

МОЗГОВЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ НОВЫХ ДВИЖЕНИЙ ПРИ ОБУЧЕНИИ: ЭВОЛЮЦИЯ КЛАССИЧЕСКИХ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ

М.Е. Иоффе
Институт высшей нервной деятельности
и нейрофизиологии РАН, Москва

Б1. Возникновение, развитие и современное состояние проблемы

Тема настоящего обзора очень широка. Поэтому необходимо уточнить, что основной его целью является анализ эволюции взглядов о функциях первичной моторной области коры в формировании новых движений в процессе обучения. В связи с этим в обзоре отсутствует анализ состояния ряда разделов физиологии движений, например, организации афферентного контроля и др. Тем не менее, автор пытается дать историческую перспективу развития идей о роли различных структур мозга в двигательном обучении и показать эволюцию этих идей от строгого локализации к современным понятиям о функциональной пластичности.

Классические представления о нервных механизмах двигательного обучения: роль центральных структур

Начало XX века характеризуется развитием исследований центрального контроля выученных движений. Были предложены первые модели двигательного обучения (44, 65, 67, 235). Чрезвычайно важную роль в развитии этих исследований сыграли работы Ю. Конорского и его школы (44, 45), Б. Скиннера (228) и других, обосновавших теорию классических и инструментальных рефлексов. Инструментальные рефлексы характеризуют активное поведение животного, направленное на получение биологически полезного результата, подкрепления. Принцип инструментальности чрезвычайно важен при двигательном обучении, т.к. он позволяет вырабатывать новые формы движений, новые координации, обуславливая получение подкрепления выполнением определенной реакции с заданными параметрами (40).

В процессе двигательного обучения должны происходить изменения и организация новых взаимосвязей в центральных моторных структурах. Центральная организация выработанных координаций привлекала внимание физиологов, начиная с Ч. Шеррингтона, который считал чрезвычайно перспективными «исследования о влиянии экспериментальных повреждений коры на выученные, т.е. на индивидуально приобретенные

в условиях эксперимента действия» (49, стр. 220). Важность анализа изменений в двигательной сфере при формировании и реализации новых координаций отмечали А.А. Ухтомский (79) и Л.А. Орбели (60). А.Г. Иванов-Смоленский (36) выделил класс «условно-условных» рефлексов, в которых сама эффекторная реакция условнорефлекторно вырабатывается. В.П. Петропавловский (65) предложил методику инструментального оборонительного рефлекса, при выработке которого серия дергающих «фазических» движений конечности собаки преобразуется в гладкое «тоническое» удерживание. В лабораториях Г. Зеленого, Г.В. Скинпина и Э.А. Асратяна были разработаны методики инструментальных рефлексов, в которых естественная координация переделывается и тормозится (20, 35, 59, 66, 74, 76, 139, 157).

Исследования роли различных двигательных структур в организации выученных движений не обнаружили различий, зависящих от того, является данный двигательный рефлекс классическим (павловским) или инструментальным. Оказалось также, что после удаления моторной коры «идея» двигательного акта, его «смысловая программа» сохраняется и нарушается лишь выполнение движения (166, 182). Работы, анализирующие состояние двигательных условных рефлексов после удалений моторной коры или перерезок пирамидного тракта, показали, что при этом нарушаются преимущественно локальные реакции, т.е. движения отдельных конечностей или их частей, тогда как общедвигательные, локомоторные акты могут осуществляться и после удаления моторной коры (1, 12, 25, 67, 75, 169 и мн. др.). Однако полученные на этом этапе данные о состоянии различных локальных реакций после удаления моторной коры неоднородны. Некоторые авторы наблюдали полное исчезновение пищевых и оборонительных локальных реакций, однако по мнению большинства исследователей (25, 75, 141, 182, 237 и др.), возможно их восстановление. Возможно, эта неоднородность данных связана с различиями объема разрушений (более ранние авторы удаляли у собак всю сигмовидную извилину, которая, как было показано позже (2, 75, 243), включает не только моторную, но и значительную часть премоторной и соматосенсорной облас-

тей), упроченности рефлекса до операции, интенсивности послеоперационного ретренинга и, конечно, сложности самого движения.

Последнее обстоятельство, как оказалось, имеет принципиальное значение. В начале 60-х гг. были получены первые данные о том, что функция моторной коры связана с формированием новых двигательных координаций и переделкой естественных координаций, о которой упоминалось выше. Используя разработанные в лаборатории Г.В. Скипина экспериментальные модели, удалось показать, что вновь сформированные координации, для выработки которых необходимо торможение определенных естественных координаций, мешающих выполнению нового движения, критическим образом связаны с функцией моторной коры, и именно они необратимо исчезают после ее удаления (38, 156). Ниже мы специально остановимся на этом вопросе (см. раздел «Специфика моторной коры в двигательном обучении»).

Большой прорыв в нейрофизиологических исследованиях организации выученных движений во второй половине XX века связан с именем Э. Эвартса, который ввел в широкую практику эксперимента предложенный ранее Г. Джаспером (168) и Д. Хьюбелом (153) метод исследования нейронной активности на бодрствующем животном. Используя этот подход, удалось показать, что активность нейронов моторной коры на внешний стимул у обезьяны начинается за 60–100 мсек до начала движения, а нейронов соматосенсорной области – главным образом после начала движения (129–131), исследовать корковые реакции подготовки к движению (132) и др. Было показано, что активность нейронов моторной коры коррелирует с силой мышечного сокращения (130; 154). Популярным стало исследование «тайминга», т.е. последовательности включения разных структур в организацию движения. Г. Корнхюбер (177) предположил, что ассоциативная кора служит для общего планирования стратегии (префронтальная кора) и тактики (париетальная кора) движения, тогда как конкретная пространственно-временная программа организуется мозжечком для быстрых движений и базальными ганглиями для медленных и реализуется через моторную кору. Эти идеи нашли выражение в популярной схеме Аллена–Цукахары (96), значительная роль в которой отводится кортико-мозжечковым петлям. Предполагается, что команда из ассоциативной коры поступает в латеральный мозжечок, где формируется координационная программа движения, которая через зубчатое ядро мозжечка и вентролатеральное ядро таламуса приходит в моторную кору. Для медленных движений программа организуется базальными ганглиями. Копия выходной команды из моторной коры идет в промежуточный мозжечок, который сличает ее с информаци-

ей с периферии и через промежуточное ядро мозжечка выдает корректирующую команду в моторную кору, а также через красное ядро и руброспинальный тракт непосредственно на периферию. Отметим здесь, что большое значение придается как внутренним (копия моторной команды), так и внешним (информация от движения) обратным связям.

Все это дало основание рассматривать моторную кору как структуру «среднего уровня», участки которой (представительства различных частей тела) селективируются программами, поступающими с «высшего уровня» (ассоциативная кора и мозжечок) и которая через кортико-спинальные нейроны селективирует соответствующие структуры низшего (спинального) уровня, обеспечивая выполнение нужного движения (207). Таким образом, хотя уже на этом этапе развития физиологии двигательного обучения были получены данные о специфической роли моторной коры в реорганизации координаций, доминировало мнение, что моторная кора лишь транслирует создаваемые на высших уровнях программы и не обладает собственной специфической функцией в процессе формирования новых движений.

Тем не менее, одновременно с интенсивно развивающимся локализационизмом существовал противоположный подход. Н.А. Бернштейн (10), рассматривая соотношение координации и локализации, подчеркивал, что даже при воспроизведении одного и того же движения центральная команда должна быть различной с учетом различий внешних сил и начальных условий движения. К.С. Лешли (182) резко выступал против жесткой локализации функций, приводя множество примеров реорганизации функций после частичных повреждений нервной системы, пересадок органов и т.д. и считая, что степень нарушений связана главным образом с массой удаленного вещества мозга. Следует сказать, однако, что хотя с именем Лешли связан термин «эквипотенциализм», он не отрицал наличия чисто двигательных нарушений, например, после удаления моторной коры, но подчеркивал, во-первых, что сохраняется общая идея и план двигательного акта (что совпадает с приведенными выше данными и теоретическими положениями) и, во-вторых, что компенсаторные возможности нервной системы очень велики, используя при этом очень большой собственный и литературный экспериментальный материал и говоря о «пластичности в центральной организации» (182, стр. 194).

Идеи Лешли и ряда других авторов, которые не вписывались в концепцию строгого локализационизма, характеризовали новый этап исследования мозговых механизмов выученных движений – этап функциональной пластичности.

Развитие идей о функциональной пластичности мозговых структур при двигательном обучении

Как видно из предыдущего изложения, одновременно с накоплением знаний и развитием представлений о специализированном контроле движений развивались и другие идеи. Ч. Шеррингтон (90) писал о модификации спинальных рефлексов вышележащими влияниями в условиях естественного поведения. В определенном смысле это развитие идеи Д.Х. Джексона (164) о более и менее автоматизированных движениях, контролирующихся разными уровнями центральной нервной системы и о «высвобождении» («release») автоматизированных движений при повреждении вышележащих уровней. Эти же представления мы находим у И.М. Сеченова (69), Р. Магнуса (50) и других авторов. В таком виде они присутствовали в классической физиологии двигательных систем. Однако идеи Шеррингтона о модифицирующем влиянии коры на спинальные рефлексы подчеркивают изменчивость функций различных отделов центральной нервной системы. А. Лейтон и Ч. Шеррингтон (184) отмечали изменчивость ответов на стимуляцию одних и тех же точек коры. И.П. Павлов (61) считал, что пластические перестройки нервной деятельности обеспечиваются корой больших полушарий.

Постепенно происходила ревизия представлений о жесткой неизменности функций. На первых этапах новые представления базировались в основном на двух группах фактов – изменения функций при обучении и функциональная пластичность в процессе компенсации после повреждений нервных структур.

Выше приводились высказывания А.А. Ухтомского, Л.А. Орбели, А.Г. Иванова-Смоленского о модификации интрацентральных отношений при формировании новых координаций. Экспериментальные данные о разной роли моторной коры в осуществлении разных выученных координаций (38, 48, 68) приводили к заключению о функциональных перестройках в моторной коре и, возможно, в других структурах в процессе обучения (39, 40). Одна из точек зрения связывала активность нейронов разных структур не со специфичностью данной структуры, а с ее ролью в разных функциональных системах (3, 91). Было показано, что единичные нейроны моторной коры могут быть связаны с активностью многих мышц (112, 136), включая комбинации проксимальных и дистальных мышц (193). Существенным аргументом в пользу представления об изменении функций центральных структур в процессе обучения являлся хорошо известный факт о сохранении ряда ранее выработанных двигательных реакций, но трудности новой выработки после

повреждений этих структур (98, 133). В середине XX века было высказано теоретическое положение о смене уровней управления по мере автоматизации движений (4, 5, 10, 11). По Н.А. Бернштейну, по мере автоматизации двигательного навыка происходит «передача многочисленных технических... коррекций в нижележащие координационные системы» (10, стр. 242), так что организация движения «уходит из поля сознания». Однако «существенные переменные движения» (его общая смысловая структура) продолжают контролироваться высшими уровнями, обеспечивающими выполнение двигательной задачи.

Большой вклад в развитие идей о пластичности двигательных структур внесли исследования компенсации. Известные эксперименты с восстановлением нормальных координационных отношений после перешивки нервов и сухожилий (4, 105, 137) показали возможность функциональной переделки врожденных координаций. В то же время результаты других экспериментов были иными. Так, пересаженная конечность у амфибий функционирует гомологично нормальной, даже если она пересажена в неправильном положении, и гомологичная реакция функционально бесполезна или вредна, причем никакого переучивания не происходит (241). Поворот глазных яблок или перешивка зрительных нервов приводят к некомпенсируемому нарушению поведения: пытаясь схватить муху, лягушка прыгает в другую сторону (229). На основании большого материала Р.В. Сперри (230) пришел к выводу, что только у приматов возможна перестройка врожденных координаций после перешивки мышц или нервов. С другой стороны, большое количество экспериментальных и клинических данных свидетельствовало об очень больших пластических возможностях нервной системы. Электромиографическое исследование обнаружило изменение функции пересаженных мышц у кроликов (78, 84). Пересадка мышц у детей, перенесших полиомиелит, при операции Крукенберга и при других операциях приводила к постепенной реорганизации координаций, так что бывшие мышцы-синергисты могли работать как антагонисты (78, 82). Оказалось, что возможна перестройка функций не только пораженных или пересаженных мышц, но и координации интактных мышц, например, после ампутаций (6, 28), после тяжелых травм, например, когда бездвурукие обучаются писать, шить и т.п. ногами (89). Эта реорганизация функций, безусловно, связана с пластичностью центральных двигательных структур.

Развитие нейрофизиологии в начале второй половины XX века позволило подойти к анализу синаптических механизмов пластичности. Идея о модифицирующихся синапсах как базисном ме-

ханизме обучения существовала и раньше (114, 146). В начале 70-х гг. был описан феномен длительной посттетанической потенциации (ДП) (21, 107 и мн. др.), состоявший в длительном увеличении нейронной активности структуры после тетанизации ее афферентного входа. Вначале ДП была описана в гиппокампе, затем в коре, как в срезах, так и у целого животного (19, 22, 103, 242, и др.) и в других структурах. Была показана также длительная гомо- и гетеросинаптическая депрессия в моторной коре (72, и др.). Феномен привлекал большое внимание как модель процессов, лежащих в основе обучения и памяти. Уже в первых работах исследовалась роль ионов кальция в повышении синаптической эффективности (127, 187). В поле CA1 гиппокамп различали две формы ДП – связанную с кальциевыми каналами и NMDA-рецепторами. Исследование ДП в моторной коре сыграло большую роль в формировании современных представлений о роли моторной коры в двигательном обучении (98, 99 и др.). Мы подробнее остановимся на этом ниже, а сейчас рассмотрим другие подходы к исследованию механизмов пластичности в моторных структурах.

Н. Цукахару (238) показал наличие пластических изменений синаптических окончаний на рубро-спинальных нейронах красного ядра. На этих нейронах конвергируют аксонные терминалы нейронов промежуточного ядра мозжечка и кортико-рубральные нейроны моторной коры, причем первые оканчиваются на соме и проксимальных участках дендритов, а вторые – на дистальных частях дендритов. Разрушение мозжечкового входа вызывает спраунтинг – прорастание кортико-рубральных терминалов и образование новых синапсов на проксимальных частях дендритов. Такой же эффект вызывает перекрестная перешивка флексорных и экстензорных нервов. Обнаружена также реорганизация кортико-рубральных синаптических связей при выработке классического оборонительного рефлекса, где условным стимулом было раздражение кортико-рубральных волокон (238). Долговременные изменения типа спраунтинга были обнаружены и в других работах (80).

В ряде работ была показана важная роль мозжечка в двигательном обучении, в частности, в формировании новых координационных программ (42, 110 и др.). Д. Марр (188) и Д. Олбус (95) предложили теоретические модели участия мозжечка в обучении. Согласно гипотезе Марра, сочетание активации мшистых волокон, передающих через клетки-зерна и параллельные волокна афферентную импульсацию (контекст) на множество клеток Пуркинью, и лиановидных волокон, происходящих из нижней оливы и передающих на индивидуальные клетки Пуркинью копию ис-

ходящей из моторной коры команды, приводит к фиксации следа, после чего соответствующий рисунок возбуждения мшистых волокон вызывает тот же ответ определенных клеток Пуркинью. Согласно Олбусу, разряд лиановидных волокон не активировывает, а подавляет ответ клеток Пуркинью. Поскольку клетки Пуркинью являются тормозными, их торможение приводит к активации нейронов выходных ядер мозжечка. Гипотеза Олбуса подтверждена экспериментально (163).

К. Сасаки и Х. Гемба (221) обнаружили медленный негативный потенциал, развивающийся в ассоциативных корковых зонах и в моторной коре в процессе обучения и исчезающий после удаления контралатеральной половины мозжечка; при этом выработанное движение грубо нарушалось. Если промежуточное ядро мозжечка сохранялось, было возможно восстановление движения и потенциала в моторной коре после ретренинга, если разрушения вовлекали промежуточное ядро, потенциал и движения не восстанавливались.

На основании накопленных к этому времени данных М. Ито (163) предложил схему изменений функциональных связей в процессе автоматизации движений. Согласно этой схеме, процесс автоматизации движений проходит четыре этапа. На 1-м этапе движение полностью кортикализовано. План и программа движения создаются в ассоциативной и сенсомоторной коре, объединенных кортико-кортикальными связями. Реализация двигательной программы происходит через кортико-спинальный тракт. Движения находятся под контролем сознания, в них участвует избыточное число мышц, в значительной степени используется коактивация, движения неловки и закрепощены.

На 2-м этапе в организацию движения включается мозжечок. В нем происходят пластические изменения при сочетании активации разных входов, согласно гипотезам Марра–Олбуса. Поступающий из ассоциативной коры сигнал модифицируется в соответствии с информацией о состоянии периферии и затем через вентро-латеральное ядро таламуса поступает в моторную кору. В мозжечке происходит также сличение копии моторной команды с ожидаемым результатом и формируется корректирующая команда. К концу этого этапа мозжечок и мозжечково-кортикальные взаимосвязи играют преобладающую роль в организации двигательного акта.

На 3-м этапе в процесс обучения вовлекаются другие корково-подкорковые и, в частности, кортико-рубральные связи. Происходят их пластические изменения, сходные с показанными Цукахарой. Нисходящая команда идет параллельно по кортико-спинальным и кортико-рубральным путям.

4-й, заключительный, этап – это этап полной автоматизации движения. Движение почти полностью контролируется подкорковыми структурами. В частности, очень важную роль играют влияния мозжечка через красное ядро и рубро-спинальный тракт.

Приведенная схема соответствовала многим известным фактам. Комментируя ее, Ж. Массьон (191) отмечал, что из нее следует существенная разница между функциями пирамидного и рубро-спинального трактов, которые обычно являются синергистами и вместе составляют латеральную нисходящую систему: пирамидная система играет основную роль в формировании новых движений, а рубро-спинальная – в реализации уже сформированных и упроченных навыков.

Конечно, эта схема представляла лишь некоторое приближение к реальным взаимоотношениям в процессе обучения. В нее не включены, например, базальные ганглии, которые, безусловно, играют роль при обучении новым движениям. Кроме того, в тех выработанных движениях, при формировании которых нужно затормозить мешающие естественные синергии, корковый контроль сохраняется и при высокой степени упроченности новой координации (40). Возобновление интереса к кортикальным механизмам двигательного обучения и характеризует современный этап исследования обсуждаемой проблемы.

Современные представления о нервных механизмах двигательного обучения

Характерной особенностью последнего десятилетия XX века является широкое распространение новых методических подходов, в первую очередь, функционального мозгового картирования и транскраниальной магнитной стимуляции у человека, а также множественной микростимуляции, микродиализа, исследования функций различных рецепторов и разных медиаторных систем и других методов, используемых на животных. Все это создало возможности для существенного прогресса в понимании механизмов двигательного обучения. С помощью функционального мозгового картирования показано, что в процессе обучения новым координациям (зеркальное письмо, движения пальцев в разной последовательности и другие двигательные задачи) активируется комплекс мозговых структур, обычно включающий, в зависимости от характера движения, префронтальную, париетальную и соматосенсорную кору, премоторную, первичную и дополнительную моторную кору, таламус, мозжечок (100, 122, 142, 151, 181, 199, 212, 240, и мн. др.). Обнаружено последовательное включение мозжечка и премоторной коры при обучении воспроизводить определенную траекторию (226). Пока-

зано, что лишь первичная моторная кора и передний мозжечок связаны с латерализацией движения (240). Структуры, активирующиеся при имплицитном и эксплицитном обучении, различаются (151). Существенно, что при первичном обучении и при моторной практике активируются разные комплексы структур (151, 240).

Что касается исследования функций отдельных структур в двигательном обучении, то получены новые подтверждения участия в нем мозжечка, что подтверждает схемы Марра-Олбуса и Ито, однако, некоторые авторы (97) отрицают роль оливарного входа в коррекции ошибок. Имеются свидетельства роли мозжечка в программировании искусственной координации двух движений (239).

Наиболее существенным кажется смена представлений о функциях базальных ганглиев и о роли моторной коры в двигательном обучении.

Согласно современным представлениям, важную роль в функциях базальных ганглиев играет, во-первых, дофаминергический вход из компактной части черной субстанции, нейроны которой, как и дофаминергические нейроны вентральной тегментальной области, реагируют на подкрепляющие стимулы (223), и, во-вторых, сложная организация выхода из стриатума (прямой и непрямой пути), обеспечивающая выбор реакции («принятие решения») и торможение ненужных движений (150, 152, 213). С другой стороны, показано, что холинергическая система стриатума имеет отношение к контролю позного компонента выученного движения (86-88). Эти исследования являются развитием классических представлений о роли базальных ганглиев в контроле позы (189). Показана связь дофаминергических и холинергических механизмов стриатума в его интегративной деятельности (208). Существенная роль придается также взаимодействию холинергической и серотонинергической систем стриатума (183).

Характерной особенностью современного этапа исследования механизмов двигательного обучения является возобновление интереса к функциональной роли моторной коры. Обнаружены интересные особенности активности моторной коры у обезьян и человека при выполнении тонких выученных движений пальцев – когерентные осцилляции в ЭЭГ и в ЭМГ мышц кисти в диапазоне 20-30 гц (101), а также синхронизация активности нейронов моторной коры (102). Однако самым существенным является исследование самого процесса обучения.

Х. Асанума в своих пионерских работах, исследуя длительную посттетаническую потенциацию в моторной коре, показал роль ассоциативной активации двух входов в моторную кору – из соматосенсорной коры и вентро-латерального ядра

таламуса – в изменении синаптической эффективности нейронов II и III слоев моторной коры, на которых конвергируют оба входа, что является основой формирования новых связей и новых моторных навыков (98, 162, 172). При этом происходит спруаунг и формируются новые синапсы. Было обнаружено образование новых синапсов в моторной коре за счет входа из соматосенсорной коры после уменьшения таламического входа (172). Было прямо показано, что вход из соматосенсорной коры необходим для формирования новых движений, но не для воспроизведения ранее приобретенных движений (98).

В это же время были получены данные о том, что границы зон представительства различных частей тела в моторной коре могут изменяться. При микроstimуляции первичной моторной коры у животных были обнаружены быстрые и длительные изменения моторного представительства после перерезки нервов (217), при повторной микроstimуляции (197) или при изменении конфигурации конечности (218). С помощью транскраниальной магнитной стимуляции реорганизация карты моторной коры обнаружена после ампутаций (118, 144), повреждений спинного мозга (236), временной модификации сенсорных входов (113), иммобилизации (185) и повторной стимуляции коры (104). Таким образом, можно считать установленным, что соматотопическая карта первичной моторной коры пластична и может изменяться в разных ситуациях.

Анализируя вопрос об ограничениях соматотопической организации первичной моторной коры, М. Шибер (222) выделяет 6 основных ее свойств: 1) конвергентный выход с больших участков моторной коры к определенной части тела, суставу или мышце; 2) дивергентный выход, когда единичные выходные нейроны моторной коры проецируются к многим пулам спинальных мотонейронов; 3) горизонтальные связи, объединяющие значительные участки моторной коры; 4) широко распределенная активность, возникающая в больших областях моторной коры даже при очень ограниченных движениях; 5) частичное прекращение активности больших областей моторной коры одновременно влияет на множество небольших частей тела; 6) пластичность ограничивает степень контроля определенной части тела определенным участком моторной коры.

Наиболее интересными являются современные исследования пластичности моторной коры при двигательном обучении. В настоящее время существуют многочисленные подтверждения того, что первичная моторная кора вовлечена в процесс обучения. На животных изменения полученной при стимуляции карты моторного представительства показаны при обучении обезьян

зрительно-моторному слежению (219, 232) или точностного взятия пищи (198) и у крыс при обучении реакции reaching (175). Изменения границ моторного представительства пальцев или кисти наблюдались и у человека, причем не только при обучении новым движениям, но и при повторных движениях соответствующего пальца или конечности (117, 186) или при чтении пальцами текстов Брайля (201). Наличие изменений коркового моторного представительства при повторных движениях подтверждено с помощью функционального мозгового картирования (170, 227, 240). Изменения возникают через 10-40 минут (117, 186), но могут быстро исчезать после прекращения движений (220). Показано, что реорганизация в моторной коре возникает и при мысленном представлении соответствующих движений (202).

Пластичность моторной коры у человека выявляется также при различных формах обучения новым последовательностям движений (151, 205, 216, 240 и др.). Обнаружено, что путем тренировки можно изменить реакцию, вызываемую при транскраниальной магнитной стимуляции (215). Показано, что при обучении новым движениям пластические изменения в моторной коре сохраняются в течение месяцев даже при отсутствии повторений выученного движения (171). Обнаружена популяция нейронов в моторной коре обезьяны, связанная с адаптацией выученного движения к изменениям внешних сил (140). Активно дискутируется вопрос о различиях изменений в моторной коре, связанных с обучением новым движениям и с «двигательной практикой». По некоторым данным, представительство пальцев и кисти в первичной моторной коре у крыс (175) и обезьян (209) стабильно увеличивается при обучении новым движениям, но не при повторениях ранее выученных движений. Анализ изменений активности мозговых структур при функциональном картировании показывает, что при двигательной практике, в отличие от обучения, активность возникает в одном и том же полушарии, независимо от активной конечности, и может поэтому быть скорее связана с активизацией памятного следа, чем с выполнением реального движения (240).

В процессе обучения реакции reaching у крыс обнаружен синаптогенез и экспрессия fos-генов в моторной коре (174, 176). При этом увеличивался размер каудальной части представительства передней конечности. В этой же области избирательно увеличивалось число синапсов на нейронах V слоя коры. Изменений в ростральной части представительства передней конечности и в представительстве задней конечности не обнаружено. Существенно, что число синапсов увеличивалось только при обучении тонким специализированным

движениям (взятие пищевых таблеток через щель с медленно вращающегося диска), т.е. новой координации, но не при обучении нажатию на рычаг, где движение воспроизводило естественную координацию, хотя и это движение реализовалось через моторную кору. Синаптогенез при обучении специализированным движениям, но не при общем повышении двигательной активности у крыс обнаружен также в коре мозжечка (175).

Таким образом, наиболее длительные и специфические пластические изменения в моторной коре связаны с обучением новым специализированным движениям. Эти данные представляются чрезвычайно важными, т.к. широко распространенное до последнего времени представление сводит роль первичной моторной коры в обучении к трансляции моторных программ, сформированных в других структурах – мозжечке, дополнительной моторной области и т.д. Приведенные выше результаты ясно свидетельствуют о роли моторной коры, наряду с мозжечком, в программировании новых специализированных движений.

Анализ нейрофизиологических механизмов пластичности моторной коры при обучении показал специфическую роль модификации горизонтальных внутрикорковых связей (214, 220 и др.), которые выявляются у животных при локальной блокаде коркового ГАМК-торможения (165) и были показаны у человека непрямыми методами с помощью транскраниальной магнитной стимуляции (244). Обнаружено, что реорганизация моторного представительства у животных не происходит в тех частях моторной коры, где слабо выражены или отсутствуют горизонтальные связи (155). На срезах моторной коры интенсивные горизонтальные связи выявлены в слоях II–III и в слое V. Показано, что их активирующее действие опосредовано NMDA-рецепторами, блокада которых препятствует пластичности моторной коры при пассивных движениях у крыс (211) и нарушает вторичные нейронные ответы верхних слоев коры на условный стимул у кошек (51). Горизонтальные связи в первичной моторной коре способны к длительной синаптической модификации при длительной потенциации, вызываемой высокочастотной стимуляцией, или депрессии вследствие низкочастотного раздражения (148). Прямые доказательства синаптической модификации нейронов II–III слоев при обучении специализированным движениям получены при исследовании на срезах моторной коры крыс, обучавшихся доставать пищевые таблетки через узкое отверстие (214). Потенциал поля на уровне II–III слоев был существенно больше в «обученной» моторной коре, по сравнению с моторной корой второго полушария, что говорит о специфическом увеличении синаптической эффективности в этих сло-

ях при обучении. В основе этого увеличения лежит механизм, подобный длительной потенциации, т.к. в «обученной» моторной коре длительная потенция была снижена (окклюзия) (214). Эти данные были получены после 5 дней интенсивного обучения, однако, принимая во внимание полученные на человеке данные о быстром изменении активности моторной коры в процессе обучения (128, 202), возможно и исследование изменений эффективности горизонтальных связей на разных этапах обучения (220).

В последнее время все большее внимание привлекают медиаторные механизмы обучения, в том числе и в моторной коре. Роль NMDA рецепторов уже упоминалась выше. Выявлена существенная роль ГАМК-торможения в протекающих в моторной коре процессах, связанных с пластичностью и обучением, у животных (см. 220) и человека (245). Показано также, что диффузные холинергические афференты играют существенную роль в изменениях синаптической эффективности горизонтальных связей в первичной моторной коре (149). Аппликация ацетилхолина в моторную кору изменяет разные компоненты активности нейронов этой области при выполнении условного рефлекса постановки лапы на опору у кошки (83), а блокада холинорецепторов изменяет выработанные реакции reaching у крыс (33, 36). С другой стороны, показано, что блокада D1-рецепторов дофамина в моторной коре увеличивает латентность условного рефлекса постановки лапы на опору (52).

Обнаружены различные изменения активности ацетилхолинэстеразы, 5'-нуклеотидазы и аденилатциклазы в сенсомоторной коре крыс на 2-й и 45-й день после кратковременного обучения крысы доставать пищу из трубки (58) и достоверное снижение содержания белка в ядрах крупных пирамид V слоя моторной коры после переделки этой реакции на непредпочитаемую конечность (57).

Все приведенные данные говорят, что первичная моторная область принимает активное участие в процессе обучения новым специализированным движениям. Какова же специфическая роль моторной коры в этом процессе? Этому вопросу посвящен следующий раздел.

Специфика моторной коры в двигательном обучении

1. Моторная кора и консолидация памятного следа

Показано, что после обучения новому специализированному движению существует период консолидации. Обучение другому движению, проведенное сразу после первого обучения, наруша-

ет консолидацию первого навыка. Консолидация происходит градуально в течение четырех часов (109). При функциональном картировании мозга обнаружено, что в процессе консолидации происходит смена активированных структур: если в начале обучения максимальная активность наблюдается в префронтальных областях, то после консолидации – в премоторных, заднетеменных и коре мозжечка (227). Первичная моторная кора также активируется на ранних стадиях обучения (194). Показано, что повторная низкочастотная транскраниальная магнитная стимуляция первичной моторной коры, которая подавляет внутрикорковые процессы, нарушает ранние стадии консолидации при быстрых движениях складывания большого и указательного пальцев в щепоть, препятствуя увеличению ускорения и силы при повторных движениях, но не нарушает способности к повторному обучению в этот период. Однако та же стимуляция через 6 часов после первичного обучения (после консолидации) уже не влияла на воспроизведение выученных параметров движения (195). Таким образом, моторная кора вовлечена в консолидацию памятного следа при двигательном обучении. Эта функция специфична для моторной коры, т.к. в описанных выше экспериментах транскортикальная магнитная стимуляция затылочной или префронтальной области никак не влияла на процесс консолидации.

2. Моторная кора и реорганизация координаций

В процессе двигательного обучения новое движение может частично воспроизводить естественные или ранее выученные двигательные координации. Однако в ряде случаев рисунок вырабатываемого движения противоположен естественной координации, которая в таких случаях должна быть заторможена в процессе обучения. Например, при обучении собаки избавляться от электрокожного раздражения лапы путем ее разгибания безусловный флексорный рефлекс должен быть подавлен. Разработан ряд экспериментальных моделей такой переделки координаций у животных (см. 40). В последние 15 лет истекшего столетия стала интенсивно исследоваться также реорганизация координаций у человека, чаще в бимануальных ритмических движениях, например при асимметричных движениях рук (*antiphase movements*) (115, 173, 233), сначала в связи с анализом таких движений с позиций нелинейной динамики (173, 206), а затем и с физиологических позиций (115, 233 и др.). Торможение естественных синергий, мешающих выполнению вырабатываемого движения, отмечено в ряде этих работ (138, 234). В настоящее время исследуется и изменение активности мозговых структур в та-

ких сложных движениях с помощью функционального картирования мозга (121, 142 и др.).

В экспериментах на животных показано (7, 38–40), что моторная кора играет основную роль в торможении натуральных координаций, мешающих осуществлению вырабатываемого движения. Выяснилось, что такие координации, которые были сформированы на основе переделки и вытормаживания ненужных и мешающих движений, необратимо нарушаются после повреждения моторной коры соответствующего полушария. При этом вновь проявляется и доминирует ранее заторможенное натуральное движение. Хотя «смысловая программа» выученного движения сохраняется – животное пытается выполнить это движение, его «координационная программа», включающая торможение мешающей натуральной синергии, не может реализоваться в силу отсутствия выработанных в процессе обучения влияний моторной коры, обеспечивающих торможение мешающей синергии (40). Было показано, что перерезка пирамид приводит к таким же нарушениям (156), т.е. соответствующие нисходящие влияния передаются по пирамидному тракту. Восстановление выученной координации не происходит даже при интенсивной тренировке в течение нескольких лет (40). При этом выученная координация может выполняться и после удаления моторной коры, если мешающая ей натуральная координация устранена. Например, собака, обученная получать пищу путем подъема передней лапой чашки с пищей и удерживания поднятой лапы во время еды (66), не может выполнять эту координацию после удаления моторной коры контралатерального полушария, т.к. ей мешает естественная координация – опускание передней лапы при опускании головы в кормушку, которая была переделана и заторможена во время обучения, но растормозилась после операции (38–40, 64). Однако животное может выполнять выработанную реакцию – есть с поднятой лапой – и после операции, если чашка с пищей при подъеме лапы подается сверху, например, через блок или из высокой кормушки (156). В этих случаях собака не должна опускать голову и мешающая естественная координация не возникает.

Показано, что после билатерального разрушения премоторных и теменных ассоциативных областей коры (63) или зубчатого и промежуточного ядер мозжечка (8) при сохраненной моторной коре возникают сходные нарушения координации, однако, они кратковременны и исчезают после 3–4 недель послеоперационной тренировки. Кратковременные нарушения реорганизованной координации после функционального выключения зубчатого ядра наблюдались и в других работах (239). Таким образом, торможение мешающих

синергий является специфической функцией моторной коры, а не результатом передачи через моторную кору тормозящих влияний из других структур мозга. Очевидно, в процессе обучения в моторной коре формируется программа, включающая два компонента: рисунок новой координации и рисунок специализированных нисходящих влияний, обеспечивающих торможение мешающих натуральных координаций. Учитывая приведенные выше данные о пластичности моторной коры в процессе обучения, включая формирование новых синапсов и т.д., это представляется очень вероятным. Приведенные данные свидетельствуют также, что даже после сильного упрочения («автоматизации») таких сложных координаций корковый контроль этих движений сохраняется, а не передается нижележащим уровням.

Результаты функционального картирования мозга у человека при обучении новым координациям приведены выше (стр. 10). На основании этих работ трудно сделать определенное заключение о специфической связи моторной коры с реорганизацией координаций у человека. Показана, однако, существенная роль дополнительной моторной области в выполнении негомологических (antiphase) движений руки и ноги (121). Дальнейшие исследования должны выяснить, существуют ли различия в структурной организации переделки натуральных координаций у животных и человека.

3. Моторная кора и обучение новой позе

Хотя в 70–80-х годах XX века было показано, что в перестройке позы, сопровождающей движения конечностей, участвует и моторная кора (39, 106, 190), классическое заключение, что основная роль принадлежит другим системам (46, 94), остается в силе (18, 39–40). В связи с этим возник вопрос, играет ли моторная кора столь важную роль в обучении новому рисунку перестройки позы у животных, какую она играет при реорганизации других координаций. Для его выяснения естественный (т.н. «диагональный») рисунок перестройки позы (однонаправленные изменения опорных давлений в «диагональных» парах конечностей) у собаки был путем специального обучения заторможен и переделан в «односторонний» рисунок (однонаправленные изменения опорных давлений в ипсилатеральных парах конечностей) (157). Оказалось, что, как и в других экспериментальных моделях, после удаления моторной коры переделанный рисунок перестройки позы исчезает и растормаживается естественный диагональный рисунок (40, 157). Однако в отличие от других моделей, это происходило лишь после билатерального повреждения моторной коры, что естественно, принимая во внимание билатераль-

ную организацию рисунка перестройки позы. Другой особенностью центрального контроля реорганизации позного рисунка является то, что в ней участвует не только моторная кора, но и мозжечок. Было обнаружено, что билатеральное разрушение зубчатого ядра также приводит к утрате выученного одностороннего рисунка перестройки позы, однако, в отличие от результатов удалений моторной коры, он может быть восстановлен после повторной тренировки (158). Компенсация происходит за счет промежуточных ядер, последующее разрушение которых приводит к полной и некомпенсируемой потере новой координации (158).

Исследование роли моторной коры в формировании новой координации позы и движения у человека проводилось на модели бимануальной реакции разгрузки (126, 203), в которой сидящий человек подъемом груза одной рукой вызывает разгрузку второй руки. При этом возникает реакция разгрузки – флексия предплечья разгружаемой руки. При повторениях этой процедуры амплитуда разгрузки уменьшается – происходит имплицитное (бессознательное) обучение стабилизации предплечья. При этом перед моментом разгрузки возникает упреждающее торможение флексоров предплечья разгружаемой (позной) руки. Показано, что у больных с постинсультными гемипарезами на стороне позной руки грубо нарушается процесс такого обучения (161, 192) и в первую очередь исчезает упреждающее торможение флексоров. В то же время у больных паркинсонизмом и у больных с другими повреждениями, не затрагивающими внутреннюю капсулу, нарушения обучения гораздо менее значительны. Предполагается, что у больных с гемипарезами нарушения обучения в основном связаны с исчезновением выработанных специфических влияний моторной коры, вызывающих торможение флексоров.

У больных с постинсультными гемипарезами грубо нарушается обучение произвольному контролю центра давлений под зрительным контролем. Показано, однако, что кроме первичной моторной коры в таком обучении принимают участие также премоторная и теменно-височная области (77).

Таковы известные в настоящее время специфические функции моторной коры в двигательном обучении. Одной из них, как мы видели, является торможение ненужных и мешающих естественных координаций. Представляется очень важным исследование нейрофизиологических основ такого торможения. Уже достаточно давно показано наличие тормозящих влияний пирамидного тракта на мотонейроны (167, 180, 210). В последнее время такие влияния обнаружены у человека в реальных движениях, главным образом, путем

транскраниальной магнитной стимуляции, в ряде случаев сочетаемой с нейрокартингом (116, 124, 145, 196, 205, 231 и др.). Этот метод представляется весьма перспективным для таких исследований. В ближайшем будущем можно ожидать появления целенаправленного исследования кортико-спинального торможения при выгорании мешающих координаций в процессе формирования нового движения.

Проблематика и важнейшие результаты исследований структурных основ двигательного обучения в СССР и России. Степень влияния российских ученых на развитие этого направления в мировой науке

1. Некоторые исторические вехи

У истоков российской физиологии движений стояли И.М. Сеченов, И.П. Павлов и В.М. Бехтерев. Все они внесли вклад в формирование классических представлений в этой области. И.М. Сеченов, как и Д.Х. Джексон, говорил о многоуровневости механизмов управления движениями. В лаборатории И.П. Павлова была проведена работа Ю. Конорского и С. Миллера (44), основополагающее исследование инструментального обучения в нашей стране. Ученик И.П. Павлова Г. Зеленый начал исследование реорганизации естественных координаций при обучении (35). В.М. Бехтерев был одним из ведущих мировых исследователей мозговой локализации функций. В его лаборатории В.П. Протопоповым была разработана методика классических двигательных («сочетательных») рефлексов (67), впервые исследовалась пластичность нервных структур – изменение возбудимости соседних корковых областей после удаления моторной коры (32), явление, лишь через полвека привлекшее внимание исследователей (141).

Огромное значение для развития физиологии двигательного обучения имели работы Н.А. Бернштейна (см. 10, 11), чей вклад в эту область невозможно переоценить. Им впервые высказана идея кольцевого управления и «модели потребного будущего», сличающей результат действия с его планом, разработаны представления о динамике процесса обучения (от жесткой мышечной коактивации до максимального использования инерционных сил), об ограничении степеней свободы, о существенных и несущественных параметрах движения, о смене уровней управления при автоматизации движений и т.д. Влияние Н.А. Бернштейна на развитие этой области науки было задержано в 50-е гг. и лишь в середине 60-х гг. его работы были переизданы. После их перевода и издания за рубежом Н.А. Бернштейн приобрел широкую известность. Его влияние на развитие

современной физиологии движений в мире значительно. Регулярно в разных странах проходят симпозиумы «Прогресс в физиологии движений», посвященные развитию идей Н.А. Бернштейна. Среди учеников и последователей Н.А. Бернштейна – В.С. Гурфинкель, М.Л. Цетлин, М.А. Алексеев, Р.С. Персон, М.Л. Шик и другие известные ученые. Большое значение имели контакты Н.А. Бернштейна и его учеников с такими известными математиками как И.М. Гельфанд и их совместные семинары, продолжавшиеся затем в лаборатории В.С. Гурфинкеля.

Существенный вклад в физиологию движений внесли П.К. Анохин и его ученики. Исследования пластичности нервных связей в процессе компенсации (4), представления о роли афферентации о результате движения, об акцепторе действия, вошедшие в теорию функциональных систем (5), широко известны. Ученики П.К. Анохина, А.И. Шумилина (94), М.Ф. Корякина (46) впервые обнаружили и исследовали перестройку позы, предшествующую и сопровождающую движение конечности у собак. Позже В.Е. Беленький с соавт. (9) показали перестройку позы перед движением у человека, что оказало значительное влияние на развитие этих исследований в мире (108; 119 и др.).

В качестве исследования, оказавшего определяющее влияние на развитие соответствующего направления в мире, следует назвать серию работ М.Л. Шика, Г.Н. Орловского и Ф.В. Северина (92, 93) о стволовых механизмах управления локомоцией.

Существенную роль в развитии исследований двигательного обучения сыграл Г.В. Скипин. В его лаборатории были созданы экспериментальные модели новых форм движений у собак (20, 66, 74), и начато исследование мозговых механизмов реорганизации координаций (38, 68). Важное значение для развития этого направления имели контакты и дискуссии Г.В. Скипина и его сотрудников с Ю. Конорским, Э.А. Асратян, в лабораторию которого вошел затем коллектив сотрудников Г.В. Скипина, продолжал и развивал эту традицию на периодических симпозиумах «трех лабораторий» – Э.А. Асратяна, Ю. Конорского и Я. Буреша, которые затем переросли в симпозиумы «трех институтов» «Мозг и поведение». Это общение, а также систематические визиты российских ученых в лаборатории Ю. Конорского и Я. Буреша в 60–70-е гг. чрезвычайно способствовали взаимопроникновению научных идей и методических подходов.

В Санкт-Петербурге физиология движений активно исследовалась в лаборатории Н.А. Рокотовой, возглавляемой затем Ю.Т. Шапковым, а ныне Ю.Т. Герасименко, а также в лабораториях Н.Ф. Суворова, возглавляемой ныне В.Т. Шуваевым, и

А.С. Батуева, Н.Ф. Суворов и его сотрудники традиционно исследовали роль базальных ганглиев в условнорефлекторном поведении. Непосредственно с двигательным обучением связаны очень интересные исследования К.Б. Шаповаловой о роли холинергической системы стриатума в перестройке позы перед движением (85–88).

Особенности афферентной организации движений активно и плодотворно исследовались в лабораториях А.С. Батуева (мультисенсорная конвергенция), В.С. Гурфинкеля (взаимодействие афферентаций, «схема тела»), И.Б. Козловской (влияние невесомости, роль опорной афферентации).

Значительный интерес представляли нейрофизиологические исследования двигательных систем. Были исследованы особенности нисходящих влияний разных супраспинальных структур (47, 225), спраунг при функциональных изменениях (80). Эти работы имели заметное влияние на мировой уровень исследований в области моторного контроля.

2. Современное состояние исследований

Мы остановимся лишь на работах, непосредственно связанных с исследованием структур мозга, участвующих в двигательном обучении, в первую очередь с исследованиями функций моторной коры и в меньшей степени базальных ганглиев и мозжечка в этом процессе.

Нейрофизиологические исследования

Нейрофизиологические работы в значительной степени связаны с исследованием синаптической пластичности моторной коры. Работы российских исследователей по долговременной потенциации и депрессии в моторной коре были одними из первых в мировой литературе (19, 22, 72) и оказали заметное влияние на развитие этой области. В настоящее время эти исследования развиваются в нескольких направлениях. Одни из них сосредоточены на анализе пластичности транскаллозальных связей моторной коры (15, 16). Обнаружены как длительная потенциация, так и депрессия транскаллозально связанных нейронов. Показана возможность одновременной потенциации в одних синапсах и депрессии в других синапсах того же нейрона. Анализируются возможные механизмы межполушарной синхронизации в моторной коре (73). Другие работы посвящены анализу сопряженной импульсации пар нейронов сенсомоторной коры в процессе обучения (14). Показана связь сопряженной активности с параметрами стимула. В условиях создания ритмической двигательной доминанты обнаружена трансформация структуры межнейронных связей: усиливалось взаимодействие взаимоудаленных нейронов преимущественно за счет влияний

меньших нейронов на большие. Предполагается длительная циркуляция информации по замкнутым цепям нейронов между микроучастками сенсомоторной коры (13, 14, 24). Работы последней группы продолжают исследования коллектива, руководимого У.Г. Гасановым, о межнейронных взаимодействиях при обучении и коррелируют с приведенными выше исследованиями синхронизации в моторной коре при выученных движениях (102). Однако представляется, что эти исследования недостаточно известны за рубежом и не оказывают заметного влияния на развитие данного направления.

Существенный интерес представляют исследования группы В.И. Майорова, анализирующие нейрофизиологические основы инструментальной реакции постановки лапы на опору у кошки, запускающейся с необычного афферентного входа: движение вызывается при тактильном раздражении вентральной, а не дорзальной, как обычно, поверхности запястья (53). Авторами детально исследованы ранние и поздние реакции нейронов моторной коры, связанные с этой реакцией. Показано, что в процессе переделки врожденной сенсомоторной координации нейроны, связанные с поемом лапы, которые в норме активируются с дорзальной стороны кисти и предплечья, возбуждаются в ответ на вентральную стимуляцию (48). После выработки условного рефлекса в двигательной коре кошек появляются вторичные (в постстимульном интервале 30–120 мс) NMDA-зависимые компоненты ответов на условный сигнал, природа которых интенсивно исследуется (51). Исследуются холинергические и дофаминергические механизмы в активности моторной коры (56, 83). Работы этой группы представляются исключительно важными для понимания изменений в моторной коре при реорганизации координаций.

При исследовании холинергических механизмов моторной коры в реорганизации координаций при обучении показана разная роль холинергической системы в реализации врожденных и выученных координаций (33). Обнаружено, что локальная блокада М-холинорецепторов в моторной коре атропином снимает выработку торможения конкурирующих двигательных реакций (37). Этот результат согласуется с данными о роли холинергических связей в пластичности моторной коры (149) и проливает свет на природу формирования торможения мешающих координаций при обучении новым движениям.

Поведенческие исследования

Об исследованиях роли моторной коры в реорганизации координаций и торможении мешающих движений у животных уже упоминалось

выше (стр. 17–18). Следует подчеркнуть, что это направление является оригинальным. Оно возникло в 60-е гг., когда моторная кора рассматривалась главным образом как корковый «общий конечный путь». До относительно недавнего времени роль этой области в реорганизации координаций при формировании новых движений не обсуждалась в мировой литературе, а соответствующие публикации (156) не находили отклика. Однако в настоящее время эти исследования вызывают широкий интерес (157–161). Они активно обсуждались на ряде недавних международных конференций (11-я конференция Общества по нервному контролю движений, Севилья, 2001, 3-й симпозиум «Прогресс в физиологии движений», Монреаль, 2001).

Исследования функций моторной коры у человека

В последнее время, наряду с продолжением работы на животных, кортикальные механизмы формирования новых движений исследуются и у человека, главным образом, у больных с постинсультными гемипарезами. Обнаружены нарушения обучения произвольному контролю позы у постинсультных больных (77). Показаны различия во временном ходе обучения, зависящие от вовлечения в очаг поражения, кроме моторной коры, премоторной или теменно-височной области (77, 200). Эти работы вызывают большой интерес также, как новый эффективный метод реабилитации постинсультных больных.

Другой подход к исследованию функций моторной коры у человека состоял в использовании транскраниальной магнитной стимуляции. Показано, что при стоянии на неустойчивой опоре ответ мышц ног на стимуляцию моторной коры в области представительства ног возрастал в 2–2,5 раза, хотя тоническая активность соответствующих мышц при переходе от стояния на твердом полу к стоянию на неустойчивой опоре увеличилась незначительно (41).

Ряд исследований посвящен роли базальных ганглиев, и в первую очередь хвостатого ядра, в двигательном обучении. Это, прежде всего, работы К.Б. Шаповаловой (85–88), показавшие важную роль холинергической системы стриатума в условнорефлекторной перестройке позы. Эти работы широко известны в нашей стране и за рубежом. В других работах (17) показана асимметрия восстановления реакции reaching у крыс после повреждений хвостатого ядра правого или левого полушария. Эти работы относятся к новому и еще мало разработанному направлению физиологии движений – асимметрии компенсаторных процессов. Асимметрия восстановления может быть связана с нейрхимической асимметрией стриатума

(123). Дальнейшее развитие этих исследований кажется весьма перспективным.

Новые данные о структуре и связях стриатума вызвали появление ряда теоретических работ, в которых анализируются и моделируются его функции. На основе анализа современных данных И.Г. Силькис в ряде работ (70, 71) разработала гипотезы функционирования и синаптической пластичности нейронов стриатума и мозжечка, основанные на развитии длительной потенциации/депрессии. Следует сказать, что в современной отечественной литературе в области мозговой организации движений мало теоретических исследований, поэтому появление вышеназванных работ очень существенно.

Следует отметить также начатые Ю.Т. Шапковым и успешно развиваемые ныне Ю.П. Герасименко с сотрудниками (26, 27) и Е.Ю. Шапковой (224) исследования, посвященные активации спинального генератора шагания при эпидуральной стимуляции спинного мозга у человека. Эти работы имеют как важное теоретическое, так и практическое значение.

3. Степень влияния российских ученых на решение основных проблем центральной организации двигательного обучения. Состояние отечественного потенциала в данной области

Влияние на мировую науку таких ученых как Н.А. Бернштейн, П.Г. Костюк, А.И. Шаповалов хорошо известно. В этом разделе мы остановимся на влиянии описанных выше современных исследований.

В целом эти исследования, безусловно, оказывают заметное влияние на решение основных проблем физиологии двигательного обучения. Естественно, что вклад работы разных научных коллективов различен. Значительное влияние на развитие соответствующей области оказали исследования синаптической пластичности в моторной коре – посттетанической потенциации и депрессии (19, 22, 72). Значительный вклад вносят работы группы А.И. Майорова, исследующие нейронные механизмы сенсомоторной реорганизации при обучении (51–55), а также исследования этой и других групп, связанные с анализом роли холинергической, дофаминергической и других медиаторных систем в процессе обучения и реорганизации координаций (33, 37, 56, 83).

Как уже отмечалось выше, определяющее влияние на развитие соответствующего направления внесли исследования стволовых генераторов локомоции (92, 93). Значительное влияние оказали также работы И.Б. Козловской с соавторами о роли мозжечка в создании двигательных программ при обучении (42, см. стр. 8).

Представляется, что работы о центральных механизмах реорганизации естественных координаций (роль моторной коры и пирамидной системы, красного ядра, мозжечка, (7, 8, 38–40, 62–64, 139, 156–161, 204), которые являются приоритетными, внесли значительный вклад в решение основных проблем центральной организации двигательного обучения. Возникновение этого направления связано с разработкой в лаборатории Г.В. Скипина новых оригинальных методик инструментальных рефлексов на базе переделки естественных координаций. Эта линия исследований является продолжением работ Г. Зеленого с соавторами (35) и до работ Я. Буреша с соавторами (111) не имела аналогов в зарубежной литературе.

Говоря об исследованиях физиологии движений у человека, следует сказать, прежде всего, о значительном вкладе коллектива, руководимого В.С. Гурфинкелем, основным направлением работы которого является анализ пространственной ориентации, формирования схемы тела и роли различной афферентации в этом процессе (29–31).

Определяющее значение для прорыва в представлениях об общих принципах супраспинального управления движениями имели работы А.Г. Фельдмана, создавшего теорию равновесной точки, согласно которой в покое (равновесное положение) определенная нагрузка на мышцу соответствует определенной степени ее растяжения. Чтобы совершить движение, супраспинальная команда меняет лишь порог рефлекса на растяжение, т.е. устанавливает новый уровень возбудимости спинальных мотонейронов, после чего движение происходит автоматически – конечность перемещается в новое равновесное положение, когда степень растяжения мышц соответствует нагрузке (81, 135).

Определяющее влияние на развитие соответствующего направления оказали также работы И.Б. Козловской и ее сотрудников, прежде всего выяснение роли опорной афферентации в формировании вертикальной позы (179), а также пионерские исследования механизмов адаптации к длительной невесомости (42, 134, 178).

Однако большинство описанных исследований управления движениями у человека не связано с анализом обучения и его центральных механизмов. Определенное влияние оказывают проводимые в настоящее время исследования обучения новой позе после поражения моторной коры или пирамидного тракта (77), как обнаружилось на симпозиуме «Прогресс в физиологии движений-III», Монреаль, 2001.

Таким образом, многие работы российских ученых внесли вклад в развитие соответствующе-

го направления науки. Однако не все они хорошо известны за рубежом, даже в коллективах, решающих сходные задачи. Причинами недостаточной популярности этих исследований являются, во-первых, недостаточное число публикаций этих работ в основных международных журналах с высоким импакт-индексом. Это связано отчасти с трудностью публикации в таких журналах, особенно для работ, написанных на не очень хорошем английском, что характерно для многих наших работ. Возможно, следует как-то стимулировать публикации в зависимости от импакт-индекса журнала, как это делается в некоторых институтах. Во-вторых, российские ученые принимают недостаточное участие в международных конференциях и симпозиумах по проблемам физиологии движений. Это, в первую очередь, связано с материальными проблемами – большой оргвзнос, высокая стоимость дороги и проживания. Здесь большую роль играет РФФИ, оказывающий помощь участникам конференций, однако, она явно недостаточна. Между тем участие в конференциях необычайно важно. Ю. Конорски говорил, что нужно доложить свои данные 7 раз, прежде чем они станут известными. Кроме того, невозможно переоценить роль личного общения между учеными, работающими над одной проблемой. В-третьих, иногда результаты работы бывают преждевременными и не воспринимаются научной общественностью. Так произошло с исследованием роли моторной коры в реорганизации координаций (см. стр. 24).

Степень влияния российских ученых на решение основных проблем физиологии двигательного обучения тесно связана с **состоянием отечественного потенциала в этом направлении**. В России имеется ряд сильных и активных коллективов, работающих в этом направлении. Однако большинство их сосредоточено в Москве и Санкт-Петербурге, хотя имеется и ряд успешно работающих групп в регионах (А.Б. Трембач с соавторами в Ростове-на-Дону, И.Н. Плещинский с сотрудниками в Казани, И.В. Проничев в Ижевске и др.). Правда, с развитием Интернета проблема общения с коллегами и доступа к литературе не так остра, как ранее. Кроме того, ряд научных фондов специально поддерживает исследования в регионах.

Существенной проблемой является недостаток аппаратуры. Для исследований двигательного обучения необходимо дорогостоящее оборудование, прежде всего, системы для регистрации и анализа движений, а также оборудование для функционального мозгового картирования. В России существует несколько систем позитронно-эмиссионной томографии – в Институте мозга человека и в некоторых лечебных учреждениях, однако,

они не связаны с этой проблематикой, а исследования являются дорогостоящими.

Наконец, кадровая проблема. Как обычно, значительная часть молодежи уезжает за границу. Тем не менее в некоторых научных коллективах есть активная работоспособная молодежь. Кажется, имеется некоторая тенденция к росту процента молодых сотрудников, по крайней мере, в некоторых лабораториях.

Б2. Исследования, финансируемые РФФИ

РФФИ поддерживает большинство работ, выполняемых в области центральных механизмов двигательного обучения.

Исследования роли моторной коры в двигательном обучении

1. Исследования нейронной пластичности моторной коры

Проекты **98-04-48368** и **01-04-48251** связаны с исследованием длительной посттетанической потенциации нейронов моторной коры в ответ на стимуляцию транскаллозального входа (15, 16). Обнаружена как длительная потенциация, так и депрессия транскаллозально связанных нейронов. Показана возможность одновременной потенциации в одних синапсах и депрессии в других синапсах того же нейрона. Анализируются возможные механизмы межполушарной синхронизации в моторной коре (73), а также механизмы, связанные с потенциацией в гиппокампе, мозжечке и стриатуме (70, 71).

Проекты **98-04-49396** и **01-04-48208** посвящены анализу сопряженной импульсации пар нейронов сенсомоторной коры в процессе обучения (13, 14). Показана связь активности с параметрами стимула. В условиях создания ритмической двигательной доминанты усиливалось взаимодействие взаимоудаленных нейронов преимущественно за счет влияний меньших нейронов на большие. Предполагается длительная циркуляция информации по замкнутым цепям нейронов между микроучастками сенсомоторной коры (13, 14, 24).

2. Исследования роли моторной коры в реорганизации координаций и позном контроле

а) Исследования кортикальных механизмов реорганизации сенсорного входа (проекты **96-04-50248** и **99-04-49350**).

При исследовании реакции постановки лапы на опору, запускающейся с необычного сенсорного входа (стимуляция вентральной поверхности

кисти и предплечья) обнаружены изменения активности нейронов моторной коры: возникает инверсия, т.е. нейроны, которые активируются во время подъема лапы, возбуждаются в ответ на вентральную стимуляцию сильнее, чем на дорзальную. При использовании этой реакции в качестве инструментальной в ответ на условную стимуляцию поля 5 теменной коры обнаружены вторичные NMDA-зависимые компоненты нейронных ответов (54). Показана долговременная потенциация этих компонентов при стимуляции входа в моторную кору с поля 5 (55). Исследованы холинергические и дофаминергические механизмы реализации выученной реакции (51, 56, 83). Показано, что при растормаживании моторной коры бикукуллином, вторичные компоненты усиливаются (51) и, что очень важно, полностью сохраняются условнорефлекторные перестройки нейронных реакций и выработанная координация между сенсорным входом и двигательным выходом. Это означает, что при формировании такой реакции не формируется внутрикорковое торможение естественного входа.

Эти работы являются оригинальными и, по-видимому, одними из немногих в мире исследованиями нейронных механизмов сенсомоторной реорганизации.

К этому же направлению можно отнести проекты **96-04-50748** и **99-04-49751**. В этих исследованиях анализируются нейрохимические корковые механизмы формирования новой координации в реакции reaching у крыс. Обнаружены различные эффекты действия введенных в моторную кору агонистов и антагонистов холинергической системы на локомоцию и на выработанные движения, одно из которых представляет собой переделанную естественную координацию (33). Исследовано также действие ганглиозидов на различные типы двигательных реакций (34).

Таким образом, роль холинергических механизмов моторной коры в двигательном обучении, которая в настоящее время привлекает внимание исследователей в мире, анализируется и в рамках проектов РФФИ.

б) Исследования коркового контроля моторной реорганизации у животных (проекты **93-04-6267**, **96-04-49412**, **98-04-47288**, **99-04-48885**).

Исследуются центральные механизмы реорганизации и торможения мешающих координаций при формировании новых движений. Особенность этих работ состоит в сочетании методов инструментального обучения, хирургических повреждений исследуемых мозговых структур и широком применении методов математического моделирования. Как говорилось на стр. 24 и 26, это направление является оригинальным и оказывает значительное влияние на исследования в

этой области. В процессе исследований выявлены особенности кортикального контроля реорганизации координаций. Показано, что естественная синергия, тормозящаяся при выработке пищедобывательной реакции у собак, не является вестибулярным или шейным рефлексом (204). Выявлены ЭМГ особенности реорганизации (62, 64). Из полученных данных следует, что в процессе обучения в моторной коре создаются две программы, одна из которых обеспечивает координационный рисунок новой синергии, а вторая – торможение интерферирующих синергий (160). Показано, что моторная кора обеспечивает также реорганизацию позы в процессе обучения (40, 157–161). Выявлены особенности изменений функционального состояния коры (соматосенсорных вызванных потенциалов) в процессе реорганизации рисунка перестройки позы (23). Исследована также роль ядер мозжечка в процессе реорганизации рисунка перестройки позы и показано, что после разрушения зубчатого ядра компенсация осуществляется промежуточным ядром мозжечка (158).

в) Исследования механизмов двигательного обучения у человека.

Проекты **98-04-47288, 99-04-48885, 01-04-48924 и 01-04-49296.**

В последние годы, наряду с продолжением исследований на животных, проводится биомеханическое, физиологическое и клинко-физиологическое исследование и математическое моделирование реорганизации координаций при двигательном обучении у человека в норме и патологии – при поражениях моторной коры и пирамидной системы (после нарушений кровообращения в бассейне средней мозговой артерии), нигро-стриарной системы (при паркинсонизме) и мозжечка (при генетических и васкулярных поражениях). Выявлены особенности контроля координации позы и движения при аксиальных синергиях в норме и при паркинсонизме. Обнаружены нарушения обучения новой координации позы и движения в бимануальной реакции разгрузки при паркинсонизме, поражениях внутренней капсулы и других участков мозга, и показана специфическая роль путей, проходящих во внутренней капсуле, в таком обучении (159, 161, 192, см. стр. 19–20).

Следует специально остановиться на проекте **01-04-49296.** В рамках этого проекта разработана новая методика обучения произвольному контролю позы при зрительной обратной связи. Исследован характер обучения произвольному контролю центра давлений, и выяснена его зависимость от латерализации и локализации поражения у больных с гемипарезами (77, 200).

Показано, что степень обучения зависит от латерализации и локализации очага поражения, интенсивности нарушений проприоцептивной чувствительности и степени нарушений вертикальной позы (асимметрия распределения опорных давлений, амплитуда колебаний центра давлений) и не зависит от тяжести моторного дефицита (пареза и спастичности). Определены клинко-стабилометрические корреляты нестабильности вертикальной позы с локализацией очага поражения, степенью нарушения глубокой чувствительности и тяжестью пареза, и асимметрии позы с латерализацией очага поражения. При болезни Паркинсона определены клинко-стабилометрические корреляты нестабильности вертикальной позы с гипокинезией.

Результаты исследований показывают, что, как и у животных, моторная кора у человека играет специфическую роль в формировании новых движений и торможении интерферирующих синергий.

Исследуются особенности такого обучения у больных паркинсонизмом и больных с поражениями мозжечка.

Следует особо подчеркнуть **практические результаты исследования произвольного контроля позы у постинсультных больных (проект 01-04-49296).** Показано, что процесс обучения оказывает положительное влияние на степень моторных нарушений и на асимметрию распределения опорных давлений в позе стояния. Перестройка позы при перемещении корпуса происходит в основном за счет разрушения сформировавшегося стереотипа «неиспользования» паретичной ноги. Улучшается также общее функциональное состояние больных. Новый метод реабилитации поздних нарушений вводится в клинческую практику.

Проект **00-04-48156** связан с исследованием роли моторной коры в контроле позы у человека. При стоянии на неустойчивой опоре транскраниальная магнитная стимуляция моторной коры вызывает ответ мышц голени и бедра, который существенно превышает ответ при стоянии на полу. В то же время активность соответствующих мышц, связанная с поддержанием равновесия на полу и на неустойчивой опоре, различается несущественно. На основании этих данных делается заключение о повышении эффективности кортико-спинальных связей при стоянии на неустойчивой опоре (41). Следует подчеркнуть, что это исследование проводится с использованием очень перспективного метода транскраниальной магнитной стимуляции, с помощью которого в последнее время получены чрезвычайно интересные данные, в частности, о тормозных механизмах моторной коры (см. стр. 34).

Исследования сенсомоторной интеграции и генераторов локомоции

Проекты **93-04-20520, 96-04-48608, 99-04-48758, 99-04-48450, 99-04-48305** посвящены исследованию сенсомоторной интеграции и роли различных афферентных систем в формировании системы внутреннего отсчета и позной координации. На основе разработанных в коллективе методов выявления шейно-тонических реакций на здоровом человеке было показано, что реакции, которые на животных считаются классическими примерами рефлекторных позных автоматизмов, в сильной степени определяются состоянием внутренней модели, т.е. тем, как описывается взаимное положение головы, туловища и ног в системе внутреннего представления. Установлено, что выбор системы отсчета во многом определяется априорными сведениями об объектах внешнего мира, с которыми человек поддерживает контакт (жесткость, несмещаемость и др.). Так, в условиях поворотов корпуса относительно фиксированной в пространстве головы контакт с внешним массивным предметом вызывает исчезновение иллюзии поворота головы и резкое изменение характера движений глаз. В опытах с лево-правой зрительной инверсией экспериментально продемонстрирована возможность исключительно быстрой перестройки внутренней модели сенсомоторных отношений в результате активных движений в условиях постоянного зрительно-моторного конфликта. Показано наличие отдельных каналов оценки движения тела и его положения (29–31, 120).

Проекты **95-04-12616, 98-04-49097 и 01-04-49204** посвящены исследованию спинальных генераторов шагательных движений у человека при эпидуральной стимуляции спинного мозга после его травмы. Доказывается наличие автономных спинальных генераторов шагания (125) и исследуются механизмы их активности (26, 27).

Исследования функций стриатума в двигательном обучении

Эта группа работ включает проекты **93-04-21061, 96-04-48683 и 99-04-49683**. Исследовалась роль холинергической системы стриатума в выработке и осуществлении инструментальной реакции избегания по Петропавловскому. Показано, что введение агонистов холинергической системы (карбахолин) в хвостатое ядро приводит к улучшению выполнения инструментального движения, тогда как антагонист холинергической системы скополамин нарушал выполнение выработанной реакции (85). Обнаружено, что холинергическая система неостриатума вовлечена в регуляцию основного компонента перестройки позы и тонической составляющей движения (86).

Предполагается неоднозначное действие разных субтипов М-холинорецепторов (88). Полученные данные являются оригинальными и соответствуют мировому уровню исследования функций стриатума.

В заключение следует отметить участие РФФИ в поддержке важного научного мероприятия – большой международной конференции «Мозг и движение» (грант № **97-04-58017**), состоявшейся в Петербурге и Москве в 1997 г., в которой приняли участие около 150 ученых, половина которых являлась самыми крупными мировыми авторитетами в области физиологии движений и двигательного обучения. Успешное проведение этой конференции весьма способствовало дальнейшему развитию международных научных контактов и прогрессу этой области науки о мозге.

Кроме того, РФФИ поддерживал ряд ученых, принимавших участие в зарубежных конференциях и симпозиумах, что также имело большое значение.

В3. Соответствие проектов РФФИ и актуальных проблем двигательного обучения

Как видно из вышеизложенного, проводящиеся в России исследования по наиболее актуальным проблемам двигательного обучения – пластичность моторной коры, роль моторной коры в реорганизации координаций, функции стриатума и мозжечка в двигательном обучении, сенсомоторная интеграция – поддерживаются РФФИ. Автору неизвестны работающие в этом направлении научные школы, которые не имеют грантов РФФИ. В то же время отдельные интересные проекты подчас не получают грантов. Это может быть связано с несовершенством заявок, поэтому, видимо, следует большее внимание уделять существу проекта.

Заключение

Подведем некоторые итоги. Основным результатом исследований последнего десятилетия является утверждение представлений о функциональной пластичности мозговых структур, в первую очередь первичной моторной коры, структуры, наиболее специализированной и рассматривавшейся ранее как «эффекторная воронка мозговой коры». В настоящее время доказано активное участие моторной коры в процессе обучения – образование новых синапсов, изменение границ представительства разных частей тела. Показано, что синаптогенез происходит только при формировании новых специализированных движений, но не при тренировке ранее выученных движений. В то же время границы моторного

представительства могут изменяться и при моторной тренировке. В значительной степени выяснены специфические функции первичной моторной коры в процессе двигательного обучения – консолидация памятного следа, торможение координаций, мешающих выполнению выучиваемого движения. Активно исследуются интимные механизмы перестроек в моторной коре – роль горизонтальных связей II–III слоев, холинергические и дофаминергические механизмы.

Использование методов функционального мозгового картирования в основном подтвердило разработанные в 70-х гг. схемы взаимодействия мозговых структур при обучении новым движениям. Показано, что в этом процессе принимают участие префронтальная и париетальная ассоциативная кора (идея и планирование движения, согласно классическим схемам), премоторная и дополнительная моторная кора (по классическим

схемам, инициация движения), мозжечок и моторная кора (формирование координационных программ). Очень важным является выяснение различий между комплексами структур, активирующихся при обучении и при воспроизведении ранее выученного движения, что позволяет еще ближе подойти к специализации структур в процессе обучения.

Согласно новым представлениям, базальным ганглиям приписывается важная роль в выборе реакции (принятии решения) и в оценке подкрепления. Мозжечок рассматривается как структура, содержащая внутреннюю модель среды и работающая по «сигналу ошибки». На основе этих представлений в последнее время возникла новая классификация двигательного обучения (см. напр. 125а). Однако эта классификация вызывает ряд возражений и, на наш взгляд, вряд ли отражает основные принципы двигательного обучения.

Литература

1. *Адрианов, О.С.* Морфофизиологическая дифференцировка ядра двигательного анализатора собаки и его участие в зрительном акте. Канд. дисс., М., 1951.
2. *Адрианов, О. С., Меринг, Т.А.* Атлас мозга собаки. М., Медгиз, 1959.
3. *Александров, Ю.И.* Психофизиологическое значение активности центральных и периферических нейронов в поведении. М., Наука, 1989.
4. *Анохин, П.К.* В кн. Проблема центра и периферии в физиологии нервной деятельности. Горький, 1935, 9–70.
5. *Анохин, П.К.* Узловые вопросы теории функциональной системы. М., Наука, 1980.
6. *Асратян, Э.А.* (1936). Физиология центральной нервной системы. М., Изд-во АМН, 1953, 247–266.
7. *Балезина, Н.П., Варга, М.Е., Васильева, О.Н., Иванова, Н.Г., Иоффе, М.Е., Павлова, О.Г., Фролов, А.Г.* В кн. Мозг и поведение, М., Наука, 1990, 105–119.
8. *Балезина, Н.П., Мац, В.Н.* В кн. Структурная и функц. организ. мозжечка, Ереван, Изд-во АН Армении, 1991, 76-91.
9. *Беленький, В.Е., Гурфинкель, В.С., Пальцев, Е.И.* Биофизика, 1967, 12, 1, 135–141.
10. *Бернштейн, Н.А.* Очерки по физиологии движений и физиологии активности. М., Наука, 1966.
11. *Бернштейн, Н.А.* Физиология движений и активность. М., Наука, 1990.
12. *Бехтерев, В.М.* Основы учения о функциях мозга. СПб, 1906.
13. *Богданов, А.В., Галашина, А.Г.* Журн. высш. нервн. деят., 1999, 49, 6, 971–981.
14. *Богданов, А.В., Галашина, А.Г.* Росс. Физиол. журн., 2000, 86, 5, 497–506.
15. *Богданова, О.Г., Силькис, И.Г.* Журн. высш. нервн. деят., 1997, 47, 4, 771–775.
16. *Богданова, О.Г., Силькис, И.Г.* Журн. высш. нервн. деят., 2001, 51, 1, 61–72.
17. *Будилин, С.Ю., Мац, В.Н.* Журн. высш. нервн. деят., 2001, 51, 1, 123–127.
18. *Бурлачкова, Н.И., Иоффе, М.Е.* Журн. высш. нервн. деят., 1978, 28, 3, 475–483.
19. *Вебер, Н.В., Рапопорт, С.Ш., Силькис, И.Г.* Журн. высш. нервн. деят. 1984, 34, 3, 572–574.
20. *Винник, Р.Л.* Журн. высш. нервн. деят., 1958, 8, 5, 693–701.
21. *Воронин, Л.Л., Кудряшов, И.Е., Иоффе, С.В.* Докл. АН СССР, 1974, 217, 6, 1453–1456.
22. *Воронин, Л.Л.* Нейрофизиология, 1984, 16, 5, 651–665.
23. *Гавриленко, Т., Фролов, А.Г., Иоффе, М.Е., Ганчев, Г.Н., Александров, А.В., Павлова, О.Г.* Журн. высш. нервн. деят., 2001, 51, 5, 583–591.
24. *Галашина, А.Г., Богданов, А.В.* Журн. высш. нервн. деят. 2000. Т. 50. № 4. С. 608–611.
25. *Гамбарян, Л.С.* Вопросы физиологии двигательного анализатора. М., Медгиз, 1962.
26. *Герасименко, Ю.П., Макаровский, А.Н., Никитин, О.А.* Росс. Физиол. Журн. 2000, 86, 11, 1502–1511.

27. Герасименко, Ю.П., Авелев, В.Д., Никитин, О.А., Лавров, И.А. Росс. Физиол. журн., 2001, 87, 9, 1161–1170.
28. Гурфинкель, В.С. IV Научн. сессия ЦНИИПП. М., 1955, 36–44.
29. Гурфинкель, В.С., Левик Ю.С. Вестник РАН. 1995. Т. 65. С. 29–37.
30. Гурфинкель, В.С., Левик Ю.С. Физиол. человека. 1998. Т. 24. № 1. С. 53–63.
31. Гурфинкель, В.С., Левик Ю.С. Физиол. человека. 1999. 25. 1. 87–97.
32. Жуков, Н.А. О влиянии удалений двигательных корковых центров на возбудимость соседних корковых областей. Дисс., СПб, 1895.
33. Журавин, И.А., Дубровская, Н.М. Журн. высш. нервн. деят. 2000, 50, 1, 103–112.
34. Журавин, И.А., Наливаева, Н.Н., Плеснева, С.А., Дубровская, Н.М. Журн. эволюц. биохим. физиол., 1999, 35, 3, 229–236.
35. Зеленый, Г., Высотский, Н., Добротина, Г., Иржанская, К., Медяков, Ф., Наумов, С., Полтырев, С., Туцова, Е. Сб. докл. VI всесоюзн. Съезда физиол. биохим., фарм., Тбилиси, 1937, 165–171.
36. Иванов-Смоленский, А.Г. Журн. невропат. психиат., 1928, 21, 3, 229–248.
37. Ивлиев, Д.А. Журн. высш. нервн. деят. 1998, 48, 3, 478–484.
38. Иоффе, М.Е. Доклады АН СССР, 1961, 139, 1, 242–244.
39. Иоффе, М.Е. Кортико-спинальные механизмы инструментальных двигательных реакций. М., Наука, 1975.
40. Иоффе, М.Е. Механизмы двигательного обучения. М., Наука, 1991.
41. Казенников, О.В., Солопова, И.А., Денискина, Н.В., Левик, Ю.С., Иваненко, Ю.П. Междунар. конф. по физиол. мышечн. деят. М., 2000. С. 63.
42. Козловская, И.Б. Аффферентный контроль произвольных движений. М., Наука, 1976.
43. Козловская, И.Б. Тез. докл. XVIII съезда физиол. Казань, 2001, 119.
44. Конорский, Ю., Миллер, С. Труды физиол. лаб. И.П. Павлова, 1936, 6, 1, 119–278.
45. Конорски, Ю. Интегративная деятельность мозга. М., Мир, 1970.
46. Корякин, М.Ф. Исследование состава условного двигательного оборонительного рефлекса у собаки. Канд. дисс., М., 1960.
47. Костюк, П.Г. Структура и функция нисходящих систем спинного мозга. Л., Наука, 1973.
48. Котляр, Б.И., Майоров, В.И., Тимофеева, Н.О., Шульговский, В.В. Нейронная организация условнорефлекторного поведения. М., Наука, 1983.
49. Крид, Р., Денни-Броун, Д., Икклс, И., Лидделл, Е., Шеррингтон, Ч. Рефлекторная деятельность спинного мозга. М.-Л., Биомедгиз, 1935.
50. Магнус, Р. (1924) Установка тела. М., Наука, 1962.
51. Майоров, В.И. Журн. высш. нервн. деят., 2002, 52, 2.
52. Майоров, В.И. Журн. высш. нервн. деят., 2002, 52 (в печати).
53. Майоров, В.И., Савченко, Е.И., Котляр, Б.И. Нейрофизиология, 1977, 9, 2, 115–123.
54. Майоров, В.И., Чернышов, Б.В., Москвитин, А.А. Журн. высш. нервн. деят., 1997, 47, 4, 672–679.
55. Майоров, В.И., Москвитин, А.А. Журн. высш. нервн. деят., 1999, 49, 2, 279–286.
56. Майоров, В.И., Хлудова, Г.Г. Журн. высш. нервн. деят., 1999, 49, 3, 400–407.
57. Мац, В.Н., Сегал, О.Л. Изв. АН СССР, сер. биол., 1979, 6, 888–895.
58. Наливаева, Н.Н., Плеснева, С.А., Чежулаева, У.Б., Васильева, Ю.В., Варлинская, Е.И., Клементьев, Б.И. Журн. эволюц. физиол. биох. 1996. 32. 1. 75.
59. Овсянников, А.В. Влияние суставной и заднекорешковой деафферентации на двигательные оборонительные условные рефлексы различной степени точности. Автореф. канд. дисс., М. Ин-т ВНД, 1967.
60. Орбели, Л.А. Лекции по физиологии нервной системы. М.-Л., Медгиз, 1938.
61. Павлов, И.П. Полн. собр. соч. 1951. Т. 3. Кн. 1.
62. Павлова, О.Г. Тез. докл. XVII съезда физиол., 1998, Ростов н/Д, 69.
63. Павлова, О.Г., Балезина, Н.П., Иоффе, М.Е. Журн. высш. нервн. деят., 1986, 36, 3, 450–459.
64. Павлова, О.Г., Фролов, А.Г., Александров, А.В. Журн. высш. нервн. деят., 2001, 51, 1, 40–51.
65. Петропавловский, В.П. Медико-биол. журн., 1927, 3, 2, 43–58.
66. Плонская, Е.И. Труды Ин-та высш. нервн. деят., сер. физиол., 1956, 2, 95–101.
67. Протопопов, В.П. О сочетательной двигательной реакции на звуковые раздражения. Дисс., СПб, 1909. 62 с.
68. Самойлов, М.И. Труды Ин-та высш. нервн. деят., сер. физиол., 1961, 6, 58–67.

69. *Сеченов, ИМ.* (1863). Рефлексы головного мозга. М., Изд-во АН СССР, 1961.
70. *Силькис, ИГ.* Росс. Физиол. журн., 2000, 86, 5, 519–531.
71. *Силькис, ИГ.* Журн. высш. нервн. деят., 2001, 51, 3, 294–303.
72. *Силькис, ИГ., Рапопорт, СШ, Вебер, НВ, Гуцин, АМ.* Журн. высш. нервн. деят., 1993, 43, 5, 925–935.
73. *Силькис, ИГ., Богданова, ОГ.* Росс. физиол. журн., 1998, 84, 7, 624–633.
74. *Скитин, ГВ.* Журн. высш. нервн. деят., 1957, 7, 6, 877–888.
75. *Стемпень, И., Стемпень, Л., Конорский, Ю.* В кн.: Центральные и периферические механизмы двигательной деятельности животных, М., Изд-во АН СССР, 1960.
76. *Стуль, НИ.* Журн. высш. нервн. деят., 1970, 20, 5, 941–946.
77. *Устинова, КИ., Черникова, ЛА, Иоффе, МЕ., Слива, СС.* Журн. высш. нервн. деят. 2000, 50, 3, 421–433.
78. *Уфлянд, ЮМ.* Физиология двигательного аппарата человека, Л., Медицина, 1965.
79. *Ухтомский, АА.* (1911) Собр. соч. Л., ЛГУ, 1951. Т. 1.
80. *Фанарджян, ВВ., Саркисян, Д.* Физиол. журн. СССР, 1987, 73, 163–172.
81. *Фельдман, АГ.* Центральные и рефлекторные механизмы управления движениями. М., Наука, 1979.
82. *Ходоров, БИ.* IV Научн. сессия ЦНИИПП. М., 1955. 45–60.
83. *Чернышев, БВ., Майоров, ВИ, Москвитин, АА.* Журн. высш. нервн. деят., 1998, 48, 1, 99–112.
84. *Шамарина, НМ.* Физиол. журн. СССР, 1958, 44, 11, 1040–1048.
85. *Шаповалова, КБ., Журавин, ИА, Поминова, ЕВ., Дубровская, НМ., Дюбкачева, ГА.* Физиол. журн., 1994, 80, 12, 34–44.
86. *Шаповалова, КБ.* Журн. высш. нервн. деят., 1996, 46, 4, 656–673.
87. *Шаповалова, КБ.* Журн. высш. нервн. деят., 1997, 47, 123–134.
88. *Шаповалова, КБ.* Росс. Физиол. журн., 2000, 86, 11, 1404–1417.
89. *Шенк, НА.* Функциональное воспитание бездвурных. Свердловск, Медгиз, 1946.
90. *Шеррингтон, Ч.* (1906). Интегративная деятельность нервной системы. Л., Наука, 1969.
91. *Швырков, ВБ.* Успехи физиол. наук, 1983, 14, 1, 45–66.
92. *Шик, М.Л., Северин, Ф. В., Орловский, ГН.* Биофизика, 1966, 11, 4, 659–666.
93. *Шик, МЛ., Северин, Ф.В., Орловский, ГН.* Физиол. журн. СССР, 1967, 53, 9, 1124–1132.
94. *Шумилина, АИ.* В кн.: Проблемы высшей нервной деятельности, М., Изд-во АМН, 1949, 196–207.
95. *Albus, D.* Math. Biosci., 1971, 10, 1.
96. *Allen, GI., Tsukabara, N.* Physiol. Rev., 1974, 54, 4, 957–1006.
97. *Anastasio TJ.* Neuroreport. 2001 12(17):3825–31.
98. *Asanuma, H.* The Motor Cortex. N.Y., 1989.
99. *Asanuma, H., Pavlides, C.* Neuroreport, 1997, 8, 4, i–vi.
100. *Azari, NP., Stephan, KM., Knorr, U., Seitz, RJ.* Abstr. 5th Int. conf. on Functional Mapping of the Human Brain, 1999, 440.
101. *Baker, SN., Oliver, E., Lemon, R.* N.J. Physiol., 1997, 501, 1, 225–241.
102. *Baker, SN., Spinks, R., Jackson, A., Lemon, RJ.* Neurophysiol., 2001, 85, 869–885.
103. *Baranyi, A., Feber, O.* Exp. Brain Res., 1978, 33, 283–298.
104. *Berardelli, A., Inghilleri, M., Rothwell, J C., Romeo, S., Curra, A., et al.,* Exp. Brain Res., 1998, 122, 79–84.
105. *Bethe, A., Fischer, E.* In: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 15, von A. Bethe, G. v. Bergmann, G. Emden, A. Ellinger, 1, Berlin, Springer, 1931, 1045–1130.
106. *Birjukova, EV., Dufosse, M., Frolou, AA, Ioffe, ME., Massion, J.* Exp. Brain Res., 1989, 78, 588–596.
107. *Bliss, TVP., Lomo, TJ.* Physiol., 1973, 232, 2, 351–356.
108. *Bouisset, S., Zattara, M.* Neurosci. Lett., 1981, 22, 263–270.
109. *Brashers-Krug, Shadmehr, R., Bizzi, E.* Nature, 1996, 382, 252–255.
110. *Brooks, V.* EEG clin. Neurophysiol., 1972, Suppl. 31, 109–116.
111. *Bures, J., Buresova, O., Krivanek, J.* Brain and Behavior. Prague, Academia, 1988.
112. *Buys, EJ., Lemon, RN., Mantel, GW., Muir, RB.* J. Physiol., 1986, 381, 529–549.
113. *Brasil-Neto, JP., Cohen, LG., Pascual-Leone, A., Jabir, FK, Wall, RT, Hallett, M.* Neurology, 1992, 42, 1302–1306.
114. *Brindley, GS.* Proc. Roy. Soc., Ser. B, 1968, 168, 3, 361–376.
115. *Carson, RG., Riek, S., Smethurst, CJ., Parraga, JF, Byblow, WD.* Exp. Brain Res., 2000, 131, 2, 196–214.
116. *Classen, J., Benecke, R.* EEG clin Neurophysiol., 1995, 97, 5, 264–274.

117. *Classen, J., Liepert, J., Wise, S., Hallett, M., Cohen, L.* J. Neurophysiol., 1998, 79, 1117–1123.
118. *Cohen, L.G., Bandinelli, S., Findley, T.W., Hallett, M.* Brain, 1991, 114, 615–627.
119. *Cordo, P., Nashner, L.M.* J. Neurophysiol., 1982, 47, 287–302.
120. *Cordo P., Gurfinkel V.S., Levik Y.S.* Exp. Brain Res., 2000, Vol. 132, 1-9.
121. *Debaere, F., Swinnen, S.P., Beatse, E., Sunaert, S., Van Hecke, P., Duysens, J.* Neuroimage, 2001, 14, 5, 947–958.
122. *Deiber, M.P., Ibanez, V., Honda, M., Sadato, N., Raman, R., Hallett, M.* Neuroimage, 1998, 7, 2, 73–85.
123. *de la Fuente-Fernandez, R., Kishore, A., Calne, D. B., Ruth, T.J., Stoessl, A.J.* Behav. Brain Res., 2000, 112, 1–2, 63–68.
124. *de Noordhout, A.M., Rapisarda, G., Bogacz, D., Gerard, P., De Pasqua, V., Pennisi, G., Delwaide, P.* J. Brain, 1999, 122, (Pt. 7), 1327–1340.
125. *Dimitrijevic, M., Gerasimenko, Yu., Pinter, M.* Ann. N.Y. Acad. Sci., 1998, Nov. 16, 860: 360–376/
126. *Dufosse, M., Hugon, M., Massion, J.* Exp. Brain Res., 1985, 60, 330–334.
127. *Dunwiddie, T.V., Lynch G.* Brain Res. 1979; 169(1):103–10.
128. *Eliassen, J.C., Baker, J.T., Bonyng, G., Souza, T., Sanes, J.N.* Soc. Neurosci. Abstr., 1999, 24.
129. *Evarts, E.V.* J. Neurophysiol., 1965, 28, 216–228.
130. *Evarts, E.V.* In: J.M. Brookhart et al (eds.). Handbook of Physiology. The Nervous System. Motor Control. Bethesda (Md). Amer. Physiol. Soc., 1981, 2, 1083–1120.
131. *Evarts, E.V., Shinoda, Y., Wise, S.P.* Neurophysiological approaches to higher brain functions. N.Y., Wiley, 1984.
132. *Evarts, E.V., Tanji, J.* Brain Res., 1974, 71, 479–494.
133. *Fabre, M., Buser, P.* Acta neurobiol. exp., 1980, 40, 95–116.
134. *Falempin, M., Canu, M.H., Langlet, C., Kozlouskaya, I.B.* J. Gravit Physiol. 2000 7(1): S69–70.
135. *Feldman, A.G., Levin, M.F.* Behav. Brain Sci., 1995, 18, 723–806.
136. *Fetz, E.E., Cheney, P.D., Mewes, K., Palmer, S.* Prog. Brain Res., 1989, 80, 437–449.
137. *Foerster, O.* Dtsch. Z. Nervenheikunde, 1930, 115, 248–314.
138. *Fontaine, R.J., Lee, T.D., Swinnen, S.P.* Can. J. Exp. Psychol., 1997, 51, 1, 1–9.
139. *Frolov, A.G.* Acta neurobiol. exp., 1983, 43, 1–14.
140. *Gandolfo, F., Li, C., Benda, B.J., Schioppa, C.P., Bizzi, E.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2000, 97, 5, 2259–2263.
141. *Glees, P., Cole, J.J.* Neurophysiol., 1950, 13, 2, 137–148.
142. *Goerres, G.W., Samuel, M., Jenkins, I.H., Brooks, D.J.* Neuroreport., 1998, 9, 16, 3631–3638.
143. *Grunbaum, A.S.F., Sherrington, C.S.* Proc. Roy. Soc., 1901, 69, 206–209.
144. *Hall, E.J., Flament, D., Fraser, C., Lemon, R.N.* Neurosci. Lett., 1990, 116, 379–386.
145. *Hasbroucq, T., Osman, A., Possamae, C.A., Burle, B., Carron, S., Depy, D., Latour, S., Mouret, I.* Acta Psychol (Amst). 1999, 101, 2–3, 243–266.
146. *Hebb, D.* The organization of behaviour. N.Y., Wiley, 1949.
147. *Hess, W.R.* Helv. Physiol. Acta, 1943, 1, 62–63.
148. *Hess, G., Donoghue, J.P.* Acta Neurobiol. exp., 1996, 56, 397–405.
149. *Hess, G., Donoghue, J.P.* Exp. Brain Res., 1999, 127, 279–290.
150. *Hikosaka, O., Tarikawa, Y., Kawagoe, R.* Physiolo. Rev., 2000, 80, 3, 953–978.
151. *Honda, M., Deiber, M.P., Ibanez, V., Pascual-Leone, A., Zbuang, P., Hallett, M.* Brain, 1998, 121, (Pt 11), 2159–2173.
152. *Houk, J.C.* In: Frontal –Subcortical Circuits in Psychiatry and Neurology. Eds. D.G. Lichten & J.L. Cammings, Guilford Publ., N.Y., 2001, 92–113.
153. *Hubel, D.H.* J. Physiol. (Lond.), 1959, 147, 226–238.
154. *Humphrey, D.R.* Brain Res., 1972, 40, 7–18.
155. *Huntley, G.W.* Cereb. Cortex, 1997, 7, 143–156.
156. *Ioffe, M.E.* Physiol. Behav., 1973, 11, 2, 145–153.
157. *Ioffe, M.E., Ivanova, N.G., Frolov, A.A., Birjukova, E.V., Kiseljova, N.V.* In: V.S. Gurfinkel, M.E. Ioffe, J. Massion, J.-P. Roll (eds). Stance and Motion, Facts and Concepts. Plenum, 1988, 213–226.
158. *Ioffe, M.E., Vasilyeva, O.N., Balezina, N.P., Mats, V.N., Alexandrov, A.V.* In: Motor Control-VII, Ed. D. Stuart, Tucson, Motor Control Press, 1996, 181–182.
159. *Ioffe, M.E.* In: Motor Control, Today and Tomorrow. Eds. G.N. Gantchev, S. Mori, J. Massion. Sofia, Acad. Press, 1999, 123–137.

160. *Ioffe, M.E.* In: Complex Brain Functions. Conceptual Advances in Russian Neuroscience. Eds. R. Millar et al., N.Y., Harwood Acad. Press, 2000, 289–300.
161. *Ioffe, M., Massion, J., Schmitz, C., Viallet, F., Gantcheva, R.* In: Progress in Motor Control-III, Ed. M.L. Latash, Campain, Ill., Human Kinetics, 2002 (in press).
162. *Iriki, A., Pavlides, C., Keller, A., Asanuma, H.* Science, 1989, 245, 4924, 1385–1387.
163. *Ito, M.* The cerebellum and neural control. N.Y., Raven Press, 1984.
164. *Jackson, J.* Hughlings. Selected writings of John Hughlings Jackson (Ed. J. Taylor), L., Hodder & Stoughton, 1931.
165. *Jacobs, K.M., Donoghue, J.P.* Science, 1991, 251, 944–947.
166. *Jacobsen, C.F.* Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis., 1934, 13, 225–247.
167. *Jankovska, E., Tanaka, R.* Brain Res., 1974, 75, 163–166.
168. *Jasper, H.H.* In: Reticular Formation of the Brain, Boston, Little Brown, 1958, 423–434.
169. *Kalischer, O.* Zbl. Physiol., 1910, 24, 716–718.
170. *Karni, A., Meyer, G., Jezzard, P., Adams, M.M., Turner, R., Ungerleider, L.G.* Nature, 1995, 377, 155–158.
171. *Karni, A., Meyer, G., Rey-Hipolito, C., Jezzard, P., Adams, M.M., Turner, R., Ungerleider, L.G.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1998, 95, 861–868.
172. *Keller, A., Arissian, K., Asanuma, H.* Exp. Brain Res., 1990, 80, 1, 23–33.
173. *Kelso, J.A.S.* Human Move. Sci., 1994, 13, 393–413.
174. *Kleim, J.A., Lissing, E., Schwartz, E.R., Greenough, W.T.* J. Neurosci., 1996, 16, 4529–4535.
175. *Kleim, J.A., Barbay, S., Nudo, R.J.* J. Neurophysiol., 1998, 80, 3321–3325.
176. *Kleim, J.A., Barbay, S., Cooper, N.R., Hogg, T.M., Reidel, C.N., Remple, M.S., Nudo, R.* J. Neurobiol. Learn. Memory, 2002, 77, 63–77.
177. *Kornhuber, H.H.* In: F.O. Schmitt, E.G. Worden (eds). The Neuroscience. Cambridge, MIT Press, 1974, 267–280.
178. *Kozlovskaya, I.B., Kreidich, Yu.V., Oganov, V.S., Koserenko, O.P.* Acta Astronaut. 1981, 8(9–10):1059–72.
179. *Kozlovskaya, I.B., Grigoriev, A.I., Stepantsov, V.I.* Acta Astronaut. 1995, 36(8-12):661–8.
180. *Landgren, S., Phillips, C.G., Porter, R.* J. Physiol., 1962, 161, 91–111.
181. *Lange, R., Nitschke, M., Melchert, U., Habn, C., Erdmann, C., Gebl, H.-B., Weiss, H.-D.* Abstr. 5th Int. conf. on Functional Mapping of the Human Brain, 1999, 435.
182. *Lashley, K.S.* The Neuropsychology of Lashley. Eds.: F.A. Beach, D.O. Hebb, C.T. Morgan, H.W. Nissen. N. Y. etc., McGraw-Hill Book Comp. 1960.
183. *Lebmann, O., Jeltsch, H., Lebhardt, O., Pain, L., Lazarus, C., Cassel, J.C.* Eur. J. Neurosci., 2000, 12, 1, 67–79.
184. *Leyton, A.S.F., Sherrington, C.S.* Quart. J. Exp. Physiol., 1917, 11, 135–222.
185. *Liepert, J., Tegenthoff, M., Malin, J.P.* EEG clin. Neurophysiol., 1995, 97, 382–386.
186. *Liepert, J., Terborg, C., Weller, C.* Exp. Brain Res., 1999, 125, 435–439.
187. *Lynch, G., Browning, M., Bennett, W.F.* Fed Proc., 1979, 38(7):2117–22.
188. *Marr, D.* J. Physiol., 1969, 202, 437–470.
189. *Martin, J.P.* The basal ganglia and posture. L., Putman, 1967.
190. *Massion, J.* In: Integration in the Nervous System. Eds. H. Asanuma, V.J. Wilson, Tokyo, Igaku-Shoin, 1979, 239–260.
191. *Massion, J.* Behav. Brain Res., 1988, 28, 1–8.
192. *Massion, J., Ioffe, M., Schmitz, C., Viallet, F., Gantcheva, R.* Exp. Brain Res., 1999, 128, 1–2, 229–235.
193. *McKiernan, B.J., Marcario, J.K., Karrer, J.H., Cheney, P.D.* J. Neurophysiol., 1998, 80, 1961–1980.
194. *Muellbacher, W., Ziemann, U., Boroojerdi, B., Cohen, L., Hallett, M.* Exp. Brain Res., 2001, 136, 431–438.
195. *Muellbacher, W., Ziemann, U., Wissel, J., Dang, N., Kofler, M., Facchini, S., Boroojerdi, B., Poewe, W., Hallett, M.* Nature, 2002, 712, 1–4.
196. *Nielsen, J., Petersen, N.* J. Physiol., 1995, 486, (Pt. 3), 779–788.
197. *Nudo, R.J., Jenkins, W.M., Merzenich, M.M.* Somatosens. Motor Res., 1990, 7, 463–483.
198. *Nudo, R.J., Milliken, G.W., Jenkins, W.M., Merzenich, M.M.* J. Neurosci., 1996, 16, 785–807.
199. *Obayashi, S., Subara, T., Kawabe, K., Okauchi, T., Maeda, J., Akine, Y., Onoe, H., Iriki, A.* Neuroimage. 2001, 14, 4, 853–61.
200. *Oustunova, K.I., Ioffe, M.E., Tchernikova, L.A.* In: Progr. In Motor Control-III, 2001, Montreal, 83.
201. *Pascual-Leone, A., Torres, F.* Brain, 1993, 116, 39–52.

202. Pascual-Leone, A, Nguyet, D, Coben, L.G., Brasil-Neto, J.P., Cammarota, A, Hallett, M. J. Neurophysiol., 1995, 74, 1037–1045.
203. Paulignan, Y, Dufosse, M, Hugon, M, Massion, J. Exp. Brain Res., 1989, 77, 337–348.
204. Pavlova, O.G. In: Motor Control-VII, Ed. D. Stuart, Tucson, Motor Control Press, 1996, 187–189.
205. Pearce, A.J., Thickbroom, G.W., Byrnes, M.L., Mastaglia, F.L. Exp. Brain Res., 2000, 130, 238–243.
206. Peper, C.E., Beek, P. J. Biol. Cybern., 1998, 79, 4, 291–300.
207. Phillips, C.G., Porter, R. Corticospinal Neurons. Acad. Press, L, N.Y., 1977.
208. Pisani, A, Bonsi, P, Picconi, B, Tolu, M, Giacomini, P, Scarnati, E. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2001 25, 1, 211–230.
209. Plautz, E.J., Milliken, G.W., Nudo, R. J. Neurobiol. Learn. Memory, 2000, 74, 27–55.
210. Preston, J B, Whitlock, D.G. J. Neurophysiol., 1960, 23, 154–170.
211. Qui, X.Q., O'Donoghue, D.L., Humphrey, D.R. Abstr. Soc. Neurosci., 1990, 16, 422.
212. Ramnani, N., Passingham, R.E. J. Cogn. Neurosci., 2001, 13, 7, 952–966.
213. Redgrave, P., Prescott, T.J., Gurney, K. Neuroscience, 1999, 89, 4, 1009–1023.
214. Rioult-Pedotti, M.S., Friedman, D., Hess, G., Donoghue, J.P. Strengthening of horizontal cortical connections following skill learning. Nat. Neurosci., 1998, 1, 3, 230–234.
215. Rosenkranz, K, Nitsche, M.A, Tergau, F, Paulus, W. Neurosci. Lett., 2000, 296, 1, 61–63.
216. Sadato, N, Ibanez, V, Deiber, M-P, Campbell, G, Leonardo, M, Hallett, M. J. Cereb. Blood Flow Metab., 1996, 16, 23–33.
217. Sanes, J.N, Suner, S, Donoghue, J.P. Exp. Brain Res., 1990, 79, 479–491.
218. Sanes, J.N, Wang, J, Donoghue, J. Cereb. Cortex, 1992, 2, 141–152.
219. Sanes, J.N, Donoghue, J.P. Neuroscientist, 1997, 3, 158–165.
220. Sanes, J.N, Donoghue, J.P. Ann. Rev. Neurosci., 2000, 23, 393–415.
221. Sasaki, K, Gemba, H. Exp. Brain Res., 1982, 48, 429–437.
222. Schieber, M.H. J. Neurophysiol., 2001, 86, 2125–2143.
223. Schultz, W. J. Neurophysiol., 1998, 80, 1–27.
224. Shapkova, E.Yu. In: Progr. In Motor Control-III, 2001, Montreal, 26.
225. Shapovalov, A.I. Brain Res., 1972, 40, 1, 105–115.
226. Seitz, R.J, Canavan, A.G, Yaguez, L, Herzog, H, Tellmann, L, Knorr, U, Huang, Y, Homberg, V. Neuroreport, 1994, 5, 18, 2541–2544.
227. Shadmehr, R, Holcomb, H.H. Science, 1997, 277, 821–825.
228. Skinner, B.F. The behavior of organisms: an experimental study. N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1938.
229. Sperry, R.W. Scient. Amer., 1956, 194, 5, 48–52.
230. Sperry, R.W. Scient. Amer., 1959, 201, 68–75.
231. Strafella, A.P., Paus, T. J. Neurophysiol., 2001, 85, 6, 2624–2629.
232. Suner, S, Gutman, D, Gaal, G, Sanes, J.N, Donoghue, J.P. Soc. Neurosci. Abstr., 1993, 19, 775.
233. Swinnen, S.P, Dounskaia, N, Levin, O, Duysens, J. Behav. Brain Res., 2001, 123, 2, 201–218.
234. Swinnen, S.P, Walter, C.B, Lee, T.D, Serrien, D.J. J. Exp. Psychol. Learn. Mem. Cogn., 1993, 19, 6, 1328–1344.
235. Thorndike, E.L. Animal intelligence, experimental studies. N.Y., MacMillan, 1911.
236. Topka, H, Coben, L.G, Cole, R.A, Hallett, M. Neurology, 1991, 41, 1276–1283.
237. Travis, A.M. Brain, 1955, 78, 155–173.
238. Tsukahara, N. In: Perspectives in Neuroscience. From molecule to mind. Ed. N. Tsukahara, Tokyo, Univ. Tokyo Press, 1985, 207–218.
239. Vajnerova, O, Zhuravin, I.A, Brozek, G. Behav Brain Res. 2000, 108(2):189–95.
240. van Mier, H, Tempel, L.W, Perlmutter, J.S, Raichle, M.E, Petersen, S.E. J. Neurophysiol., 1998, 80, 2177–2199
241. Weiss, P. Compar. Psychol. Monogr., 1941, 17, 1–96.
242. Wilson, D.A, Racine, R. J. Dev. Brain Res., 1983, 7, 2/3, 271–276.
243. Woolsey, C.N. Organization of somatic sensory and motor areas of the cerebral cortex. In: Biological and Biochemical Bases of Behavior (Eds. H.F. Harlow and C.N. Woolsey). Univ. Wisconsin Press, Madison, 1958, 63–81.
244. Ziemann, U, Hallett, M, Coben, L.G. J. Neurosci., 1998, 18, 7000–7007.
245. Ziemann, U, Muellbacher, W, Hallett, M, Coben, L.G. Brain, 2001, 124 (Pt 6), 1171–1181.