний ОУ. Все остальное НСОУ осуществляет автономно – она определяет текущее состояние ОУ, т. е. начальную точку, и перемещает данный объект в целевую точку по оптимальной траектории. С учетом этого становится ясным, что принципиальной разницы в управлении ритмическими и фазными движениями нет. Скорость в целевой точке пространства состояний при ритмических движениях задается ненулевой, в то время как при фазных движениях она равна нулю. Иницирующие команды могут быть нисходящими, возникать на этом же иерархическом уровне, что и данная НСОУ, или поступать к НСОУ от ОУ. Например, действие болевого стимула может вызывать или сгибательный рефлекс, или локомоцию. Следовательно, ЦГП и рефлексы являются разными режимами работы НСОУ и в рамках новой концепции имеют только функциональные различия.

Любую пертурбацию нужно рассматривать следующим образом. После пертурбации НСОУ пытается осуществить оптимальное движение ОУ в целевую точку из нового начального состояния, достигнутого в результате пертурбации. Этот сценарий известен в математике как принцип Беллмана (см. [14]).

В основе многофункциональности НСОУ лежит постоянное обучение. Данный процесс имеет место в течение всего онтогенеза. Достаточно вспомнить пренатальную подвижность, начинающуюся у позвоночных в эмбриональный период, когда спинной мозг устанавливает первые синаптические контакты с мышцами конечностей [15–17]. Эмбри-

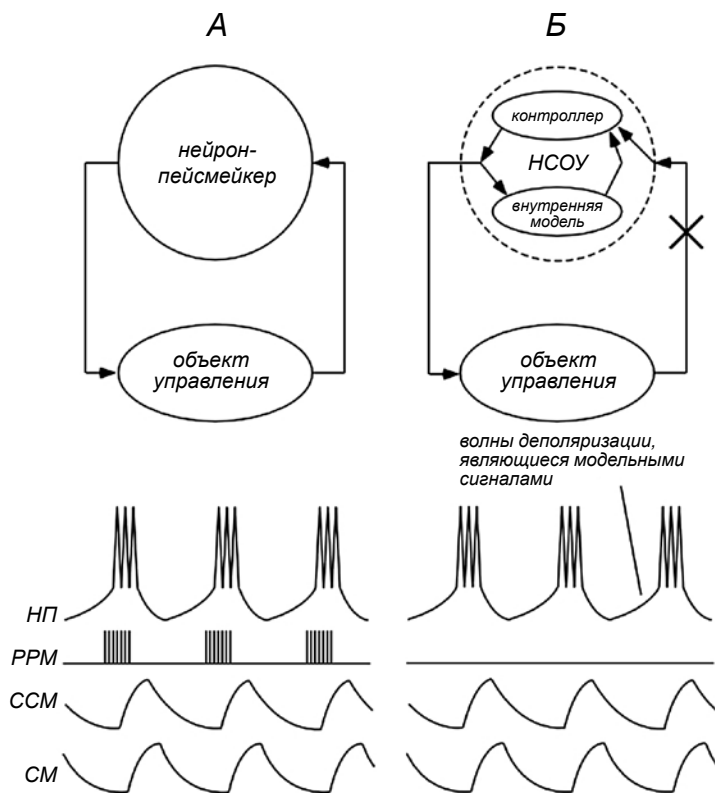
ональная подвижность является проявлением реализации метода проб и ошибок, который используется для настройки модели на ОУ. Подстраивается и контроллер, который обучается перемещать ОУ (в данном случае – конечность) из начальной точки в любую целевую точку его пространства состояний. Становится понятным, почему многие виды животных способны осуществлять сложные движения сразу после рождения. Обучение, продолжающееся после рождения до самой смерти и происходящее на всех уровнях, позволяет понять, как осваиваются такие сложные навыки, как игра на фортепьяно, игра в теннис, гимнастические упражнения и т. д. Иерархия НСОУ и базовый принцип обучения будут рассмотрены ниже.

Функциональные блоки НСОУ могут быть анатомически неразделимы. Например, в генераторе, построенном на одном пейсмейкерном нейроне, последний является субстратом и для контроллера, и для модели (рис. 2). При этом в данной реализации системы управления ключевую роль играют мембранные и внутриклеточные свойства нейрона. Подобный пример показывает путь применения идеи НСОУ для анализа относительно простых нейронных сетей, типа образований автономной нервной

системы. В более сложных системах, например в высших отделах мозга (см. ниже), эти блоки могут быть в значительной мере анатомически разделены. Понятно, однако, что наличие одного функционального блока не имеет смысла без наличия другого.

Термин «оптимизация» нуждается в пояснении. В обыденной жизни термин «оптимальный» обычно просто означает, что предмет или процесс лучше, чем другие предметы или процессы; данный термин лишен конструктивного значения. В технике же термин «оптимизация», как правило, имеет конструктивное значение. Добавление критерия оптимизации к системе уравнений позволяет найти решение, которое удовлетворяет этому критерию. Формы современных самолетов и автомобилей являются хорошо известными примерами оптимизации (минимизации) лобового сопротивления. Критерии оптимизации могут быть самыми различными – минимизация потребления энергии, минимизация расстояния, максимизация выходной мощности и т. д. Жизнь сама по себе является прекрасным примером оптимизации. Каждый вид животных оптимально приспособлен к своей экологической нише, начиная с формы тела и кончая устройством нервной системы. Биологическая оптимизация является оптимизацией в широком смысле – все, что может быть оптимизировано, проходит процесс оптимизации с использованием генетических, молекулярных, клеточных и системных механизмов. Нижеописанная схема обучения является примером оптимизации в нейронных сетях. Оптимизация в технике – это обычно оптимизация в узком смысле, когда оптимизируются лишь один или несколько параметров. Причиной этого является ограниченность технических возможностей.

Нейросетевой принцип вычисления. Нервная си-

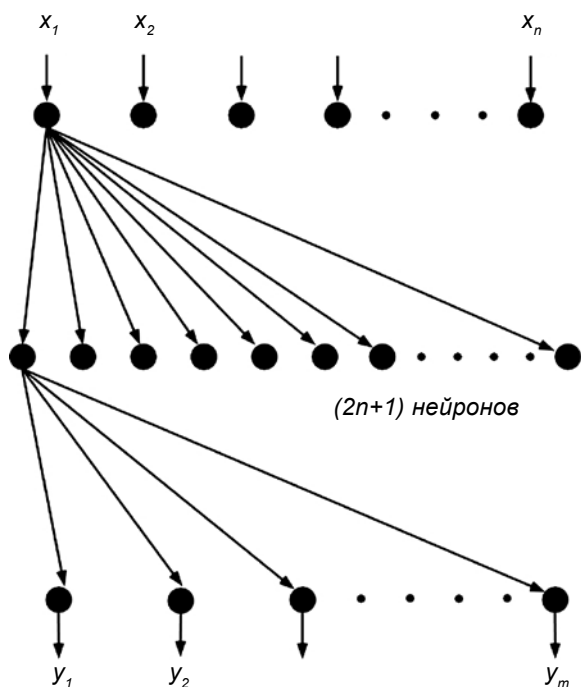


Р и с. 2. Пейсмейкерный нейрон, управляющий сокращением мышцы, как пример нейронной системы оптимального управления (НСОУ).

А – «классическая» схема, *Б* – схема в рамках представлений о НСОУ. *НП* – импульсная активность нейрона-пейсмейкера, *РРМ* – активность рецептора расслабления мышцы, *ССМ* – изменения силы сокращения мышцы, *СМ* – сокращение мышцы.

Р и с. 2. Пейсмейкерный нейрон, керующий скороченням м'яза, як приклад нейронної системи оптимального керування.

стема осуществляет преобразование информации, а любое преобразование информации с точки зрения математики является вычислением. Понимание того, как нервная система выполняет вычисления, пришло из нейрокомпьютинга. Рассмотрим такую конструкцию, как трехслойная однонаправленная нейронная сеть (рис. 3), предложенная Колмогоровым [18]. Первый, входной, слой состоит из n элементов, которые веерообразно передают сигналы второму, скрытому, слою ($2n + 1$ элементов). Нейроны этого слоя напрямую не связаны с внешним миром. Они передают сигналы выходному слою. Выходные элементы (m элементов) посылают выходной вектор во внешний мир. Нейроны скрытого и выходного слоев осуществляют линейное и нелинейное взвешенное суммирование входных сигналов соответственно. Колмогоров доказал теорему, согласно которой такая сеть способна аппроксимировать любые непрерывные функции многих переменных при определенной комбинации весов связей между элементами (теореме существования). Позднее в нейрокомпьютинге было разработано множество алгоритмов, показывавших, как построить такую сеть путем изменения весов связей



Р и с. 3. Архитектура нейронной сети Колмогорова. Подробные объяснения в тексте.

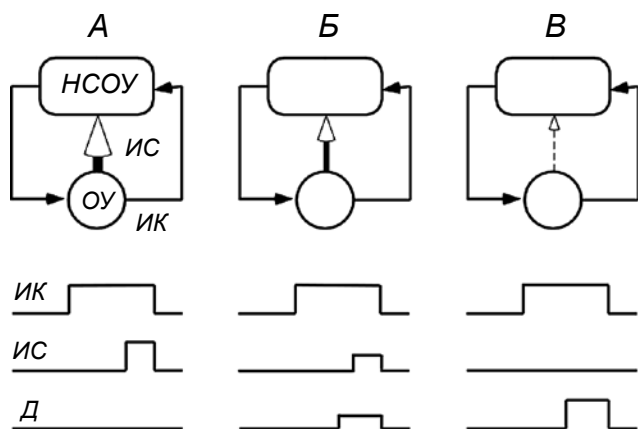
Р и с. 3. Архітектура нейронної мережі Колмогорова.

между нейронами во время процедуры обучения. Одним из них является алгоритм обратного распространения ошибки (backpropagation).

Значимость этих искусственных нейронных сетей для нейробиологии невозможно переоценить. Они являются хотя и упрощенной, но очень хорошей аналогией того, как реальные биологические сети осуществляют аппроксимацию функций многих переменных. При этом становится понятна роль конвергенции и дивергенции в биологических нейронных сетях. Существование почти полной конвергенции и дивергенции в функциональных модулях было экспериментально продемонстрировано для некоторых нейронных систем. Например, отдельный мотонейрон получает проекции от всех веретенных рецепторов мышцы, которую он иннервирует. В свою очередь, отдельное волокно группы Ia посылает терминалы ко всем мотонейронам, снабжающим данную мышцу [19, 20].

Реальные биологические нейронные сети по своей сложности существенно превосходят вышеупомянутые искусственные. Их архитектура существенно более сложна. Они могут содержать в себе большое количество слоев, включать в себя рекуррентные положительные или отрицательные обратные связи, а отдельные нейроны могут обладать самыми разными свойствами. Такие нейроны могут, например, быть пейсмейкерами, генерировать плато-потенциалы или следовую гиперполяризацию. Данные свойства существенно отличают реальные нервные клетки от искусственных нейронов с очень простыми передаточными функциями. Наконец, реальные нейроны могут иметь сложные дендритные деревья, зачастую существенно превосходящие по размерам соматическую клетку. Все эти отличия свидетельствуют о том, что реальные нейронные сети способны осуществлять очень сложные вычисления – лишь один нейрон с его дендритным деревом может быть эквивалентен огромной сети искусственных нейронов.

С учетом нейросетевого принципа вычисления легко концептуализировать процесс обучения в биологических нейронных сетях. Это – процесс подстройки параметров сети (прежде всего, весов связей между нейронами; другие параметры нейронов или окружающих элементов тоже могут быть составной частью упомянутого процесса). В результате указанного процесса данная сеть приобретает способность вычислять новую функцию, минимизирующую сигнал, который инициировал обучение. Временную последовательность



Р и с. 4. Простейшая схема обучения, обеспечивающего минимизацию инициирующего сигнала.

ОУ – объект управления, ИК – информационный контекст, ИС – инициирующий («вредоносный») сигнал, Д – движение, приводящее к удалению ОУ от раздражителя. А, Б, В – начало, середина и конец процесса обучения соответственно. В конце обучения нейронная система оптимального управления (НСОУ) генерирует управляющий сигнал, который вызывает движение, удаляющее ОУ от вредоносного воздействия, и инициирующий сигнал не генерируется.

Р и с. 4. Найпростіша схема навчання, що забезпечує мінімізацію ініціюючого сигналу.

событий при базовом, наиболее примитивном и эволюционно наиболее раннем, обучении можно представить следующим образом (рис. 4). Информационный контекст (условный сигнал) используется для вычисления функции, минимизирующей инициирующий сигнал (безусловный сигнал); иными словами, новая функция должна приводить к генерации управляющего сигнала, который должен появляться *раньше* инициирующего. Последний запускает флуктуации (уменьшение или увеличение) весов связей информационных синапсов, которые активировались в определенном временном окне, предшествующем инициирующему сигналу. Амплитуда флуктуаций снижается при уменьшении интенсивности инициирующего сигнала. Легко показать, что работа такой системы сходится к решению, минимизирующему инициирующий сигнал после некоторого, пусть даже очень большого, количества итераций [21]. Эта стратегия случайного поиска является единственно возможной в тех случаях, когда правильное решение заранее не известно. Понятно также, что, инвертируя инициирующий сигнал, можно сделать целью обучения мак-

симизацию последнего.

Описанная стратегия позволяет прийти к ряду выводов об эволюционных улучшениях подобного обучения. Данная схема свидетельствует о наличии направленного в прошлое временного окна, указывающего на те синапсы, которые необходимо «подстроить». Иными словами, длительность этого временного окна определяется молекулярными механизмами памяти. Для коротких интервалов данные механизмы могут быть достаточно простыми. Например, даже следовые процессы в нейронах могут длиться десятки миллисекунд. Более длительное запоминание, например на высших уровнях ЦНС, несомненно, основывается на существенно более сложных механизмах. Ясно также, что способность отдельного нейрона определять направления изменений отдельных синапсов, приводящие к минимизации инициирующих сигналов, может радикально увеличить скорость обучения. Другие типы обучения являются производными обучения этого наиболее примитивного типа.

Сетевой принцип вычисления придает системе несколько чрезвычайно важных свойств. Прежде всего – многофункциональность; множество функций могут локализоваться в одной сети. При этом с увеличением числа хранимых функций точность аппроксимации ухудшается лишь незначительно. Разные по архитектуре сети могут аппроксимировать одни и те же функции. Затем, голографичность – после частичного разрушения сеть способна продолжать функционировать, лишь в той или иной степени ухудшая точность аппроксимации. Далее, способность формировать множественные аттракторы – стабильные состояния в пространстве состояний. Аттракторы могут быть точечными, кольцевыми, циклическими, хаотическими (название обуславливается поведением системы в аттракторной точке). Они могут быть основой для памяти, организации генераторов паттернов и многих других функций.

Принимая во внимание нейросетевой принцип вычисления, становится понятным, почему схематические решения ЦГП животных у разных видов различаются. Все они представляют собой НСОУ, но различия ОУ и элементной базы, т. е. свойств нейронных элементов, привели в ходе эволюции к выборке разных оптимальных решений.

Взаимодействие различных НСОУ. Координированная активность нервной системы требует взаимодействия различных НСОУ. Это взаимодействие должно происходить как горизонтально

(взаимодействие НСОУ, находящихся на одном иерархическом уровне), так и вертикально (взаимодействие НСОУ, принадлежащих к разным иерархическим уровням). В первом случае каждая НСОУ должна получать от других НСОУ, с которыми она координирует свою активность, информацию об их состоянии. Для НСОУ – это афферентная информация, и система пытается ее предсказывать, как и любую другую афферентную информацию. И, как любой другой информационный контекст, данная информация может быть использована для минимизации инициирующих сигналов согласно описанной выше схеме. Следует отметить, что «верхние» НСОУ могут посылать к «нижним» сигналы обоих типов – информационные (например, у простейших животных информация от дистантных рецепторов может посылаться к нижним НСОУ) и сигналы, инициирующие обучение, т. е. сигналы об ошибке. Последнее существенно расширяет поведенческий репертуар «нижних» НСОУ.

Чтобы понять, как происходит иерархическое взаимодействие НСОУ, вспомним, как активируются генераторы. Они запускаются весьма простыми тоническими командами. Это означает, что запускающая система находится в некой точке своего пространства состояний, в то время как генератор («нижняя» НСОУ) движется по определенной замкнутой траектории в своем пространстве состояний, т. е. генерирует команды, управляющие циклическими движениями. Чтобы «нижняя» НСОУ начала движение по другой траектории, «верхняя» НСОУ должна перейти, «прыгнуть» в другую точку своего пространства состояний. Нижние НСОУ для верхних являются объектами управления. В описываемом случае «верхняя» НСОУ получает от своего ОУ («нижней» НСОУ, т. е. генератора) достаточно просто организованные тонические афферентные сигналы (если активность генератора стабильна). Эти сигналы содержат в себе информацию о частоте и интенсивности движений, осуществляемых нижним уровнем. Следовательно, внутренняя модель инициирующей НСОУ является более простой, чем динамическая модель конечности, которую имеет генератор («нижняя» НСОУ). Инициирующей НСОУ нет необходимости «знать» все детали того, как управляет конечностью «нижняя» НСОУ. Это существенно упрощает конструкцию такой «верхней» инициирующей НСОУ. Данный пример демонстрирует основное преимущество иерархии – абстрагирование пространства состояний при движении от нижних НСОУ к верхним.

При управлении движениями более высоко расположенные НСОУ могут работать с такими параметрами, как скорость локомоции, направление движения, местоположение в окружающем пространстве и др. Нейроны, реагирующие на направление движения и место в пространстве, обнаружены на верхних уровнях мозга [21–26].

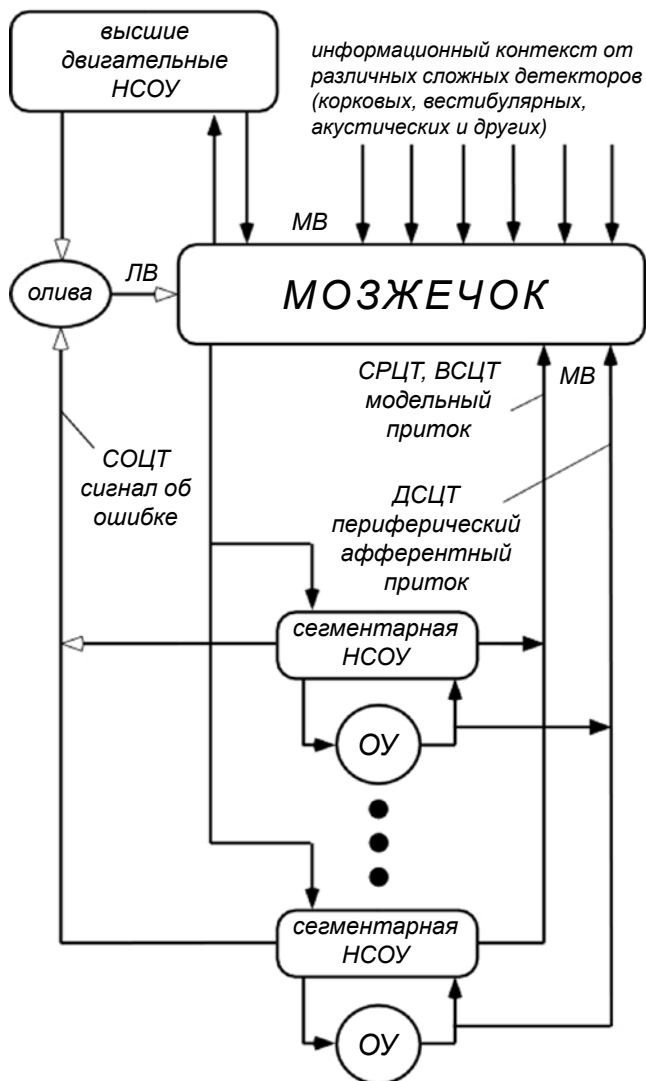
Иерархия важна и для функционирования сенсорных систем. В сенсорных системах верхние НСОУ настраивают нижние в отношении определенных признаков. Таким образом формируются первичные, вторичные и т. п. сенсорные детекторы. Сигналы рассогласования, возникшие на нижнем уровне, передаются вверх до тех пор, пока они не достигнут компетентного уровня, способного его минимизировать путем подстройки нижних уровней.

ПРИМЕРЫ ПРИЛОЖЕНИЯ НОВОЙ КОНЦЕПЦИИ

В этом разделе будут очень кратко описаны примеры приложения новой концепции функций мозга. Такие примеры являются результатом реинтерпретации литературных данных на основе новой концепции. Более полное описание можно найти в цитируемой литературе.

ФИЗИОЛОГИЯ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ

Мозжечок. Мозжечок является однородной структурой, имеющей только два афферентных входа – систему мшистых волокон и систему лазающих волокон. На рис. 5 показана семантика сигналов, поступающих к мозжечку от других НСОУ [27, 28]. Основой для квалификации этой семантики явились результаты анализа активности восходящих спино-церебеллярных и нисходящих церебро-спинальных трактов при фиктивных и реальных локомоции и чесании [29]. Через систему мшистых волокон от нижних НСОУ поступают два притока – модельный и реальный. Мозжечку не нужно вырабатывать свою собственную динамическую модель, если данная информация поступает от нижних НСОУ. По этому же входу поступает информация от сложных детекторов и моторных областей коры. Такая информация существенно обогащает информационный контекст, приходящий к мозжечку. Нижняя олива является частью системы распре-



Р и с. 5. Семантика входных сигналов, поступающих в мозжечок.

ЛВ – лазающие волокна, *МВ* – мшистые волокна, *СОЦТ* – спино-оливо-церебеллярный, *СРЦТ* – спино-ретикуло-церебеллярный, *ВСЦТ* – вентральный спино-церебеллярный тракты; *ОУ* – объект управления. Подробные объяснения в тексте.

Р и с. 5. Семантика входних сигналів, які надходять до мозочка.

ления сигналов ошибок, поступающих от нижних и высших НСОУ. Понятно, что конструкция должна быть модульной; иными словами, модуль мозжечка, получающий сигнал ошибки от нижней НСОУ или ее части, должен посылать нисходящие влияния к адресату, совершившему ошибку.

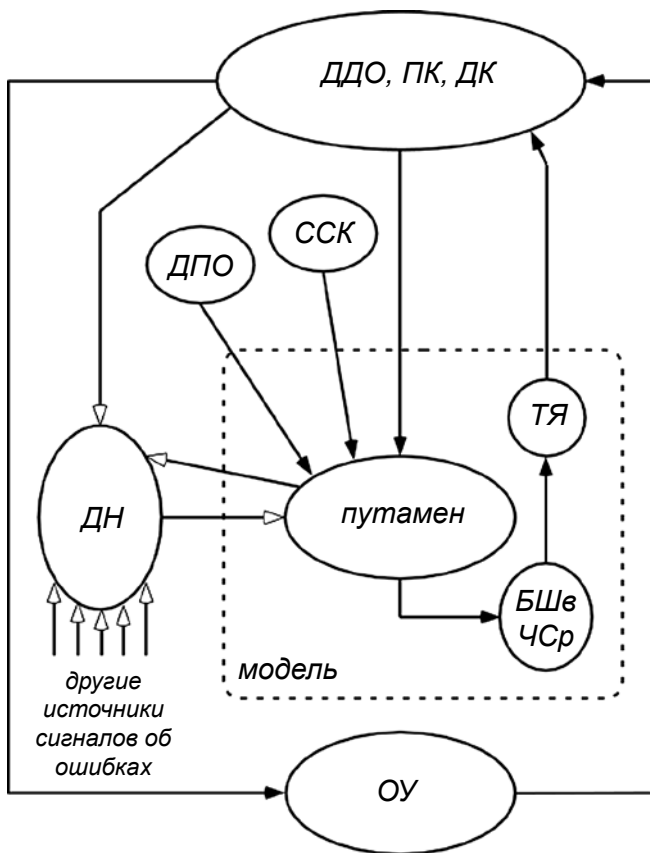
Вспомним схему обучения, приведенную на рис. 4. Нейронная сеть использует любой имеющийся в наличии информационный контекст для вычисления управляющего сигнала, минимизирующего

иницирующий сигнал, т. е. сигнал об ошибке. Также, как и на схеме, показанной на рис. 5, сигнал об ошибке, поступающий от оливы к клеткам Пуркинье по лазающим волокнам, приходит на 10–15 мс позже сигнала, идущего по мшистым волокнам [30]. Таким образом, мозжечок, располагая добавочным информационным контекстом (вестибулярной, зрительной, слуховой и прочей информацией), обучается в ходе онтогенетического опыта корректировать работу многочисленных НСОУ, вырабатывая соответствующие управляющие сигналы, посылаемые в спинной мозг по рубро-, ретикуло- и вестибуло-спинальным трактам. Это концептуальное понимание функций мозжечка позволяет хорошо объяснить, почему управление движениями остается возможным после церебеллэктомии, хотя движения становятся плохо координированными.

Петли кора – базальные ганглии – таламус – кора. Подобные петли являются структурной основой высших отделов головного мозга. В настоящее время принято выделять пять петель – моторную (или скелетомоторную), окуломоторную, дорсальную префронтальную, латеральную орбитофронтальную и переднюю цингулярную (или лимбическую) [31, 32]. Единообразие принципа построения этих петель давно привело к предположению, что на соответствующих уровнях в разных петлях осуществляются сходные операции. Но какие операции? Проанализируем это на примере моторной петли.

Моторная петля, как и другие петли, включает в себя комбинацию замкнутых и открытых петель (рис. 6). Информация от обширных, обычно функционально связанных областей коры поступает в базальные ганглии, где она прогрессивно все больше и больше интегрируется по мере прохождения через петлю. В случае замкнутых петель информация после прохождения через петлю поступает в область коры, пославшую информацию именно в эту петлю. Последнее не имеет места в случае открытых петель.

Анализ семантики соответствующих сигналов выявил два чрезвычайно интересных факта [33–35]. В стриатуме были обнаружены «предсказывающие» нейроны, т. е. нейроны, разряжающиеся у обученного животного *перед* предъявлением стимула, который может быть предсказан на основе предшествующих сигналов. Дофаминергические нейроны реагируют на ошибку – на рассогласование между предсказанием и реальным событием. Дофаминергические нейроны компактной части



Р и с. 6. Функциональная организация скелетомоторной петли. ДН – дофаминергические нейроны, ДДО – добавочная двигательная область, ПК – премоторная кора, ДК – двигательная кора, ДПО – дуговая премоторная область, ССК – соматосенсорная кора, ТЯ – таламические ядра, БШв – бледный шар, внутренняя область, ЧСр – черная субстанция, ретикулярная часть.

Р и с. 6. Функціональна організація скелетомоторної петлі.

черной субстанции и соседней мезокортиколимбической группы проецируются в стриатум и кору, а входы получают от них же и от многих других областей. Следовательно, дофаминергические нейроны являются частью системы распределения ошибки – инициирующим входом для моторной петли. Несомненно, есть и другие инициирующие входы, но они пока еще ждут своего обнаружения.

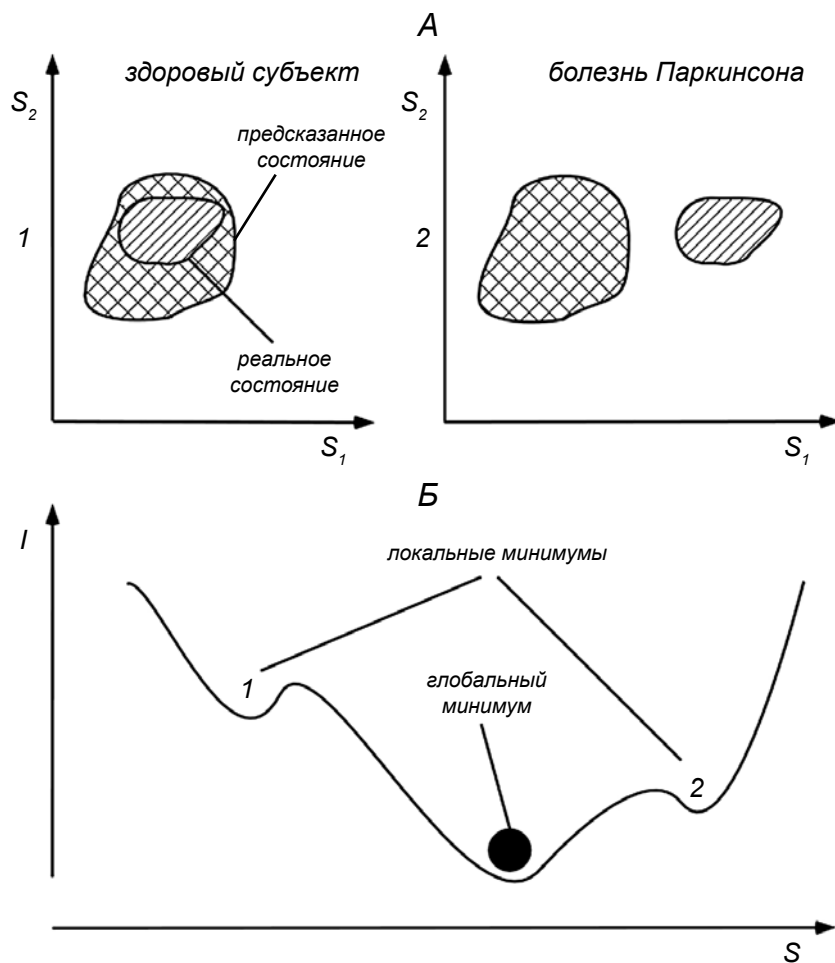
Таким образом, в моторной петле, как и в других петлях, базальные ганглии являются основным субстратом для модели [27, 36–38]. Тело животного и его окружение являются ОУ для моторной петли, но на более абстрактном уровне. Моторная петля управляет движением животного путем инициации автоматизмов нижних НСОУ, и ей нет необходимости заботиться о деталях управления отдельными мышцами. На этом уровне система работает с на-

правлением и скоростью движения, местом в пространстве и т. д. Модель настраивается очень быстро (в течение нескольких десятков миллисекунд) на любые изменения состояния ОУ. Например, в случае управления автомобилем на данном уровне предсказываются не только состояние водителя и положение управляемого автомобиля, но и положение других движущихся и неподвижных объектов на дороге в следующий момент времени.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ

Болезнь Паркинсона. К развитию этой болезни, причина которой пока окончательно не выяснена, приводит гибель дофаминергических нейронов черной субстанции. Симптомы обычно появляются, когда интактными остаются менее 15 % нейронов упомянутой структуры. С точки зрения новой концепции мозга болезнь Паркинсона следует рассматривать как болезнь системы распределения ошибки в моторной петле [27, 36–39]. Процесс, несомненно, затрагивает и другие петли, но этот вопрос в данном обзоре рассматриваться не будет.

С учетом нейросетевого принципа вычисления следует, что биологические нейронные сети не могут функционировать с абсолютной (стопроцентной) точностью. Следовательно, в случае моторной петли предсказание состояния ОУ всегда осуществляется с некоторой ошибкой, и мы, естественно, должны рассматривать не предсказанную точку в пространстве состояний ОУ, а некую область, в которой он будет находиться с наибольшей вероятностью согласно предсказанию модели. Аналогично, применительно к афферентной информации, идущей от ОУ, тоже необходимо рассматривать область пространства состояний ОУ, в которой последний наиболее вероятно находится. Если предсказанная и реальная области пространства состояний совпадают или частично перекрываются, НСОУ рассматривает их как совпадающие; иными словами, НСОУ не реагирует на ошибку, если она не достигает определенного порога. Таким образом, у здоровых субъектов в отсутствие внешних возмущений предсказанное и реальное состояния перекрываются (рис. 7, А). При паркинсонизме система, генерирующая предсказание, не может функционировать с необходимой точностью, так как она не получает точных сигналов об ошибках и не может быть правильно настроена на объект. Это приводит к тому, что предсказанное и реальное состояния не



Р и с. 7. Упрощенная схема процессов, происходящих при настройке модели на объект управления у здоровых субъектов (А, 1) и пациентов с паркинсонизмом (А, 2), и профиль поверхности ошибки (Б).

На А: S_1 и S_2 – координаты пространства состояний (показан двумерный случай). На Б: I – интенсивность сигнала об ошибке, S – состояние моделирующей нейронной сети. Подробные объяснения в тексте.

Р и с. 7. Спрощена схема процесів, які відбуваються при налаштуванні моделі на об'єкт керування у здорових суб'єктів (А, 1) та пацієнтів з паркінсонізмом (А, 2), та профіль поверхні помилки (Б).

совпадают (А), и НСОУ, т. е. моторная петля, будет пытаться скорректировать ситуацию на каждом следующем управляющем шаге, что и проявляется в виде симптомов паркинсонизма. Например, в основе тремора может лежать то, что скелетомоторная петля неправильно задает нижним НСОУ параметры состояния конечности в целевой точке.

Клинические феномены. Вышеописанный взгляд на болезнь Паркинсона сразу же позволяет по-новому интерпретировать результаты использования мер по ее лечению. Известно, что на ранних стадиях болезни эффективно медикаментозное лечение, усиливающее дофаминергические влияния (компенсирующее их недостаточность). Примерами соответствующих средств являются препараты, содержащие в себе предшественники синтеза дофамина или замедляющие его распад в синаптических щелях. Прогрессирование заболевания сопровождается необходимостью увеличения доз препаратов, но это начинает сопровождаться такими побочными эффектами, как дискинезии. Ког-

да медикаментозное лечение приводит к дискинезиям, единственным средством лечения остается функциональная нейрохирургическая процедура типа частичного разрушения или стимуляции ряда ядер, представляющих собой компоненты скелетомоторной петли.

Наиболее принятыми мишенями для хирургического вмешательства в таких случаях являются внутренняя часть бледного шара (*globus pallidus, pars interna*), субталамическое ядро (*nucl. subthalamicus*) и вентральное промежуточное ядро таламуса (*nucl. thalamicus ventralis intermediatus*). Первые два ядра принадлежат к базальным ганглиям. Через третье ядро мозжечок передает информацию в корковые центры двигательного контроля. Частичное разрушение этих ядер известно под названиями паллидотомия, субталамотомия и таламотомия соответственно. Хроническая стимуляция данных ядер получила название глубинная электростимуляция мозга (ГЭсМ, англ. *deep brain stimulation, DBS*), например ГЭсМ субталамического ядра.

Следует отметить, что эти же ядра являются мишенями и при лечении многих других заболеваний движений, например дистоний и эссенциального тремора. В рамках классической концепции функций мозга объяснений, почему стимуляция или разрушение вышеупомянутых ядер оказывает клинический эффект, не существует. Мы рассмотрим механизмы ГЭСМ, ее перспективы и ограничения после анализа механизмов медикаментозного лечения и частичных разрушений ядер базальных ганглиев.

Леводофа-терапия при паркинсонизме. В нормальных условиях сигнал об ошибке доставляется локально к той части сети, которая совершила ошибку; каждый раз, когда модель настраивается на объект, ошибка должна быть минимизирована (рис. 7, Б). Иными словами, система должна спуститься в глобальный минимум. Болезнь Паркинсона является прогрессирующим заболеванием, дофаминергические нейроны продолжают гибнуть, имеет место спрутинг. С течением болезни сигналы об ошибках доставляются к адресатам все менее и менее точно. Как результат этого, системе становится все труднее и труднее «попадать» в глобальный минимум. Она все более и более склонна «застревать» в локальных минимумах (Б). Препараты, усиливающие действие дофамина (как, например, леводофа), работают как усилитель сигналов об ошибках, помогая системе спуститься в глобальный минимум. Однако на поздних стадиях болезни, когда осталось лишь малое количество дофаминергических нейронов (в результате чего сигналы об ошибках поступают к тем частям системы, подстройка которых не может убрать причины ошибок), увеличение дозировок лишь ухудшает ситуацию, что и сопровождается дискинезиями. Подстройки весов связей, вызванные сигналами об ошибках, становятся неадекватно большими, так что система «перескакивает» из одного локального минимума в другой, минуя глобальный минимум (например, из минимума 1 в минимум 2; Б).

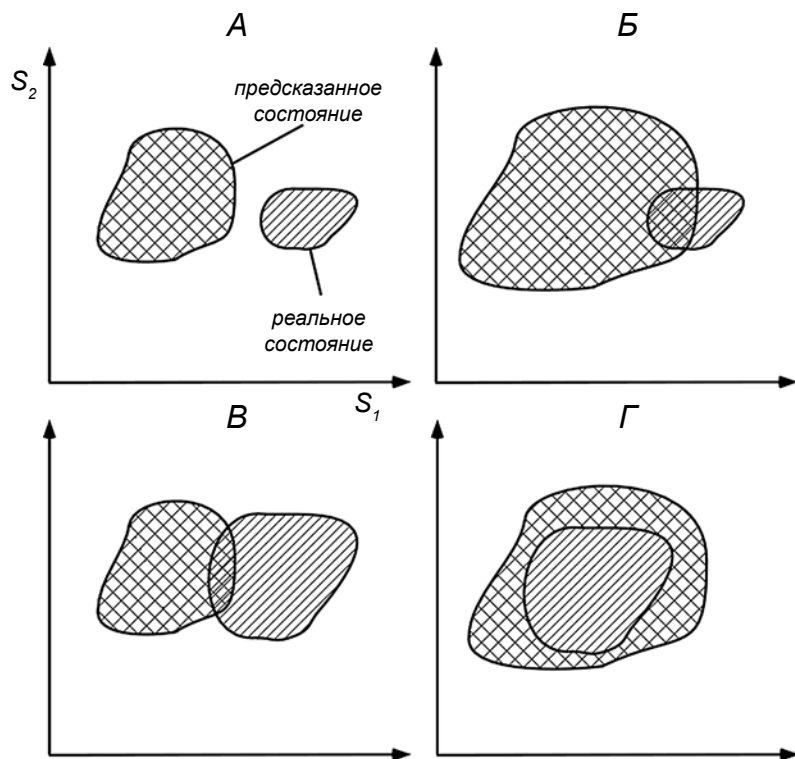
Частичное разрушение ядер базальных ганглиев и таламуса при болезнях движений. Для того чтобы понять, почему частичное разрушение ядер моторной петли облегчает симптомы паркинсонизма, вернемся к сетевому принципу вычисления. Одним из свойств систем, работающих по этому принципу, является голографичность – устойчивость к частичным повреждениям. После частичного разрушения нейронная сеть продолжает функционировать, но несколько снижается точность аппроксимации.

При болезни Паркинсона обычно разрушаются 25–35 % объема соответствующих ядер. В зависимости от того, где произведено разрушение – в системе, генерирующей модель (во внутренней части бледного шара или в субталамическом ядре), или в системе, доставляющей информацию о реальном состоянии ОУ (вентральное промежуточное ядро таламуса), такое повреждение приведет к увеличению областей наиболее вероятных предсказанных или реальных состояний ОУ соответственно и, следовательно, к частичному перекрытию предсказанного и реального состояний ОУ (рис. 8, Б, В). Снижение точности работы системы также позволяет ей легче спускаться в глобальный минимум.

Примечательно, что в условиях реализации сетевого принципа вычисления снижение точности является очень эффективной стратегией улучшения функции в ситуации со значительной деградацией системы распределения ошибки. В такой ситуации система не в состоянии обеспечить необходимую точность локальной доставки сигналов об ошибках. Из техники хорошо известно насколько облегчается задача управления при снижении требований к точности, например к точности наведения на цель.

Глубинная электростимуляция мозга: механизмы, перспективы и ограничения. ГЭСМ как метод лечения находится в настоящее время в уникальной стадии развития. С одной стороны, метод хорошо себя зарекомендовал при лечении болезней движения, таких как болезнь Паркинсона и эссенциальный тремор. С другой стороны, отчетливо наметились тенденции к расширению сферы применения этого метода в отсутствие понимания его механизмов. Последнее привело к изобилию в научной литературе статей с повторным описанием хорошо известных результатов либо результатов и успехов, которые никто не может повторить, а также статей чисто рекламного характера, когда ГЭСМ сравнивается с мозговым пейсмейкером, массажем мозга и т. д. Очевидно, что понимание механизмов ГЭСМ является необходимым шагом в определении границ применимости этого метода.

Типичная клиническая система ГЭСМ (например, выпускаемая фирмой «Medtronic») состоит из двух основных компонентов – электрода и стимулятора. Активная часть вживляемого в мозг электрода имеет четыре концентрических электрода (диаметр 1.27 мм, высота 1.5 мм, расстояние между крайними электродами около 10 мм). Блок программируемого стимулятора обычно вживляется в



Р и с. 8. Предсказанное и реальное состояния объекта управления (ОУ) у пациентов с паркинсонизмом при различных функциональных нейрохирургических процедурах. Координатные оси такие же, как и на рис. 7, *А* – до лечения; *Б* – после частичного разрушения моделирующей сети; *В* – после частичного разрушения системы, доставляющей реальную информацию об ОУ; *Г* – после глубокой электростимуляции мозга (стимуляции нейронной сети, генерирующей предсказание).

Р и с. 8. Передбачений і реальний стани об'єкта керування у пацієнтів з паркінсонізмом при різних функціональних нейрохірургічних процедурах.

подключичную область. Стимуляция может осуществляться через любую пару электродов или монополярно, когда индифферентным электродом является корпус стимулятора. Типичные параметры стимуляции: частота 100–180 с⁻¹, длительность стимула около 0.1 мс, амплитуда порядка нескольких вольт (1–4 В).

Очевидно, что при таких параметрах стимуляции вокруг электрода в зависимости от расстояния будут происходить процессы двух типов – стимуляция и функциональное блокирование окружающих электрод нейронов и их отростков. В данном случае блокирующий эффект будет более выражен в условиях повышения, а стимулирующий – в условиях снижения частоты стимуляции. Блокирующий эффект по характеру действия эквивалентен описанному выше разрушению части стимулируемой структуры. Что же касается стимулирующего эффекта, то это не что иное, как инъекция шума в управляющую систему. Поступающие в систему сигналы не несут никакой смысловой нагрузки. Однако, согласно положениям нейрокомпьютинга, известно, что добавление шума помогает обучению сетей. Система легче проходит локальные минимумы и быстрее достигает глобального минимума. Шум оказывает еще одно влияние – он также снижает разрешающую способность сети, т. е. умень-

шает точность производимых ею вычислений. Этот двойной эффект ГЭсМ схематически показан на рис. 8, *Г*.

Какая же часть управляющей системы затрагивается при стимуляции? Проведенные оценки показали, что эффективной ГЭсМ подвергаются порядка 30–35 % стимулируемого ядра [40, 41]. Рассмотрим в качестве примера субталамическое ядро, где плотность информации, проходящей через петли кора–базальные ганглии–таламус–кора, максимальна. У человека его объем составляет примерно 240 мм³, и оно содержит около 560000 нейронов. Таким образом, порядка 180 тысяч нейронов, их дендриты и аксоны затрагиваются ГЭсМ и исключаются из нормального процесса вычисления. А если учесть количество затрагиваемых синапсов (которых в тысячи раз больше, чем нейронов, и которые являются субстратом основной массы вычислений), то масштаб влияния ГЭсМ на данную управляющую систему выглядит еще более грандиозно. Эти факты еще раз подчеркивают, насколько выражены голографические свойства нервной системы и ее устойчивость к шумам при выполнении вычислений.

Таким образом, по сравнению с частичным разрушением ядер методика ГЭсМ имеет множество преимуществ. Функциональный блок – аналог раз-

рушения – обратим, и его масштабы можно варьировать, меняя параметры стимуляции. Вводимый в систему шум (компонент, который отсутствует при традиционных разрушениях – паллидотомии, таламотомии и т. д.), также можно дозировать, подбирая оптимальные параметры.

Вышеописанные механизмы действия ГЭсМ сразу же позволяют понять перспективы и ограничения этого метода. Применение ГЭсМ следует рассматривать как компромисс между влияниями, обеспечивающими облегчение симптомов заболевания, и снижением разрешающей способности стимулируемой системы. Понятно, что снижение точности аппроксимации и добавление шума для облегчения симптомов тех или иных заболеваний нервной системы можно осуществлять лишь в определенных пределах, различных у конкретных НСОУ. Сильное снижение точности аппроксимации лежит в основе развития состояния смятения и нечеткости мышления – симптомов вовлечения префронтальных и фронтальных петель, описанных после ГЭсМ субталамического ядра и паллидума. Несомненно, что если в ходе болезни произошло повреждение той или иной части НСОУ и она утратила способность к точным вычислениям, то ГЭсМ никак не сможет облегчить симптомы при таком заболевании. Болезнь Хантингтона, в условиях которой происходит дегенерация в стриатуме, тому пример. Хорошо известно, что ГЭсМ при этом заболевании неэффективна.

Для многих факт снижения разрешающей способности управляющей системы представляется негативным эффектом, что психологически трудно приемлемо. В связи с этим уместно провести аналогии с другими методами лечения, в основе которых также лежит снижение разрешающей способности затрагиваемых нейронных сетей. Примерами являются электросудорожная терапия, инсулиношоковая терапия и печально известная лоботомия, а также более «мягко» действующие методы (типа транскраниальной магнитной стимуляции) и ряд других. Следует отметить, что действие многих фармакологических нейротропных препаратов также связано со снижением точности работы тех или иных нейронных сетей. Никто не анализировал механизмы действия подобных препаратов с этой точки зрения. Впрочем, соответствующее действие одного из таких веществ – этилового алкоголя – широко известно. Напрашивается вывод: если симптомы заболевания мозга облегчаются после упомянутой выше шоковой терапии или применения

других методов, снижающих разрешающую способность нейронных сетей, то высока вероятность того, что ГЭсМ также будет эффективна. В настоящее время такие болезни, как синдром Туретта, обсессивно-компульсивные расстройства, неизлечимая депрессия и даже болезнь Альцгеймера, рассматриваются в аспектах возможности и эффективности применения ГЭсМ. Первые три патологии поддаются шоковой терапии, но болезнь Альцгеймера – нет.

В рамках новой концепции мозга синдром Туретта, обсессивно-компульсивные расстройства и неизлечимую депрессию можно рассматривать как формирование патологических аттракторов в различных петлях кора–базальные ганглии–таламус–кора [27]. С теоретической точки зрения частичное снижение разрешающей способности и введение шума в данные системы может помочь последним легче покидать аттракторные состояния. Что же касается болезни Альцгеймера, то при этом нейродегенеративном заболевании наблюдаются множественные изменения в мозгу, среди которых большинство авторов упоминают дегенерацию базального ядра Мейнерта, энторинальной коры и гиппокампа. Ядро Мейнерта является частью системы распределения ошибки [42]. Его нейроны реагируют на новизну воздействия. Энторинальную кору и гиппокамп можно рассматривать как сети, в основном работающие с информационным контекстом (хотя понятно, что они также участвуют в вычислении и передаче иницирующих сигналов). Таким образом, при болезни Альцгеймера вычисляющая сеть уже принципиально неспособна функционировать достаточно точно, и симптомы заболевания (например, потеря памяти) являются проявлением этой неспособности. Трудно себе представить, как ГЭсМ, которая приводит лишь к еще большему снижению точности работы сети и добавляет в нее шум, может облегчить симптомы данного заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обсуждение всех следствий, вытекающих из новой концепции функций мозга, в данном коротком обзоре не представляется возможным. Ниже затронуты только ряд соответствующих важных логических вопросов.

Почему классическая концепция мозга просуществовала так долго?

Каковы ближайшие задачи переключения системной нейробиологии на новую концепцию?

Как понимать соотношение структуры и функции в системах, которые полифункциональны по своей природе и обладают таким уникальным свойством, как множественная реализуемость?

Детальный ответ на первый вопрос, по-видимому, лучше всего оставить историкам. В данном обзоре необходимо лишь отметить, что создание новой концепции функций мозга потребовало соединения воедино многих понятий, таких как модель, контроллер, иницирующая и информационная сигналы, иерархия, сетевой принцип вычисления, обучение, оптимальность и т. д. Исключите одно из этих понятий, и новая концепция функций мозга как единая цельная система не может быть построена. Примерами тому являются целый ряд предложенных в прошлом хороших идей, таких как «акцептор действия», резферентация, модель результата, которые были пионерными для своего времени, но не привели к созданию новой цельной системы представлений о мозге [43–45]. К вышесказанному необходимо добавить, что создание новой концепции потребовало анализа большого количества новых научных данных, просто не существовавших несколько десятилетий тому назад.

Для ответа на второй вопрос вернемся к разделу «Примеры приложения новой концепции». Приведенные примеры были получены в результате реинтерпретации имеющихся в научной литературе данных. Это вселяет надежду на то, что, идя по указанному пути и учитывая огромную массу накопленной информации, можно существенно продвинуться в нашем понимании мозга, не проводя добавочных экспериментальных исследований. Из примеров видно, на что следует обращать внимание при теоретическом анализе различных мозговых систем. Идентификация НСОУ, ОУ и семантики сигналов, поступающих в систему и исходящих из нее, является отправной точкой для такого анализа, причем необходимо быть готовым к тому, что часть накопленной информации (вероятно, достаточно большая) окажется неинтерпретируемой. Я столкнулся с такой проблемой при работе над упомянутыми примерами и пишу об этом для того, чтобы решившие заняться теоретическим анализом были к ней готовы. Понимание тех аспектов, на которые необходимо обращать внимание, работая с литературой, позволит эффективно отфильтровывать полезную информацию от побочного продукта. Причиной упомянутого выше обстоятельства

является то, что экспериментальные задачи формировались в рамках классической концепции мозга и полученные ответы могут не содержать в себе информации, необходимой для приложения новой концепции.

Среди ближайших целей для теоретического анализа необходимо отметить создание упрощенных компьютерных моделей, объясняющих основные принципы функционирования и патологии в нейронных сетях. Сложное моделирование, основанное на новой концепции мозга, пока невозможно, да и не нужно. Эти модели должны представить простые аналогии того, как, основываясь на новой концепции, следует интерпретировать мозговые феномены. Например, невропатология и психиатрия опираются на хорошо систематизированную базу симптомов различных заболеваний мозга. Эта база широко используется для дифференциальной диагностики, хотя механизмы, ответственные за проявление симптомов, остаются неизвестными. Только компьютерное моделирование способно обеспечить понимание симптомов при патологиях мозга.

Подавляющее большинство ученых, работающих в области системной нейробиологии, — экспериментаторы, и для них чрезвычайно важным является понимание того, что имеет смысл, а что не имеет смысла при продолжении изучения поведения в рамках новой концепции. Дать простой и универсальный рецепт в этом аспекте не представляется возможным, хотя примеры того, какие задачи корректны, а какие некорректны в рамках новой концепции мозга и чего можно достичь незначительным усложнением экспериментов, привести можно. Незначительное усложнение экспериментального протокола, позволяющее анализировать поведение нейронов изучаемой системы во время проявления ошибок или вызванных экспериментатором пертурбаций, в рамках новой концепции имеет смысл, ибо полученные данные позволят выявить семантику сигналов и ту часть системы управления, которая отвечает за обработку сигналов об ошибках. Последнее необходимо для последующего изучения механизмов обучения в указанной системе.

И наоборот, исследование популяций нейронов при тех или иных видах поведения и выполнение различных математических манипуляций над полученными параметрами их активности с целью обнаружения корреляции между поведением популяции и поведением ОУ в рамках новой концепции

ции функций мозга имеет сомнительную ценность. Причиной тому является следующее. Как известно из нейрокомпьютинга, знание поведения нейронных элементов сети не дает возможности судить о том, какую функцию вычисляет система. Соотношение микро- и макропараметров в сетевых структурах пока не установлено, и надежд на то, что подобная зависимость будет выявлена, нет (если учитывать множественную реализуемость в нейронных сетях; см. ниже). Кроме того, при поведенческих экспериментах исследуемое животное обычно выполняет какую-то конкретную функцию, которой его научили, и эта функция является лишь малой частью возможного поведенческого репертуара данного животного (иными словами, лишь одной из огромного семейства функций, вычисляемых данной НСОУ). Хотя популяционные исследования дают информацию о локализации изучаемой функции, подобные сведения зачастую могут быть получены значительно более простыми способами.

Ответ на третий вопрос – как понимать соотношение структуры и функции в рамках новой концепции мозга – является наиболее неожиданным и шокирующим для специалиста с классическим медицинским или биологическим образованием. Однако прежде, чем перейти к нему, вернемся к уже упоминавшемуся ранее термину «множественная реализуемость». Этот термин означает, что одно и то же вычисление может быть реализовано в одной и той же сети по-разному. Доказательства наличия множественной реализуемости в мозгу весьма многочисленны. Например, в основе генерации локомоторной активности изолированным мозгом куриного эмбриона могут лежать различные медиаторные механизмы [46]. После блокирования того или иного типа синаптической передачи в спинном мозгу локомоторный ритм возобновляется через 30–90 мин несмотря на то, что блокатор продолжает действовать. В философии множественная реализуемость используется в качестве аргумента в пользу неполной познаваемости мозга. Сторонники противоположной точки зрения, получившей название «безжалостный редукционизм», считают, что точное знание клеточных и молекулярных процессов абсолютно необходимо для объяснения феноменов памяти, сознания и внимания [47].

Вспомним, что собой представляет любая изученная нами НСОУ. Ее функционирование является результатом постоянного обучения в ходе онтогенеза, т. е. оптимизации. К этому следует добавить, что у каждого вида животных любая интересующая нас

НСОУ прошла процесс структурной оптимизации в ходе филогенеза. «Хорошо выученный» автоматизм является оптимальным или субоптимальным. Изучаемая НСОУ хранит информацию о том, как реализовать тот или иной автоматизм из достаточно большого семейства уже выученных. Таким образом, зная, что НСОУ перемещает свой ОУ по оптимальной траектории, можно поставить обратную задачу. Опираясь на свойства ОУ и критерии оптимизации, можно вычислить оптимальные траектории движения этого объекта и необходимые аспекты управления. Понятно, что ОУ не обязательно должен быть физическим объектом. Он может быть абстрактным и перемещаться в абстрактном пространстве состояний, что имеет место при планировании и мышлении. Знание оптимальных траекторий и этапов управления ОУ позволит перейти к изучению того, какие вычисления должны осуществлять НСОУ и ее функциональные блоки, чтобы перемещать ОУ по оптимальным траекториям. Только после этого можно перейти к анализу того, какие нейронные сети и с какой архитектурой способны выполнять необходимые вычисления, работать с классами соответствующих функций, и выяснить, могут ли анализируемые сети выполнять данные вычисления. Анализ такого типа даст ответ на вопросы, относящиеся к тому, как кодируются состояния ОУ, какую роль играют топология сети, свойства отдельных нейронов и другие параметры сети в ее способности осуществлять необходимые вычисления. Этот подход, позволяющий подойти к пониманию структуры через функцию, потребует очень интенсивного теоретического анализа и компьютерного моделирования. Видимо, будут созданы новые области математики, и особое внимание будет уделено выявлению свойств ОУ на разных уровнях (иными словами, выявлению того, с какими абстракциями работает тот или иной иерархический уровень управления в ЦНС и какие критерии оптимизации применимы к данным ОУ). Очевидно, что этот новый подход станет возможным только после соответствующих изменений в системах образования и финансирования в области нейронаук.

Несомненно, что анализ «снизу вверх» также будет применен для понимания вычислительных способностей биологических нейронных сетей. При этом будет использована очень простая логика. Зная отдельные составляющие, мы в принципе можем сложить из них цельную картину. Например, ВПСП и ТПСП являются примерами простейших операций сложения и вычитания. Аксо-аксонные синапсы,

ответственные за пресинаптическое торможение, можно рассматривать как ответственные за операции умножения и деления; анализируя же дендритные бифуркации, можно найти аналоги логических операций типа «и», «или» и т. д. Сеть, реконструированная таким образом, может быть затем проанализирована на предмет ее вычислительных способностей с помощью компьютерного моделирования. Однако следует отметить, что подобный подход, скорее всего, обречен на неудачу. В случае сложных сетей всегда будет оставаться множество неучтенных параметров, а все, кто занимались компьютерным моделированием, хорошо знают, что наличие неучтенных параметров приводит к серьезным ошибкам. Причиной существования неучтенных параметров является неполная наблюдаемость нейронных сетей. Например, подавляющая часть вычислений в нейронных сетях осуществляются на уровне дендритов и синапсов, расположенных на них. Такие структуры (клеточные компартменты) ввиду их колоссального количества являются типичными примерами не полностью наблюдаемых объектов. К этому необходимо добавить ранее упомянутые свойства нейронных сетей – полифункциональность и множественную реализуемость, – и станет окончательно ясно, почему к анализу «снизу вверх» нужно относиться с большой осторожностью. Элементы данного анализа, однако, могут быть полезны при анализе «сверху вниз», помогая лучше понять, какие вычисления способны осуществлять отдельные подсети анализируемой нейронной сети.

Очевидно, что основные положения новой концепции функций мозга применимы ко многим другим системам, построенным по сетевому принципу. Примеры указанных систем можно найти везде – от молекулярных сетей внутриклеточного регулирования до социальных систем. Но эти аспекты ждут своих исследователей.

Прежде всего, хочу отметить поддержку моих теоретических исследований со стороны Ф. Помероя, вице-президента по нейронаукам Госпиталя и Медицинского Центра им. Святого Джозефа. Также я очень признателен сотрудникам моего бывшего отдела физиологии спинного мозга Института физиологии им. А. А. Богомольца НАН Украины, с которыми до 1992 г. велись экспериментальные работы по проблеме ЦГП и благодаря вкладу которых эта проблема была решена. Кроме того, за ценные замечания, сделанные при подготовке данного обзора, выражаю свою благодарность д-ру мед. наук В. К. Березовскому и д-ру Р. Даллу.

К. В. Баев¹

ВИРШЕННЯ ПРОБЛЕМИ ЦЕНТРАЛЬНИХ ГЕНЕРАТОРІВ ПАТЕРНІВ ТА НОВА КОНЦЕПЦІЯ ФУНКЦІЙ МОЗКУ

¹ Шпиталь та Медичний центр ім. святого Джозефа, Фінікс, Аризона (США).

Резюме

Описана нова концепція функцій мозку. Згідно з даною концепцією, мозок є ієрархією нейронних систем оптимального керування, де кожний рівень включає в себе динамічну модель свого об'єкта керування. Останнім може бути нижній церебральний рівень керування або виконавчий орган. Нова концепція базується на вирішенні проблеми центральних генераторів патернів та нейромережевому принципі обчислення. Сучасні дані щодо мозочка, петель кора – базальні ганглії – таламус – кора (структурної основи вищих відділів головного мозку), хвороби Паркінсона та методів її лікування (включно з глибинною електростимуляцією мозку) аналізуються з точки зору нової концепції функцій мозку. Ці приклади демонструють універсальність застосування вказаної концепції для дослідження фізіологічних, патофізіологічних та клінічних феноменів у нейронних мережах.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. C. S. Sherrington, *The Integrative Action of the Nervous System*, Yale Univ. Press, New Haven (1947).
2. P. A. Getting, "Understanding central pattern generators: insights gained from the study of invertebrate systems," In: *Neurobiology of Vertebrate Locomotion*, S. Grillner, P. S. G. Stein, et al. (eds.), Macmillan Press, London (1986), pp. 231-244.
3. K. V. Baev, V. B. Esipenko, and Y. P. Shimansky, "Afferent control of central pattern generators: experimental analysis of scratching in the decerebrate cat," *Neuroscience*, **40**, No. 1, 239-256 (1991).
4. K. V. Baev, V. B. Esipenko, and Y. P. Shimansky, "Afferent control of central pattern generators: experimental analysis of locomotion in the decerebrate cat," *Neuroscience*, **43**, No. 1, 237-247 (1991).
5. К. В. Баев, "Деполаризации терминалей различных групп афферентных волокон поясничного отдела спинного мозга во время фиктивного чесания", *Нейрофизиология*, **11**, № 6, 569-577 (1979).
6. К. В. Баев, "Поляризация терминалей первичных афферентов поясничного отдела спинного мозга во время фиктивной локомоции", *Нейрофизиология*, **12**, № 5, 481-489 (1980).
7. K. V. Baev and P. G. Kostyuk, "Primary afferent depolarization evoked by activity of spinal scratching generator," *Neuroscience*, **6**, 205-215 (1981).
8. K. V. Baev and P. G. Kostyuk, "Polarization of primary afferent terminals of lumbosacral cord elicited by activity of spinal

- locomotor generator," *Neuroscience*, **7**, 1401-1409 (1982).
9. T. G. Brown, "On the nature of the fundamental activity of the nervous centres, together with an analysis of the conditioning of rhythmic activity in progression, and a theory of the evolution of function in the nervous system," *J. Physiol.*, **48**, No. 1, 18-46 (1914).
 10. F. Brocard, S. Tazerart, and L. Vinay, "Do pacemakers drive the central pattern generator for locomotion in mammals?" *Neuroscientist*, **16**, No. 2, 139-155 (2010).
 11. J. T. Buchanan, "Flexibility in the patterning and control of axial locomotor networks in lamprey," *Integr. Comp. Biol.*, **51**, No. 6, 869-878 (2011).
 12. L. M. Jordan and U. Slawinska, "Chapter 12-modulation of rhythmic movement: control of coordination," *Prog. Brain Res.*, **188**, 181-195 (2011).
 13. O. Kiehn and K. Kullander, "Central pattern generators deciphered by molecular genetics," *Neuron*, **42**, No. 3, 317-321 (2004).
 14. I. N. Bronshtein and K. A. Semendyayev, *Handbook of Mathematics*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg (1998).
 15. V. Hamburger, "Some aspects of the embryology of behavior," *Quart. Rev. Biol.*, **38**, 342-365 (1963).
 16. V. Hamburger and M. Balaban, "Observations and experiments on spontaneous rhythmical behavior in the chick embryo," *Dev. Biol.*, **7**, 533-545 (1963).
 17. V. Hamburger and R. Oppenheim, "Prehatching motility and hatching behavior in the chick," *J. Exp. Zool.*, **166**, No. 2, 171-203 (1967).
 18. A. N. Kolmogorov, "On the representation of continuous functions of many variables by superposition of continuous functions of one variable and addition," *Dokl. Akad. Nauk USSR [in Russian]*, **114**, 953-956 (1957).
 19. L. M. Mendell and E. Henneman, "Terminals of single Ia fibers: Distribution within a pool of 300 homonymous motor neurons," *Science*, **160**, No. 3823, 96-98 (1968).
 20. L. M. Mendell and E. Henneman, "Terminals of single Ia fibers: Location, density, and distribution within a pool of 300 homonymous motoneurons," *J. Neurophysiol.*, **34**, No. 1, 171-187 (1971).
 21. K. V. Baev, "Learning in systems controlling motor automatisms," *Rev. Neurosci.*, **5**, 55-87 (1994).
 22. M. D. Crutcher and M. R. Delong, "Single cell studies of the primate putamen. II. Relations to direction of movement and pattern of muscular activity," *Exp. Brain Res. Exp. Hirnforsch. Exp. Cerebr.*, **53**, No. 2, 244-258 (1984).
 23. M. D. Crutcher and M. R. Delong, "Single cell studies of the primate putamen. I. Functional organization," *Exp. Brain Res. Exp. Hirnforsch. Exp. Cerebr.*, **53**, No. 2, 233-243 (1984).
 24. T. Kobayashi, H. Nishijo, M. Fukuda, et al., "Task-dependent representations in rat hippocampal place neurons," *J. Neurophysiol.*, **78**, No. 2, 597-613 (1997).
 25. L. E. Sergio and J. F. Kalaska, "Systematic changes in directional tuning of motor cortex cell activity with hand location in the workspace during generation of static isometric forces in constant spatial directions," *J. Neurophysiol.*, **78**, No. 2, 1170-1174 (1997).
 26. L. E. Sergio and J. F. Kalaska, "Systematic changes in motor cortex cell activity with arm posture during directional isometric force generation," *J. Neurophysiol.*, **89**, No. 1, 212-228 (2003).
 27. K. V. Baev, "A new conceptual understanding of brain function: basic mechanisms of brain-initiated normal and pathological behaviors," *Crit. Rev. Neurobiol.*, **19**, Nos. 2/3, 119-202 (2007).
 28. K. V. Baev and Y. P. Shimansky, "Principles of organization of neural systems controlling automatic movements in animals," *Prog. Neurobiol.*, **39**, No. 1, 45-112 (1992).
 29. Y. I. Arshavsky, I. M. Gelfand, and G. N. Orlovsky, *Cerebellum and Rhythmic Movements*, Springer-Verlag, Berlin (1986).
 30. J. Eccles, M. Ito, and J. Szentagothai, *The Cerebellum as a Neuronal Machine*, Springer-Verlag, Berlin (1967).
 31. G. E. Alexander, M. D. Crutcher, and M. R. Delong, "Basal ganglia-thalamocortical circuits: Parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions," *Prog. Brain Res.*, **85**, 119-146 (1990).
 32. G. E. Alexander, M. R. Delong, and P. L. Strick, "Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex," *Annu. Rev. Neurosci.*, **9**, 357-381 (1986).
 33. P. Apicella, E. Scarnati, T. Ljungberg, and W. Schultz, "Neuronal activity in monkey striatum related to the expectation of predictable environmental events," *J. Neurophysiol.*, **68**, No. 3, 945-960 (1992).
 34. T. Ljungberg, P. Apicella, and W. Schultz, "Responses of monkey dopamine neurons during learning of behavioral reactions," *J. Neurophysiol.*, **67**, No. 1, 145-163 (1992).
 35. W. Schultz, "Predictive reward signal of dopamine neurons," *J. Neurophysiol.*, **80**, No. 1, 1-27 (1998).
 36. K. V. Baev, "Disturbances of learning processes in the basal ganglia in the pathogenesis of Parkinson's disease: a novel theory," *Neurol. Res.*, **17**, No. 1, 38-48 (1995).
 37. K. V. Baev, "Highest level automatisms in the nervous system: a theory of functional principles underlying the highest forms of brain function," *Progr. Neurobiol.*, **51**, 129-166 (1997).
 38. K. V. Baev, *Biological Neural Networks: Hierarchical Concept of Brain Function*, Birkhauser, Boston (1998).
 39. K. V. Baev, K. A. Greene, F. F. Marciano, et al., "Physiology and pathophysiology of cortico-basal ganglia-thalamocortical loops: theoretical and practical aspects," *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiat.*, **26**, No. 4, 771-804 (2002).
 40. C. R. Butson and C. C. McIntyre, "Role of electrode design on the volume of tissue activated during deep brain stimulation," *J. Neural. Eng.*, **3**, No. 1, 1-8 (2006).
 41. C. Hamani, J. A. Saint-Cyr, J. Fraser, et al., "The subthalamic nucleus in the context of movement disorders," *Brain*, **127**, Part 1, 4-20 (2004).
 42. M. Goard and Y. Dan, "Basal forebrain activation enhances cortical coding of natural scenes," *Nat. Neurosci.*, **12**, No. 11, 1444-1449 (2009).
 43. P. K. Anokhin, *Biology and Neurophysiology of Conditioned Reflex and Its Role in Adaptive Behavior*, Pergamon Press, Oxford (1974).
 44. Н. А. Бернштейн, *Очерки по физиологии движений и физиологии активности*, Медицина, Москва (1966).
 45. E. von Holst, "Relations between the central nervous system and the peripheral organ," *Br. J. Anim. Behav.*, **2**, 89-94 (1954).
 46. N. Chub and M. J. O'donovan, "Blockade and recovery of spontaneous rhythmic activity after application of neurotransmitter antagonists to spinal networks of the chick embryo," *J. Neurosci.*, **18**, No. 1, 294-306 (1998).
 47. J. Bickle, *Psychoneural Reduction: The New Wave*, Mit Press, Cambridge, Ma (1998).