УДК 612.82:577.2:004.94

ИНФОРМАЦИОННО-СЕТЕВОЙ ПОДХОД В СОВРЕМЕННОЙ ТЕОРИИ НЕЙРОГУМОРАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ: ОТ СУБКЛЕТОЧНЫХ РНК-АГЕНТОВ ДО ПРЕДИКТИВНОГО КОДИРОВАНИЯ

А. И. Хесин

доктор технических наук, действительный член Российской академии естественных наук (РАЕН)

Аннотация. В статье рассматривается трансформация классических представлений о нейрогуморальной регуляции в рамках современного информационно-сетевого (кибернетического) подхода. Проанализирован переход от линейно-рефлекторной модели управления к концепции нейроиммуноэндокринного континуума, принципам частотно-амплитудного кодирования сигналов и теории активного вывода (аллостаза). Особое внимание уделено сквозной многоуровневой оси передачи биологической информации «обелиски (Oblin-1) — микробиота — энтеральная нервная система — блуждающий нерв — центральная нервная система». Рассмотрены биофизические гипотезы металлозависимой сигнализации белка Oblin-1, а также обозначены границы между экспериментально верифицированными данными молекулярной биологии и теоретико-философскими концепциями информационных полей.

Ключевые слова: *нейрогуморальная регуляция, теория информации, нейроиммуноэндокринология, функциональные системы, предиктивное кодирование, аллостаз, обелиски, Oblin-1, энтеральная нервная система, блуждающий нерв.*

INFORMATION-NETWORK APPROACH IN MODERN THEORY OF NEUROHUMORAL REGULATION: FROM SUBCELLULAR RNA AGENTS TO PREDICTIVE CODING

A. I. Khesin

Doctor of Technical Sciences, Full Member of the Russian Academy of Natural Sciences (RANS)

Abstract. The article examines the transformation of classical concepts of neurohumoral regulation within the framework of a modern information-network (cybernetic) approach. The transition from a linear-reflex control model to the concept of a neuroimmunoendocrine continuum, principles of frequency-amplitude signal coding, and the theory of active inference (allostasis) is analyzed. Particular attention is paid to the end-to-end multilevel axis of biological information transmission: "Obelisks (Oblin-1) — microbiota — enteric nervous system — vagus nerve — central nervous system". Biophysical hypotheses of metal-dependent signaling of the Oblin-1 protein are considered, and the boundaries between experimentally verified data of molecular biology and theoretical-philosophical concepts of information fields are outlined.

Keywords: *neurohumoral regulation, information theory, neuroimmunoendocrinology, functional systems, predictive coding, allostasis, Obelisks, Oblin-1, enteric nervous system, vagus nerve.*

Введение

Нейрогуморальная регуляция представляет собой интегративный процесс координации физиологических функций организма посредством электрических нервных импульсов и химических сигнальных молекул жидких сред. Исторически в физиологии доминировала дуалистическая парадигма, противопоставлявшая быструю адресную нервную передачу медленной диффузной эндокринной регуляции. Однако развитие теории функциональных систем [1], математической теории связи [2], молекулярной биологии и вычислительной нейронауки привело к формированию **информационно-сетевого подхода**. В рамках данной парадигмы организм

рассматривается как единая распределенная система обработки, кодирования и фильтрации сигналов.

1. Смена парадигмы: от «кабеля и трубы» к единому сигнальному пространству

Современная физиология отказывается от жесткого функционального разграничения нервной и гуморальной систем в пользу концепции **нейроиммуноэндокринного континуума** [3]:

- **Универсальность сигнальных молекул.** Одни и те же химические агенты (катехоламины, индоламины, нейропептиды, цитокины) способны выполнять роль как синаптических медиаторов в центральной нервной системе (ЦНС), так и дистантных гормонов или паракринных регуляторов в периферических тканях [3].

Объемная передача сигналов (Volume Transmission). Нейроны передают информацию не только «точка-в-точку» через синаптическую щель, но и путем диффузии медиаторов в межклеточное пространство и цереброспинальную жидкость [4]. Это формирует локальные биохимические градиенты, осуществляющие тоническую модуляцию целых нейронных популяций [4].

2. Информационное кодирование и внутриклеточный процессинг

С позиций математической теории информации К. Шеннона [2], любой регуляторный акт описывается как передача сообщения от источника к приемнику по каналу связи с минимизацией энтропии и шума:

Частотно-амплитудное кодирование в эндокринной системе. Установлено, что информационную нагрузку несет не столько средняя концентрация гормона в плазме крови, сколько дискретный ритм (пульсация) его секреции [5]. Классическим примером служит гипоталамо-гипофизарная система, где частота импульсов выброса гонадолиберина детерминирует

селективную экспрессию генов лютеинизирующего или фолликулостимулирующего гормонов в аденогипофизе [5].

Внутриклеточный процессинг (рецепторы как декодеры). Плазматическая мембрана и цитоплазма клетки-мишени функционируют как микровычислительный узел. Посредством каскадов вторичных мессенджеров (цАМФ, ИФ3, ионы Ca^{2+}) и ионных каналов клетка интегрирует множество одновременных нервных и гуморальных сигналов, отфильтровывает стохастический шум [2] и формирует бинарный или градуальный ответ (активация транскрипции, изменение мембранного потенциала).

3. Предиктивное кодирование и аллостаз (Теория активного вывода)

Развитие идей опережающего отражения действительности, заложенных в теории функциональных систем П. К. Анохина [1], нашло современное математическое воплощение в **принципе свободной энергии** К. Фристона [6] и концепции **аллостаза** [7]:

- **Упреждающее управление.** Вместо классического гомеостаза (реактивной коррекции уже возникшего отклонения по механизму отрицательной обратной связи), ЦНС строит **генеративную модель** внутреннего состояния организма (интероцепцию) [6, 7].
- **Минимизация ошибки предсказания.** Высшие вегетативные центры (островковая доля, передняя поясная кора, гипоталамус) превентивно генерируют нейрогуморальные команды, прогнозируя будущие метаболические запросы (например, преадаптивный выброс кортизола и катехоламинов до начала мышечной работы) [7]. Афферентные гуморальные сигналы с периферии выполняют функцию «сигналов об ошибке предсказания», корректирующих генеративную модель мозга [6, 7].

4. Сравнительный анализ классического и информационно-сетевого подходов

Критерий сравнения	Классическая рефлекторно-гуморальная теория	Информационно-сетевой подход
Базовый принцип регуляции	Реактивный ответ на стимул по принципу отрицательной обратной связи	Предиктивное кодирование (аллостаз) и минимизация информационной энтропии [1, 6, 7]
Носитель управляющего сигнала	Нервный импульс или концентрация вещества в жидкой среде	Пространственно-временной паттерн (частота пульсации, ритм, градиент) [4, 5]
Функция клетки-мишени	Эффекторный исполнитель однозначной команды	Вычислительный узел, декодирующий и интегрирующий полимодальные сигналы [2, 3]
Функция клетки-мишени	Эффекторный исполнитель однозначной команды	Вычислительный узел, декодирующий и интегрирующий полимодальные сигналы [2, 3]
Архитектура системы	Линейно-иерархическая (кора → гипоталамус → железы)	Децентрализованная сеть (ось «субклеточные агенты — микробиота — ЭНС — ЦНС») [8–11]

5. Многоуровневая ось передачи данных: от субклеточных РНК-агентов до ЦНС

Информационно-сетевой подход расширил границы регуляторного контура, включив в него внеклеточные везикулы (экзосомы, осуществляющие горизонтальный перенос микроРНК и регуляторных белков) и сквозную сигнальную магистраль: **«обелиски (Oblin-1) → микробиота → энтеральная нервная система → блуждающий нерв → ЦНС»** [8–11].

5.1. Субклеточный уровень: «Обелиски» и биофизические механизмы белка Oblin-1

«Обелиски» (*Obelisks*) представляют собой класс вироидоподобных кольцевых одноцепочечных РНК, описанный в 2024 году группой И. Желудева и Э. Файра [8]. Данные агенты широко представлены в бактериях микробиома человека (в частности, в *Streptococcus sanguinis*), лишены белкового капсида, но кодируют уникальное суперсемейство белков — **облинов** [8]. С информационной точки зрения обелиски выступают как устойчивые мобильные генетические модули, формирующие долговременную эпигенетическую и метаболическую «память» периферического звена:

Биоинформатическая реконструкция и металлосвязывающий центр. Предполагаемые молекулярные механизмы функционирования белка **Oblin-1** в настоящее время реконструируются преимущественно методами моделирования *in silico*, поскольку облины не имеют достоверных гомологов среди известных клеточных и вирусных протеомов, а их активность *in vivo* пока не подтверждена прямыми биохимическими экспериментами [8]. Анализ биофизических свойств пространственной укладки, распределения электростатического потенциала и геометрии потенциальных активных центров выявил в высококонсервативной области Oblin-1 специфический координационный карман, способный обратимо связывать двухвалентные катионы металлов [8].

- **Ионная модуляция внутриклеточной сигнализации.** Захватывая или высвобождая катионы в цитоплазме бактерии-хозяина, Oblin-1, вероятно, вмешивается в ее сигнальные каскады и перестраивает клеточный метаболизм[8]:

  — Ионы цинка (Zn^{2+}) служат критически важными структурными и регуляторными кофакторами для прокариотических факторов транскрипции и метаболических ферментов; их локальное хелатирование белком Oblin-1 способно напрямую модулировать профиль экспрессии

генов бактерии и спектр синтезируемых ею нейроактивных метаболитов [8].

— Ионы магния (Mg^{2+}) и марганца (Mn^{2+}) необходимы для стабилизации вторичной и третичной структур РНК, а также для каталитической активности РНК-полимераз и саморасщепляющихся рибозимов; их концентрирование вблизи рибонуклеопротеинового комплекса может стимулировать репликацию обелиска по механизму «катящегося кольца» [8].

Границы экспериментальной верификации и теоретико-философские гипотезы. Точная ионная селективность координационного кармана Oblin-1 и его функциональная роль в живой клетке требуют дальнейшей экспериментальной верификации методами рентгеноструктурного анализа, криоэлектронной микроскопии и масс-спектрометрии [8]. (Примечание: в рамках натурфилософских и неакадемических теоретических концепций подобные устойчивые субклеточные паттерны также рассматриваются как связующее звено с гипотетическими морфогенетическими и информационными полями, определяющими норму или патологию состояния организма [12]; однако в современной доказательной биологии информационный обмен ограничивается биохимическими, биофизическими и электрофизиологическими взаимодействиями).

5.2. Периферический и проводниковый уровни: микробиота, ЭНС и блуждающий нерв

- **Микробиота как периферический генератор сигналов.** Бактериальные сообщества желудочно-кишечного тракта, метаболическая активность которых модулируется в том числе эндогенными РНК-элементами [8], синтезируют широкий спектр нейромедиаторов и нейромодуляторов (ГАМК, серотонин, дофамин, короткоцепочечные жирные кислоты), выступая автономным источником химической информации [9].

- **Энтеральная нервная система (ЭНС) как периферический сопроцессор.** Насчитывая более 10^8 нейронов, ЭНС функционирует как локальный вычислительный узел [10]. Она автономно декодирует химические сигналы от микробиоты, регулирует моторику, секрецию и локальный иммунный гомеостаз, осуществляя первичную фильтрацию информационного «шума» и агрегацию данных перед их передачей в ЦНС [9, 10].
- **Блуждающий нерв (n. vagus) как высокоскоростная шина данных.** Около 80% волокон блуждающего нерва являются афферентными [9]. Посредством специализированных энтероэндокринных клеток кишечного эпителия (нейроподов), образующих синаптические контакты с терминалями n. vagus, химический сигнал от микробиоты и нутриентов за миллисекунды трансдуцируется в электрический спайк [11]. Это обеспечивает ЦНС высокоскоростным каналом обратной связи для непрерывного обновления генеративной модели внутреннего состояния организма [7, 11].

Заключение

Интеграция принципов теории информации [2], теории функциональных систем [1], нелинейной динамики и молекулярной биологии формирует целостную информационно-сетевую модель нейрогуморальной регуляции:

Проактивность регуляторных контуров. Опираясь на механизмы аллостаза и активного вывода [6, 7], ЦНС работает в режиме упреждающего управления, минимизируя информационную энтропию и ошибку интероцептивного предсказания.

Иерархическая распределенность. Обработка регуляторных сигналов распределена по сквозной оси — от ионно-молекулярного декодирования внутри прокариотических клеток (обелиски и белок Oblin-1 [8]) и локального процессора ЭНС [10] до высокоскоростных афферентных путей блуждающего нерва [11] и ассоциативных центров коры больших полушарий.

Универсальность пространственно-временного кода. На каждом уровне организации живой системы носителем управляющей информации выступает не изолированный субстрат, а его динамический паттерн — частота, ритм и молекулярный контекст декодирования клеткой-рецептором [3–5].

Список использованной литературы

1. Анохин П. К. Очерки по физиологии функциональных систем. — М. : Медицина, 1975. — 448 с.

2. Шеннон К. Работы по теории информации и кибернетике / пер. с англ. под ред. Р. Л. Добрушина и О. Б. Лупанова. — М. : Изд-во иностранной литературы, 1963. — 829 с.

3. Акмаев И. Г. Нейроиммуноэндокринология: факты и гипотезы // Проблемы эндокринологии. — 1997. — Т. 43, № 1. — С. 3–9.

4. Agnati L. F., Guidolin D., Guescini M., Genedani S., Fuxe K. Understanding wiring and volume transmission // Brain Research Reviews. — 2010. — Vol. 64, № 1. — P. 137–159.

5. Knobil E. The neuroendocrine control of the menstrual cycle // Recent Progress in Hormone Research. — 1980. — Vol. 36. — P. 53–88.

6. Friston K. The free-energy principle: a unified brain theory? // Nature Reviews Neuroscience. — 2010. — Vol. 11, № 2. — P. 127–138.

7. Barrett L. F., Quigley K. S., Hamilton P. An active inference theory of allostasis and interoception in depression // Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences. — 2016. — Vol. 371, № 1708. — Art. 20160011.

8. Zheludev I. N., Edgar R. C., Lopez-Galiano M. J., de la Peña M., Babaian A., Bhatt A. S., Fire A. Z. Viroid-like colonists of human microbiomes // Cell. — 2024. — Vol. 187, № 23. — P. 6521–6536.

9. Cryan J. F., O'Riordan K. J., Cowan C. S. M. et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis // Physiological Reviews. — 2019. — Vol. 99, № 4. — P. 1877–2013.

10. Furness J. B. The enteric nervous system and neurogastroenterology // Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. — 2012. — Vol. 9, № 5. — P. 286–294.

11. Kaelberer M. M., Buchanan K. L., Klein M. E., Barth B. B., Montoya M. M., Shen X., Bohórquez D. V. A gut-brain neural circuit for nutrient sensory transduction // Science. — 2018. — Vol. 361, № 6408. — Art. eaat5236.

12. Шелдрейк Р. Новая наука о жизни / пер. с англ. Е. М. Егоровой. — М. : РИПОЛ классик, 2005. — 352 с.

РЕЦЕНЗИЯ

на научную статью А. И. Хесина (доктора технических наук, действительного члена РАЕН) «Информационно-сетевой подход в современной теории нейрогуморальной регуляции: от субклеточных РНК-агентов до предиктивного кодирования»

1. Актуальность темы исследования. Представленная рукопись посвящена одной из наиболее динамично развивающихся междисциплинарных проблем современной физиологии, системной биологии и биокибернетики — переосмыслению механизмов нейрогуморальной регуляции с позиций теории информации и сетевого анализа. В условиях стремительного накопления данных о микробиоме человека, внеклеточных везикулах и новых классах субклеточных РНК-агентов («обелисков») попытка автора выстроить единую иерархическую модель передачи биологических сигналов представляется своевременной и научно значимой.

2. Научная новизна и теоретическая ценность. Заслугой автора является успешный синтез фундаментальных положений отечественной физиологической школы (теории функциональных систем и опережающего отражения действительности П. К. Анохина, концепции нейроиммуноэндокринологии И. Г. Акмаева) с новейшими зарубежными моделями вычислительной нейронауки (принципом свободной энергии К. Фристона и теорией аллостаза). Особый интерес представляет включение в регуляторный контур недавно открытых вироидоподобных РНК («обелисков») и анализ биофизических гипотез функционирования кодируемого ими белка Oblin-1 как металлосвязывающего модулятора бактериального метаболизма.

3. Логика изложения и методологическая корректность. Статья имеет четкую, логически выверенную структуру. Сравнительная таблица (раздел 4)

наглядно демонстрирует эволюцию взглядов от линейно-иерархической рефлекторной дуги к децентрализованной распределенной сети. Весьма положительной оценки заслуживает методологическая строгость автора в разделе 5.1: гипотетические биоинформатические реконструкции (in silico) металлосвязывающего кармана Oblin-1 и натурфилософские трактовки информационных полей четко разграничены с экспериментально подтвержденными фактами молекулярной биологии.

4. Оформление и библиографический аппарат. Рукопись написана строгим академическим языком, терминологически выверена, снабжена качественными метаданными на русском и английском языках. Список использованной литературы (12 источников) включает как классические труды основоположников кибернетики и физиологии, так и актуальные публикации в ведущих мировых научных журналах (Cell, Science, Nature Reviews Neuroscience, Physiological Reviews) за последние годы.

5. Рекомендации и заключение. Существенных замечаний, препятствующих публикации, рукопись не содержит. В качестве рекомендации для дальнейших исследований автору можно предложить развитие математического аппарата описанной модели (например, формализацию пропускной способности и коэффициента сжатия сигнала на уровне энтеральной нервной системы). Статья А. И. Хесина «Информационно-сетевой подход в современной теории нейрогуморальной регуляции: от субклеточных РНК-агентов до предиктивного кодирования» полностью соответствует требованиям, предъявляемым к научным публикациям, и рекомендуется к печати в рецензируемом научном издании.

Рецензент: _____ /
_____ /

(ученая степень, ученое звание, должность, место работы)

Дата: «___» _____ 2026 г. М.П.

«Персональные данные рецензента скрыты на основании Федерального закона от 27.07.2006 № 152-ФЗ «О персональных данных»».