

УДК 573.2:591.5:612.8.

## БИОЛОГИЧЕСКИЙ СУБСТРАТ ГЕНЕРАЦИИ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ АКТОВ

© 2012 г. Д. А. Сахаров

*Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН*

*119334 Москва, ул. Вавилова, 26*

*e-mail: dant1930@gmail.com*

*Поступила в редакцию 29.03.2012 г.*

Фундаментальная роль центральных генераторов (ЦГ) паттерна (central pattern generators, CPGs) в производстве моторных команд получает растущее признание. CPG определяют как ансамбль нейронов, совместно создающих упорядоченную определенным образом выходную активность. Принято считать, что упорядоченность определяется специфичностью синаптических связей между нейронами ансамбля. Согласно взгляду автора, существенна специфичность сигнальных молекул, принадлежащих нейронам разных химических фенотипов. Современные исследования демонстрируют способность CPG к реорганизации, приводящей к изменению паттерна выходной активности. Эту мультифункциональность трудно объяснить в понятиях анатомической (= синаптической) организации. Гетерохимическая гипотеза CPG не столь ригидна. Мы предполагаем, что динамическими флюктуациями содержания нейроактивных молекул в локальной межклеточной среде определяются физиологические свойства и рецепторный профиль индивидуальных нейронов и, таким образом, характер их самоорганизации в паттерн-генерирующий ансамбль.

Традиция находить фундаментальные механизмы нервной деятельности не в самом мозге, а в преходящих продуктах техники, давно тревожит биологически ориентированных исследователей. Начало ей положил Рене Декарт (1596–1650), уподоблявший мозг гидравлической машине. Позже мозг уподобляли электрической цепи, телефонной станции, голограмме, ныне – компьютеру и искусственным нейронным сетям. Добро бы артефакты понимались как метафоры, но в них всерьёз ищут указание на устройство мозга.

Сегодня искусственные нейронные сети и искусственный интеллект не такие, какими они были вчера, а завтра в технике возникнет что-то совсем новое. Но в нашем мозге те же нервные клетки, те же механизмы межклеточных взаимодействий, какие были на заре цивилизации. Более того, биологический субстрат, в котором принимаются решения и формируются поведенческие команды, практически не менялся на всём протяжении эволюции организмов, обладающих нервной системой. Изменениям подвергаются только наши представления о нём.

Вопрос о субстрате поведения будет здесь рассмотрен с биологических позиций и в историческом контексте. Сегодняшняя ситуация ха-

рактеризуется накоплением аномалий в господствующих техногенных представлениях о мозге. Формирование новой концептуальной схемы возможно, по мнению автора, на основе идеи, что механизмы нервной регуляции унаследованы от донервных регуляторных систем и имеют химическую природу.

**Мозг – устройство, выполненное биологическими средствами.** Эта фундаментальная идея принадлежит Х.С. Коштойянцу (1900–1961). Он не скрывал скептического отношения к тому, что его современники описывают механизмы мозга в понятиях электричества. В частности, распространённому взгляду на медиатор (нейротрансмиттер) как передатчик электрического импульса Коштойянец одиноко противопоставлял свою “энзимохимическую гипотезу”. Она априорно наделяла сигнальные молекулы нервной системы биохимической индивидуальностью и предлагала выводить своеобразие каждого нейромедиатора из его донервной регуляторной функции (Коштойянец, 1957, 1959, 1963; см. также Артёмов, Сахаров, 1986, гл. 3).

Нейробиологами школы Коштойянца немало сделано для развития этой идеологии. Т.М. Турпаев (1962) представил первое в мировой науке



доказательство белковой природы клеточных рецепторов. Каталин Ш-Рожа экспериментально подтвердила предположение о трансмиссивной функции серотонина (S-Rozsa, Graul, 1964; S-Rozsa, Perenyi, 1966). Усилиями С.Н. Нистратовой, Т.Г. Путинцевой и других было впервые показано, что пуриновые соединения помимо известных внутриклеточных функций выполняют и функцию межклеточных регуляторов (Турпаев, 1965). Интенсивно исследовались метаболические функции “передатчиков электричества” (Демин, 1967). Исследования Г.А. Бузникова (1987) доказали участие нейротрансмиссивных веществ в механизмах раннего эмбриогенеза. Всё это вошло в состав современной науки, дав начало новым направлениям исследований.

Упомяну в этом ряду результаты изучения химических клеточных фенотипов у низших хордовых – ланцетника и асцидий. В их эпителиальном ресничном органе (эндостиль), похожем на те желоба, из которых могла произойти нервная трубка позвоночных, обнаружились “ещё” не нервные, но уже трансмиссив-специфические секреторные клетки (Сахаров и др., 1979; Наумкина, Сахаров, 1981; Sakharov, Salimova, 1982; Nilsson et al., 1988). К идеям Коштыянца восходят и те современные молекулярно-биологические исследования (Mogoz, 2009), которыми надёжно подтверждены мои давние доводы в пользу гомологии изохимических нейронов и независимого происхождения разных нейрональных фенотипов (Sakharov, 1970; Сахаров, 1970, 1974; см. также Hobert et al., 2010).

За десятилетия, прошедшие после кончины Коштыянца, стихийно изменилось лицо профессиональных журналов. Основная масса исследователей мозга перестала заниматься электрическими манифестациями, переключившись на вещества, реакции, гены. Аналоговые подходы всё чаще уступают место биологическим. И хотя концептуализация новых знаний отстаёт от их накопления, мы вправе квалифицировать происходящее как эпоху смены парадигм (Сахаров, 2011). Она растянулась на десятилетия и не проста для современников, но лучше отдавать себе отчёт в происходящем, чем слепо следовать отмирающим установлениям.

**Струйная парадигма.** Воплощённая в парадигме “специальная картина мира” приводит знания в систему и, что намного важнее, диктует, как истолковывать факты и формулировать теории. (Не следует путать с лабораторным новоязом, где “парадигма” – методическая пропись.) Настоящие парадигмы вызывают редко и держатся

долго, являя поразительную живучесть не только в быту (вспомним: “солнце взошло”, “принимаю всем сердцем”, и т. п.), но и в серьёзной науке. При смене парадигмы наука не обязательно выигрывает, бывают досадные потери. Не обошлось без потерь и в представлениях о субстрате управления поведением.

По большому счёту нынешняя электрическая парадигма мозга – всего лишь вторая в истории европейской мысли. До того как нервную деятельность стали описывать в понятиях электричества, её связывали со струением невидимой подвижной субстанции, *esprits animaux* (animal spirits в английской литературе, “животные духи” в неуклюжем русском переводе). Струйная парадигма продержалась более двух тысячелетий. Полости мозга, вздутые работающих мышц – вот реальность, на которую опирались наши предшественники, пытавшиеся представить, как мог бы работать механизм управления телом. Остальные элементы картины пришлось дорисовывать. К ним относятся каналы нервов, якобы трубчатых, и невидимый носитель мозговых распоряжений, струя которого надует мышцу.

Уже Гален (130–200) полагал, что носитель распоряжений материален. Декарт трактовал его как легчайшую фракцию фильтрата крови. Добавив к умозрительному носителю нафантазированные ниточки чувствительных нервов, управляющие заслонками желудочков, Декарт довёл струйную парадигму до совершенства. Она позволяла ему без дополнительных натяжек объяснять все мозговые феномены – от эмоций и управления движениями до чувствований и ума. Однако каких-либо прямых свидетельств существования подвижной субстанции, а также ниточек, связывающих её резервуары с сенсорикой, получено не было (Cosenza, 2002–2003).

Надежда на материализацию носителя распоряжений родилась с открытием Л. Гальвани (1737–1798) животного электричества. Переломными для физиологии нервной системы стали 1850–1852 гг., когда Г. Гельмгольц (1821–1894) экспериментально показал, что животное электричество передвигается по двигательному нерву со скоростью, доступной если не пониманию, то измерению. Современники без тени сомнений экстраполировали результаты Гельмгольца на чувствительные нервы и на мозг. Потребность в полостях и трубочках отпала, зато появилась потребность в проводниках электричества. Физиология нервной системы стала электрофизиологией, биологическим субстратом нервной



деятельности стали “проводящие пути нервной системы” (Clower, 1998).

И сразу же возникли проблемы.

**Электрическая парадигма.** Подобно току жидкости по трубкам, движение электричества по проводникам мыслилось не совместимым с разрывами. Но к тому времени, когда нервную систему стали понимать как систему проводников животного электричества, в биологии уже утвердилась клеточная теория. Она стала хроническим испытанием для науки о мозге. Биологическая теория требовала делить субстрат нервных процессов на дискретные единицы – клетки, а парадигма (в согласии со здравым смыслом) требовала, чтобы субстрат был неразрывным и единым.

На рубеже XIX и XX столетий наполненность мозга клетками уверенно подтвердила микроскопия. Однако препараты, полученные серебрением срезов, не были однозначно прочитаны – два тогдашних корифея нейрогистологии видели в микроскоп разное. Это известная история, она настолько поучительна, что полезно освежить её в памяти. Оба великих гистолога были мощно мотивированы идеей электрической сигнализации, оба доказали неразрывность субстрата, но их (удостоенные Нобелевской премии) доказательства были взаимоисключающими (Golgi, 1906; Ramón y Cajal, 1906). С именем итальянца Камилло Гольджи (1843–1926) связана синцитиальная версия электрической парадигмы (“ретикуляризм”). По Гольджи, тонкие ветви отростков нервных клеток сливаются, образуя синцитий и тем обеспечивая целостность проводящей системы. Другой знаменитый микроскопист, испанец Сантьяго Рамон-и-Кахал (1852–1934), на запрос парадигмы ответил иначе: нервные клетки (“нейроны”) в биологический синцитий не слиты, но образуют электросинцитий: общее эмбриональное происхождение делает их настолько схожими, что целостность проводящего субстрата обеспечивается межклеточными стыками, “синапсами”. (Так стыки между рельсами обеспечивают непрерывность железнодорожного пути.) Добавлю, что общность происхождения нервных клеток была декларирована Кахалом опять же под давлением электрической парадигмы; в действительности нейроны развиваются из нескольких эмбриональных закладок. Результаты физиологических исследований были истолкованы как подтверждение стыков. В итоге признание получила версия Кахала, и он наряду с физиологом Чарльзом Шеррингтоном (1857–1952) стал почитаться как основатель “нейронной доктрины”.

**Отражённый стимул или эндогенный продукт?** Ограничив биологический субстрат нервных процессов функцией проведения электричества (“нервного импульса”), новая парадигма должна была ответить на вопрос: откуда берётся то, что проводится? Ответ казался простым и самоочевидным: нервный импульс – это преобразованный в электричество внешний стимул.

Напомню, до открытия животного электричества считали, что носитель команд, получаемых эффекторами, вырабатывается мозгом. Мозг был активным участником механизма управления. Роль внешнего стимула тогда сводили к высвобождению эндогенного (выработанного субстратом) продукта (носителя команды) из мозговых депо. Это замечательное прозрение ушло из науки вместе со струйной парадигмой. Возникло представление о рефлекторной дуге, взявшее у Декарта термин “рефлекс”, но не его содержание.

Концепция рефлекторной дуги выстроена под представление о наднейронном, надклеточном электрическом феномене. Порождённый внешним стимулом импульс, согласно доктрине, достигает мозга, отражается от него и мчится к мышце, перескакивая по пути с клетки на клетку. Такое понимание хорошо согласуется со здравым смыслом. Молоточек врача ударяет по колену – нога дёргается, коленный рефлекс очевиден. Но для здравого смысла очевидна и линия горизонта, а между тем она не существует. И точно так же не существует в природе нервный импульс, перескакивающий в стыках с клетки на клетку. Существует нечто иное – потенциал действия. Нервная клетка использует его для собственных нужд, чтобы по возможности компенсировать трудности, создаваемые длинным отростком. Локальный рецепторный потенциал не может непосредственно повлиять на потенциал удалённых секреторных ветвей аксона, т.е. не может управлять уровнем секреции, и управление достигается при посредничестве потенциалов действия – спайкового разряда. Это важная функция, но она не имеет отношения к механизму межклеточной сигнализации. В нейронах с относительно короткими отростками, где локальный рецепторный потенциал успешно управляет потенциалом секреторной мембраны, никакого “нервного импульса” нет, потенциал действия здесь просто не нужен. Таковы, к примеру, биполярные и горизонтальные нейроны сетчатки позвоночных (Bullock, 1977).

Нейрофизиологи долго придавали “нервным импульсам” преувеличенную роль, подчинив им всю картину межклеточной сигнализации. Со временем концепцию отраженного сигнала осво-

менили в духе искусственных нейронных сетей (“процессинг информации”), но её электротехническая подоплёка осталась прежней. Особенно привлекательны техногенные представления о мозге для тех исследователей, которые работают в небιοлогических областях науки. Вот, к примеру, как высказался о нейроэволюции известный британский астроном сэр Фред Хойл (1915–2001): “...меня ошеломляет то, как постепенно химия уступала дорогу электронике” (цит. по: Докинз, 2010, с. 43). Между тем сравнительная физиология рисует обратную картину. Электрическое управление моторным поведением известно лишь в примитивной ситуации. У некоторых низших беспозвоночных (например, в субумбрелле сифонофор), а также у раннего головастика лягушки потенциалы действия пробегают к мышцам по эпителиальному электросинцитию (“нейроидное проведение” – Mackie, 1970). Эволюция же управления мышечным ответом выражалась элиминацией электросинцитиев и развитием механизмов химической сигнализации, которые становились всё более изощрёнными. Если что и ошеломляет в мозге высших организмов, так это доминирование тормозных межклеточных взаимодействий (неизбежно химических) над “передачей возбуждения”. Электросинцитии в виде “электрических синапсов” сохранились лишь как исключение, им оставлены относительно простые, объединительные функции: например, вызывать синхронный выброс в кровь общего нейрого르몬а нейросекреторными клетками.

Уже в начале XX столетия концепция пассивного проводящего субстрата (рефлекторной дуги) вызывала недоверие, даже неприятие, у ряда видных специалистов по мозгу. И это понятно. Жизнь ведь вообще активный феномен – спонтанный, саморазвивающийся, самоорганизующийся. Однако ранние аргументы в пользу активного мозгового фактора предъявлялись лишь на словесном уровне – с привлечением нестрого определённых понятий (“центральные детерминанты” необиохевиористов, “доминанта” и “очаг возбуждения” А.А. Ухтомского, “целестремленность” Н.А. Бернштейна, и т.п.). Оставаясь метафорами, эти понятия не подсказывали экспериментов. Результаты пионеров-одиночек, иногда вполне перспективные (например, Brown, 1911), не носили системного характера, поэтому неизбежно уходили в песок.

Экспериментальное опровержение рефлекторной дуги произошло лишь во второй половине столетия. Это сделала новая биологическая дисциплина – нейроэтология (Hoyle, 1970). Она

позаимствовала у нейрофизиологии персонал и инструментарий, а в своём подходе к изучению механизмов поведения совместила две исследовательские стратегии, лежавшие в стороне от нейрофизиологического мейнстрима.

Одну из стратегий подсказали этологи. В среде европейских натуралистов, наблюдавших поведение птиц, рыб, насекомых, счастливо возродилась забытая идея высвобождения. Заметим, что глава этологов Конрад Лоренц (1903–1989) поначалу верил в цепные рефлексы Шеррингтона. Согласно этому представлению (его разделяли все значимые фигуры мировой нейрофизиологии), каждая фаза моторного паттерна служит, по механизму обратной связи, стимулом для следующей фазы (Sherrington, 1906). Однако собственные наблюдения вынудили Лоренца отказаться от рефлекторной концепции и признать эндогенную природу поведенческих актов. По Лоренцу, при перепроизводстве мозгом гипотетического носителя эндогенной команды может иметь место самопроизвольное, спонтанное высвобождение специфического поведения. В этом Лоренц пошёл дальше Декарта.

Этологи характеризуют каждый зоологический вид определённым ассортиментом дискретных единиц поведения – целостных актов, список которых составляет “этограмму” (ethogram, поведенческий репертуар). Индивидуальный элемент этограммы – это данность, с которой может работать нейроэтолог, остаётся только найти удобный для клеточного анализа fixed action pattern (комплекс фиксированных действий).

Другим источником нейроэтологии стали работы в области экспериментальной зоологии низших позвоночных. Начиная с 1930-х годов, в Европе систематически проводились исследования по деафферентации спинальных моторных центров (E. von Holst, J. Gray, H.W. Lissmann, и др.). Идея была проста: показать, что координированная моторика (в частности, локомоция) возможна и без получения центром обратной сенсорной связи от эффектора. Однако продемонстрировать это доказательно, работая на интактных животных или на полуинтактных препаратах, оказалось непросто, а для перехода на изолированные препараты моторных центров не созрел инструментарий.

Развёрнутый обзор ранних работ по спонтанным поведенческим ритмам дал в своём руководстве по сравнительной нейрофизиологии Х.С. Коштойнц (1957). Этот том – свидетельство испытываемых его автором сомнений: как признать эндогенность поведения, сохранив верность принципу детерминизма? Коштойнц выдвигает

предположение, что источником циклической моторики могут быть метаболические циклы, опосредованно зависящие от внешних условий.

Первым убедительным доказательством эндогенности поведенческой программы считают работу Дональда Вильсона, который исследовал происхождение моторного ритма, лежащего в основе полёта саранчи (Wilson, 1961). Вильсон был, судя по всему, хорошим экспериментатором и смелым скалолазом, он рано погиб, спасая товарищей в горном потоке (Currie, 2011). Возможно, по этой причине коллеги приписывают Вильсону несколько больше того, что он сделал. На самом деле локомоторный центр саранчи оставался "полуизолированным" (термин Вильсона), т.е. теоретически сохранялась возможность обратной сенсорной связи.

Вскоре к анализу механизмов поведения привлекли внутриклеточные микроэлектроды и новые, адекватные этой технике объекты. Очень ко времени наша группа описала гигантские нейроны в мозге морского донного слизня – тритонии (*Tritonia diomedea*, Gastropoda Nudibranchia) (Вспринцев и др., 1964). Тритонией блестяще воспользовался Деннис Виллоуз, аспирант идеолога нейроэтологии Грэма Хойла, осуществивший первый в истории науки анализ поведения на уровне индивидуальных нейронов (Willows, 1967; Willows, Hoyle, 1968). Правда, слово "эндогенность" авторы осторожно брали в кавычки, но в методическом отношении их работа стала прорывом. Следуя этим путём и упрощая свои препараты, несколько групп независимо показали, что моторные команды с хорошо координированным участием разных мышц могут продуцироваться полностью изолированными фрагментами ЦНС.

Чтобы достичь этого результата, потребовалось преодолеть некую техническую трудность. В ходе её преодоления обнаружился факт фундаментального значения.

**Высвобождение эндогенного продукта.** Упомянутая техническая трудность вызвана травмами, с которыми неминуемо сопряжена изоляция ЦНС или её фрагмента. Было бы наивностью ожидать, что травмированные препараты станут генерировать поведение. Они и не генерировали, и, стало быть, препарат оказывался лишённым того феномена, который хотелось подвергнуть клеточному анализу.

Исключением оказался описанный мною ещё на заре нейроэтологии препарат клиона, или морского ангела (*Clione limacina*, Gastropoda Pteropoda). Любой из пары педалей ганглиев

этого хищного пелагического моллюска, будучи отрезанным от всего, кроме своего эффектора – ипсилатерального крыла, исправно продолжает вызывать локомоторный ритм (Сахаров, 1960). Уникальное свойство позволило опытной команде электрофизиологов провести детальный, лучший в мировой нейроэтологической литературе, клеточный анализ этого ЦГ (Arshavsky et al., 1985).

Между тем разрозненные наблюдения указывали на то, что изолированные моторные центры иногда начинают работать при добавлении в омывающий раствор нейроактивного агента. Какого? Локомоторный ЦГ виноградной улитки переходил на режим неустрашимой активности в присутствии антагониста одного из рецепторов дофамина (Sakharov, Salanki, 1982). У тех же моллюсков для активации моторного ритма радулы требовался сам дофамин (Wieland, Gelperin, 1983), ещё надёжней действовал его метаболический предшественник (Voronezhskaya, Kabotyanski, 1991). Казалось, в эффектах веществ нет никакой логики, но она обнаружилась. Клеточный анализ, затянувшийся на десятилетия (V. Dyakonova et al., 2009), подтвердил начальное предположение: агент, переводящий ЦГ на режим стабильной активности, достигает этого снятием с ЦГ тормозного блока.

Дисингибирование (расторможение) – фундаментальный механизм активации биологических процессов. Экспрессия репрессированных генов – вот аналогия, которая сразу приходит в голову: генов в геноме много, но в конкретной клетке в конкретный момент времени работают лишь некоторые, остальные покоятся до поры. Этограмма – подобие генома. В ней всегда активированы лишь некоторые из матриц, на которых экспрессируются поведенческие команды. Высвободить моторный шаблон (паттерн) – это значит разблокировать его матрицу, снять торможение. Впечатляющей иллюстрацией к сказанному служит иерархия тормозных блоков, последовательно снимаемых при селекции сенсорикой базовых моторных программ в мозге позвоночных (Grillner et al., 2005).

Деятельность мозга, конечно, не ограничивается моторными командами. Более чем вероятно, что в знаменитых опытах Пенфилда (Wilder Graves Penfield), который ещё в 1930-х годах наблюдал на людях высвобождение упорядоченных воспоминаний при точечном раздражении коры головного мозга, мог иметь место тот же феномен дерепрессии, что наблюдается у улитки при действии антагониста дофамина на ЦГ локомоции.



Так или иначе, микроэлектродные эксперименты с использованием изолированных фрагментов ЦНС, обработанных деблокирующим агентом, безоговорочно показали, что генерация поведенческих команд возможна без участия сенсорной и моторной периферии. Понятно, что в этих условиях реальное поведение отсутствует, моторика становится виртуальной, но сами команды реальные, их можно регистрировать в нейронах ансамбля и в моторных нервах. Такое поведение стали называть фиктивным.

Тогда же структуры, которыми формируются команды, получили своё, общепринятое ныне, название – central pattern generator (CPG). Актуальным стал вопрос: как работает матрица моторного шаблона? Иными словами, посредством каких механизмов клеточное сообщество (нейронный ансамбль) формирует упорядоченную особым образом выходную активность? Нашёлся ответ: ЦГ (CPG) это синаптически упорядоченная сеть нейронов, каждый из которых характеризуется определёнными электрическими параметрами (Delcomyn, 1980). Диаграммы таких генераторов, устроенных наподобие электрической монтажной схемы (концепция “wiring”), стали наводнять нейробиологическую литературу.

**Гетерохимическая гипотеза, ранняя редакция.** Вместе с тем казалось возможным привлечь к пониманию устройства ЦГ знания о множественности химических нейрональных фенотипов. Уже в конце 1960-х годов идея адресации межнейронных сигналов специфичностью сигнальных молекул и чувствительных к ним рецепторов носилась в воздухе. Она даже обсуждалась авторами самой первой работы по клеточному анализу поведенческих актов у тритонии. Эти авторы, однако, отвергли идею химической адресации, сочтя, что для её реализации “...потребовалось бы неправдоподобное число разных трансммиттеров – по крайней мере, несколько сот, а возможно много тысяч” (Willows, Hoyle, 1968, с. 457).

Рассуждая так, Виллоуз и Хойл рассматривали субстрат управления поведением как континуум. Если же исходить из того, что он дискретен, то формирование базовых паттернов не требует многих нейротрансммиттеров (и соответственно клеточных фенотипов). Аналогия – гены, обходящиеся всего четырьмя нуклеотидами, или белки, которым хватает немногих аминокислот.

Я предложил химическую гипотезу устройства ЦГ. Она предполагает гетерогенность клеточного состава паттерн-генерирующих нейронных ансамблей. Это предположение доступно проверке. В отличие от концептуальных нейронных сетей,

имеющих синаптическую организацию, концептуальному гетерохимическому ансамблю не нужно удерживать сигнальные молекулы в “синаптической щели”: они не помешают функционированию соседнего контакта, потому что в нём работает другая химия. Наличие или отсутствие диффузионных барьеров также проверяемо.

Гипотеза была выведена из опытов, в которых мы изучали, как влияет серотонин на виноградную улитку. Результаты свидетельствовали о способности безадресно приложенного трансммиттерного вещества оказывать синергичное действие на множественные мишени, интегрируя их ответы в целостный ответ системы (Сахаров, 1984). Одновременно группа Лента пришла к такому же выводу, изучая действие серотонина на медицинскую пиявку (Lent, Dickinson, 1984). Хотелся сохранить в памяти науки имя преждевременно скончавшегося Чарльза Лента (1936–1993), чьи нестандартные заделы не получили в США развития и заглохли (Dickinson, 1993). Близкой явилась и работа от Хойла, в которой эффекторы саранчи давали согласованный ответ на безадресную инъекцию октопамина в центральный нейропилль (Sombati, Hoyle, 1984). Хойл предложил тогда называть интегрирующие эффекты нейроактивных веществ “оркестровкой”.

Осенью 1982 г. я вынес гетерохимическую схему ЦГ на обсуждение Всесоюзной нейробиологической школы (Казань). Гипотеза вызвала весёлый интерес, мой талантливый (ныне, увы, покойный) коллега Л.Л. Воронин даже позабыл участников школы поэмой, в которой ехидно вышучивал неуклюжую метафору, которой я пытался пояснить свои построения. Вскоре гипотеза была доложена на авторитетном симпозиуме и детально пояснена в сборнике, адресованном школьным учителям биологии (Сахаров, 1984) после чего альтернативные представления приобрели достаточно зрелый вид. Вот тогдашние формулировки дословно:

*“Концепцию анатомических (т.е. синаптических) каналов связи предлагается рассматривать как идеализацию, т.е. предельный, а не общий случай; в качестве противоположного теоретического предела выдвигается представление об идеальной бессинаптической системе, в которой избирательность контактных взаимодействий обеспечивается гетерохимичностью системы и химическими каналами связи. (Под идеализацией здесь подразумевается известный приём анализа, когда рассматривают теоретическую модель объекта, пренебрегая какими-то из его реальных свойств.)*

Рассмотрим обе идеализации на примере системы из трёх нейронов – А, Б и В, связанных таким образом, что система работает как трёхфазный генератор. Нейрофизиологическая феноменология такого рода характерна для реальных нейронных систем (в частности, для нейронных генераторов ритмической мышечной активности). Интерпретируя, как это принято, такие системы в понятиях синапса, им приписывают свойство анатомической упорядоченности, связывая так называемые постсинаптические потенциалы и упорядоченную нейронную активность с наличием специфических контактов. По синаптической модели, сферой действия медиатора является синаптическая щель – компартмент межклеточного пространства, входящий в состав анатомического канала связи, синапса. Эта особенность модели позволяет пренебрегать разнообразием медиаторов: для функционирования рассматриваемой и любой другой, сколь угодно сложной нейронной системы необходим и достаточен один медиатор. В самом деле, при описании нейронных систем знаниями о химизме нейронов принято пренебрегать как несущественными.

Предположим теперь, что система лишена специфических контактов: вся поверхность каждого из трёх нейронов наделена одинаковыми секреторными и рецепторными свойствами, отростки контактируют случайным образом, переплетаясь в общем, не разделённом на компартменты внеклеточном жидком матриксе. Смогут ли такая бессинаптическая система по-прежнему функционировать? Смогут – при условии, что каждый из трёх нейронов выделяет собственный медиатор и имеет нужный тип рецептора к медиаторам двух других нейронов. ... Бессинаптическая модель, в отличие от синаптической, составлена из качественно разнородных клеточных элементов (и в этом смысле подобна реальным нейронным системам, которые всегда гетерогенны); это усложнение сопряжено с такими преимуществами, как простота конструкции (неструктурированный, анатомически не упорядоченный нейронный плексус и т.п.) и простота управления (медиатор выполняет роль фактора, интегрирующего систему в целом)” (Сахаров, 1985, с. 78–80; см. также 1990б).

Поясню, что системой я здесь называю локальную нейронную систему, т.е. то, что ныне назвал бы нейронным ансамблем. На рисунке, которым иллюстрировалось это сообщение, клетки были наделены способностью к постингибиторному возбуждению, как это свойственно всем (или хотя

бы многим) реальным биологическим нейронам. Этим обеспечивается спайкование каждой из трёх клеток, которые благодаря транзитерным взаимодействиям самоорганизуются в ансамбль, генерирующий трёхтактную циклическую активность.

**Генераторы изменчивы.** Таким образом, в объяснении устройства ЦГ обозначилась теоретическая оппозиция: анатомия или химия? Синаптическая сеть или гетерохимический ансамбль? Обратимся к конкретике.

Один из актов поведенческого репертуара тритонии детально исследуется на клеточном уровне (Willows, Hoyle, 1968), он называется *escape swim* (спасительный отскок). В природе такое поведение высвобождается химическим агентом, исходящим от хищника – морской звезды; в эксперименте экспрессию этой моторной программы можно вызвать стимуляцией определённого нейрона, который был назван командным. Эндогенно упорядоченный поведенческий эпизод представлен серией чередующихся дорзальных и вентральных флексий, которые прекращаются так же внезапно, как начинаются. Априорно не видно принципиальных трудностей для расшифровки биологического субстрата этого многофазного стереотипного акта. Расшифровать – значило бы описать его механизм на языке межклеточных взаимодействий, т.е. понять, что лежит в основе смены фаз и чем обеспечивается должное прекращение поведенческого эпизода.

Экспрессия *escape swim* тритонии расшифрована с высокой степенью полноты. Исходное объяснение устройства этого ЦГ следовало стандартной идеологии жёсткой монтажной схемы. Так, ранние результаты давали основание заключить, что “...функциональные роли индивидуальных клеток у интактного животного константны. ... Повторяемость этих явлений означает высокую степень структурной константности у разных особей” (Willows, Hoyle, 1968, p. 456–457). Однако двадцатью годами позже работавший на том же препарате Питер Геттинг пришёл к противоположному заключению: свойства нейронов изменчивы, сеть, генерирующая *escape swim*, лабильна. Геттинг призвал к радикальному пересмотру принципов организации биологических нейронных сетей.

Знания об организации и функционировании ЦГ стремительно развиваются, свидетельствуя о способности ЦГ к динамическим изменениям. Многие дали в этом отношении исследования на стоматогастрическом ганглии ракообразных. На смену жёсткой монтажной схеме последовательно

приходили представления о модулируемых генераторах, о радикально перестраиваемых генераторах и даже о способности новообразующегося ЦГ использовать нейроны других сетей (Harris-Warrick et al., 1992; Meyrand et al., 1991).

Похожую эволюцию претерпевают взгляды на устройство ещё нескольких детально изучаемых ЦГ – локомоторного пиявки (Eisenhart et al., 2000; Lamb, Calabrese, 2011), пищевого гастропод (Elliott, Susswein, 2002; Jing et al., 2007; Benjamin, 2012). Список таких ЦГ невелик, расширить его можно лишь немного, но публикаций, посвященных переформатированию ЦГ, уже немало. И было бы справедливо особо отметить уже упомянутую статью исследователя escape swim тритонии Геттинга (Gettling, 1989). За год до её появления автор навсегда вышел из строя из-за обширного кровоизлияния в мозг (Johnson Obituaries, 2009). Питеру Геттингу не было суждено стать свидетелем сильнейшего впечатления, которое его работа произвела на профессиональное сообщество. Как это часто бывает, многие “задним умом” осознали, что наблюдали у своих объектов динамические изменения свойств нейронов (например, Grillner et al., 1987). Сказанное в полной мере относится и к нашей группе. Геттинг придал всем подобным наблюдениям концептуальный смысл.

Рассмотрим феномен переформатирования на знакомом каждому примере локомоторных аллюров. Конь бежит рысцой, переходит на крупную рысь, а потом наездник ударяет шпорами, и рысь сменяется иноходью, при которой координация между конечностями совершенно иная. Что происходит? Управление локомоцией взяла на себя другая нейронная сеть? Так и казалось. Но, может быть, изменилось устройство того же самого ЦГ? Тогда приходится переосмыслить фундаментальные представления.

**Гетерохимическая гипотеза, новая редакция.** Сформулированная в 80-х годах гетерохимическая гипотеза предложила альтернативу синаптическому пониманию ЦГ, но не предполагала способности эндогенных паттернов к изменению. Это сделано в современной версии гипотезы. Прежде чем перейти к ней, отмечу критику ранней редакции.

Представляя гетерохимическую гипотезу на конференциях и в печати, я не раз имел возможность выслушивать замечания. Они, как правило, носили благожелательный характер (например, Ашмарин и др., 1990). Стандартное возражение сводилось к тому, что, акцентируя внимание на нейротрансмиттерных веществах межклеточного пространства, я жертвую быстрыми (контакт-

ными) нейронными взаимодействиями в пользу медленных (дистантных). Это возражение мне кажется неосновательным. В действительности предложенная схема (Сахаров, 1985; 1990), не отрицая контактных взаимодействий, придавала им статус предельного (частного) случая, тогда как в рамках синаптической концепции они – общий и единственный случай.

Сводя функцию “нейромедиатора” к стремительному химическому уколу (подействовал – и очистил место для следующего укола), синаптическая концепция игнорирует другую сторону реальности – тоническое действие сигнальных молекул. Именно оно оказалось в центре нашего внимания, когда исследования в этом направлении мы перенесли с улитки на клиона, оказавшегося особенно благодатным объектом. Поведенческий репертуар этого хищного пелагического моллюска включает два аллюра – “круизное плавание” (чередование активных подъёмов и пассивных опусканий) и охотничье плавание (горизонтальное, стремительное, кругами); кроме того, у клиона бывает состояние покоя при втянутых крыльях и щупальцах. Эксперименты показали, что выбор между этими тремя поведениями определяется балансом дофаминового и серотонинового тонусов (Сахаров, Каботянский, 1986). Параллельно было показано, что мембранные характеристики изолированного нейрона моллюска приобретают существенно новые свойства в присутствии определённого нейротрансмиттера или смеси трансмисмиттерных веществ (Т. Дьяконова, 1985, 1991). Существенно, что речь идёт не о быстром, уколородном действии вещества, а именно о его наличии в межклеточной среде в стационарной концентрации. Клеточный анализ позволил заключить, что тоническое влияние нейротрансмиттерных веществ на свойства нейронов лежит у клиона в основе поведенческого выбора (Kabotyanski, Sakharov, 1988; Каботянский, Сахаров, 1990).

Решающее значение тонической активности разных нейротрансмиттерных систем для поведенческого выбора было вскоре подтверждено исследованиями В.Е. Дьяконовой на лёгочных моллюсках (В. Дьяконова, Сахаров, 1994а, б, В. Дьяконова, 1998; V. Dyakonova et al., 1995), а затем и на модельном нассоме, сверчке *Gryllus bimaculatus* (V. Dyakonova et al., 1999, 2002; Дьяконова, Крушинский, 2005; Stevenson et al., 2005). Если для “химического укола” ещё можно вообразить какую-то взаимозаменяемость нейротрансмиттерных веществ, то для тонических эффектов она полностью исключена, поскольку у каждого вещества эти эффекты свои. Попытки объяснить



трансмиссивер-зависимый выбор поведения изменениями "синаптических весов" имеют место, но выглядят беспомощно.

Вспомним смену аллюров у коня. Синаптическую анатомию нейронной сети ударом шпор не изменить. Но, как свидетельствует смена аллюров у клиона, взаимодействие между нейронами можно перестроить, изменив нейротрансмиссиверный состав среды, омывающей ансамбль. Если ударом шпор в локомоторный ЦГ впрыскивается химическое послание сенсорных входов (а это почти наверняка так), то может измениться экспрессия клеточных рецепторов и в итоге разом перестроится взаимодействие между нейронами ансамбля.

Оппозиция между синаптической сетью и гетерохимическим ансамблем перестаёт носить абстрактный характер, вопросы конкретны и доступны анализу.

Однозначно подтверждается, что паттерн-генерирующие ансамбли построены из нейронов разных трансмиссиверных фенотипов. Насколько мне известно, пока не найдено ни одного исключения из этого правила. Фенотипическое разнообразие локальной популяции нейронов само по себе ничего не говорит о функции нейронального гетерохимизма, но указывает на некую его значимость и, следовательно, на недостаточность, если не ошибочность, классической нейронной теории.

Не получается примирить ЦГ с рефлекторной дугой. Поначалу казалось, что это просто. Тот же Дональд Вильсон, исследовав функционирование проприо- и экстероцептивных входов локомоторного генератора саранчи, пришел к заключению о комплементарном характере отношений между центральной генерацией и рефлексами, чем, по его мнению, повышается надёжность системы (Wilson, 1968). Такое понимание устраивает многих. Но если на гетерохимизме зиждется базовая конструкция ЦГ, то и управляющие входы должны работать по тем же правилам. Так оно и есть в действительности. Гетерохимизм входов – основа адаптивного управления эндогенной активностью, это убедительно показано на стоматогастрическом ЦГ ракообразных. Его эндогенные моторные ритмы генерируются благодаря взаимодействию нейронов двух фенотипов – ацетилхолинового и глутаматного, а модулирующие и трансформирующие влияния входов опосредуются десятками (но всё-таки не сотнями и не тысячами) видов нейроактивных веществ (Harris-Warrick et al., 1992; Christie et al., 1997). Отделим существенное от второстепенного. Существенно здесь то, что под влиянием внешнего стимула

удалённая секреторная терминаль аксона выделяет специфическую молекулу, которая включается в химическую кухню генерации. А то, что посредником между стимулом и секрецией служит здесь электричество (потенциалы действия), это признак второстепенный и необязательный.

Далее. Опровергнуты диффузионные барьеры (Syková, Nicholson, 2008), необходимые для надёжного функционирования концептуальной синаптической сети. В конце 1980-х годов под натиском эмпирических данных об экстрасинаптической секреции и рецепции нейротрансмиссиверов возникло представление об объёмной передаче (volume transmission), при которой вещества, ответственные за межнейронную коммуникацию, диффундируют в экстраклеточном пространстве. К 2000 году относится итоговый сборник, в статьях которого, согласно издательской аннотации, volume transmission рассматривается как новая система коммуникации, комплементарная классической синаптической передаче (Agnati et al., 2000). Через десять лет приверженцы этого взгляда подтвердили, что остаются верными ему (Agnati et al., 2010). Идея комплементарности может показаться удовлетворительным компромиссом, но только на первый взгляд. Классический синапс при этом как теоретическая идеализация, но ни логика, ни факты не дают оснований к сохранению реальной автономии за синаптической щелью, ограниченной диффузионными барьерами.

В нашем коллективе была разработана методика, позволяющая осуществлять многочасовую детекцию нейроактивных веществ в "экстрасинаптическом" пространстве. Это мультисенсиверный биосенсор, который представляет собой изолированную нервную клетку, сидящую на стеклянном микроэлектроде (Чистопольский, Сахаров, 2007). В частности, тестировали несколькими биосенсорами среду у поверхности того ганглия, в котором у улитки (прудовика) генерируются моторные ритмы радулы и других органов рта и глотки. В качестве контроля в том же ганглии внутриклеточно регистрировали *in situ* один из известных нейронов, участвующих в пищевой ритмической моторике, что позволяло сопоставлять активность биосенсоров с активностью паттерн-генерирующего ансамбля. Во многих экспериментах активность биосенсоров синфазно или противофазно соответствовала активности нейрона *in situ*. Вывод очевиден: динамически меняющаяся экстраклеточная среда сохраняет паттерн-формирующие свойства даже

после выхода (диффузии) химических факторов за пределы ЦГ (Чистопольский, Сахаров, 2010).

Недостаточность ранней редакции гетерохимической гипотезы обнаружилась очень быстро. Уже первые результаты экспериментов по влиянию транзмиттерного баланса на поведенческий выбор у клона позволили нам заключить, что "...управляющая система, построенная из клеток разного медиаторного химизма, должна иметь общее, не разделённое на компартменты внесклеточное пространство, доступное каждому медиатору, и состояние системы должно определяться медиаторной ситуацией, складывающейся в каждый момент времени в этом генерализованном пространстве" (Сахаров, Каботянский, 1986, с. 244).

Проходит отшлифовку новая редакция, предлагающая своё понимание гибкости ансамбля (Сахаров, 2004). Существо новаций – признание способности ансамбля по-разному собираться в "сеть" при различном балансе сигнальных молекул в межклеточной среде.

Обращаю внимание на то, что "сеть" взята в кавычки. Так же более полустолетия назад Коштыянец брал в кавычки "медиатор". Оба термина семантически нагружены, это мешает пониманию. Медиатор (передатчик) не осуществляет передачу электрического сигнала. Сообщества взаимодействующих нейронов не имеют ничего общего с электрической сетью. Разумно оставить термин "сеть" искусственным нейронам, а за естественными закрепить понятие "ансамбль".

Полнее о новом гетерохимизме сказано в работе 2010 г. (меняю источник "экстраклеточный матрикс" на более понятное "экстраклеточная среда"): "Ключевым элементом механизма паттернизации является экстраклеточная среда, решение о выборе паттерна закодировано в её составе. Среда определяет свойства локальных нейронов, характер их самопроизвольной активности, способ самоорганизации в функциональный ансамбль. В среде представлены медиаторы мотиваций (гормоны, метаболиты) и интеграторы быстрых событий, таких как фаза паттерна (нейротрансмиттеры локальных и входных нейронов). Аккумулируя всё разнообразие сигнальных молекул, среда адекватно выражает динамику их тонической и фазической активности и тем обеспечивает адаптивный характер выходного паттерна ансамбля" (Сахаров, 2010, с. 23).

Не следует принимать эти формулировки за истину в последней инстанции. Опыт последних лет показывает, что у гетерохимической концепции есть потенциал развития. Назову исследования,

посвященные контекст-зависимому поведению. Результаты В.Е. Дьяконовой (2011) показывают, что поведенческий контекст транслируется в экстраклеточный химический контекст, а уже последний реализуется выбором и формированием поведенческого акта.

Рабочие представления, базирующиеся на гетерохимической версии нейронной теории, дают внутренне не противоречивую картину механизмов управления поведением. В экспериментах на модельных ЦГ беспозвоночных показано, что транзмиттер-зависимы все проявления поведенческого акта – экспрессия (высвобождение), подстройка (модуляция), перестройка (реконфигурация). Литература огромна. Вдобавок нейротранзмиттерный состав среды детерминирует прямую, без участия периферии, координацию между разными ЦГ (Цыганов, Сахаров, 2002; Цыганов и др., 2004; Т. Dyakonova, V. Dyakonova, 2010). Весь этот набор поведенческих феноменов несложно получать, используя ассортимент естественных для мозга нейроактивных молекул.

**Трудные вопросы.** Их немало. Почему выходной репертуар ЦГ (например, набор локомоторных аллуров) ограничен? Значит ли это, что всякий паттерн-генерирующий ансамбль имеет лишь несколько устойчивых состояний самоорганизации? И если так, то какова природа этой устойчивости и как в химическом континууме преодолевается избыточность степеней свободы?

Как и что меняется в ЦГ при выработке компенсаторного паттерна, например, нестандартного аллюра у животного с повреждённой конечностью? Каковы, шире говоря, клеточные и химические корреляты формирования новых устойчивых паттернов? Успешно развивается нейроэтология генератора, закрепляющего в мозге птенца песенные уроки птицы-наставника (например, Long et al., 1910). Модель кажется удачной, она уже исследуется на генетическом и микроэлектродном уровне, мы вправе ожидать прорыва в химию.

Что можно извлечь из сравнения гомологичных ЦГ? Есть ли какие-то правила в том, как используется каждый химический фенотип нейронов? Создаётся впечатление, что поведенческая функция той или иной сигнальной молекулы, диверсифицируясь, консервативно сохраняется в пределах крупного таксона (Сахаров, 1990а; Алания, Сахаров, 1998; В. Дьяконова, 2007), а иногда даже шире – за пределами таких ограничений (В. Дьяконова, 2001). Но и здесь до основательных суждений эволюционного характера ещё далеко.



Вопросы можно продолжать. На сегодняшний день гетерохимический подход увенчался рядом успешных расшифровок, но все они частичны – ни один ЦГ на языке сигнальных молекул ещё не расшифрован полностью. Нейроэтологам есть над чем работать.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внимание науки столетиями приковано к биологическому субстрату поведения и сознания. Случалось всякое – Аристотель, к примеру, приписывал некоторые мозговые функции сердцу. Но, отбросив неподтверждённые гипотезы, мы обнаружим, что на уровне фундаментальных представлений варианты легко сосчитать на пальцах. Все парадигмы управления поведением признают подчинение исполнительных органов центральному команд; различия сводятся к ответам на два вопроса: 1) *где* и 2) *как* формируются команды?

В свете современных данных, струйная парадигма на зрелой стадии своего развития (Декарт) разумно отвечала на вопрос *где* (в мозге) и наивно на вопрос *как*. Зрелую стадию господствующей ныне электрической парадигмы выражает представление о синаптически организованных нейронных сетях, осуществляющих процессинг преобразованного в электричество внешнего стимула. Здесь, как мы видели, вызывают сомнения ответы на оба вопроса.

В связи со столетием нейронной доктрины Кэхала-Шеррингтона несколько видных специалистов опубликовали совместную статью, в которой сошлись на том, что для модернизации доктрины следует принять во внимание: 1) спорадическое присутствие в ЦНС электрических синапсов, 2) способность некоторых длинных дендритов генерировать потенциалы действия, 3) участие глии в обработке информации и 4) способность взрослой нервной ткани иногда обеспечивать появление новых нейронов. Кто бы спорил? И всё же очевидно, что речь идёт о косметическом ремонте, тогда как имеются серьёзные основания для радикального пересмотра.

Не сразу, но приходит осознание, что ЦГ – это естественная модель широкого нейробиологического значения. Как некогда горошек Менделя поработал на общую генетику, а аксон кальмара позволил развиваться общей биофизике мембран, так в последние десятилетия общему пониманию мозга помогают исследования, ведущиеся на избранных модельных ЦГ беспозвоночных. Эти объекты пока сохраняют свои лидирующие пози-

ции, но всё более значимую роль играют работы по ЦГ позвоночных, включая человека (Duysens 2002; Dickinson, 2006; Li et al., 2007; Frigon, 2009; Guertin, 2009; Harris-Warrick, 2011).

Естественно, что вслед за генераторами моторных паттернов должен был возникнуть интерес к генераторам немоторных выходных последовательностей. И действительно, появилось представление о нейрональных генераторах психических паттернов (cognitive pattern generators), построенных по типу CPG (Graybiel, 1997). Это представление уже используется при анализе биологических проблем речи (Lieberman, 2006), у него хорошая перспектива, ведь многие (все?) психические феномены формируются и высвобождаются в целостном виде.

Центральные генераторы оказались, таким образом, тем объектом, который позволяет предметно обсуждать устройство биологического субстрата мозговой деятельности, способ производства этим субстратом выходного продукта и механизм выбора между альтернативными продуктами.

Благодарю своих сотрудников за совместную работу. Исследования коллектива поддержаны РФФИ (гранты 05-04-49812, 08-04-00120 и 11-04-00674).

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Алания М.А., Сахаров Д.А., 1998. Клеточная основа координации движений консервативна у гастропод с разной пищевой стратегией // Журн. общ. биологии. Т. 59. № 4. С. 400–408.
- Артёмов Н.М., Сахаров Д.А., 1986. Хачатур Седракович Коштоянц. М.: Наука. 220 с.
- Ашмарин И.П., Балабан П.М., Бызов А.Л., Весёлкин Н.П., Магазаник Л.Г., Максимова Е.М., 1990. Комментарии к статье Д.А. Сахарова // Журн. эволюц. биохимии и физиологии. Т. 26. № 5. С. 741–750.
- Бузников Г.А., 1987. Нейротрансмиттеры в эмбриогенезе. М.: Наука. 232 с.
- Вепринцев Б.Н., Крафтс И.В., Сахаров Д.А., 1964. Нервные клетки голожаберного моллюска *Tritonia diomedea* Bergh // Биофизика. Т. 9. С. 327–336.
- Демин Н.Н., 1967. О биохимической активности ацетилхолина // Биохимия и функции нервной системы. Л.: Наука. С. 244–251.
- Докинз Р., 2010. Расширенный фенотип: длинная рука гена: Пер. с англ. М.: Астрель. 512 с.
- Дьяконова В.Е., 1998. Эндогенная опиоидная система тонически активизирует локомоторные мотонейроны моллюска *Lymnaea stagnalis* // Журн. высш. нерв. деятельности. Т. 48. № 1. С. 113–120.

- Дьяконова В.Е., 2001. Поведенческие функции опиоидных пептидов у беспозвоночных // Журн. эвол. биохимии и физиологии. Т. 4. С. 253–261.
- Дьяконова В.Е., 2007. Поведенческие эффекты октопамина и серотонина: некоторые парадоксы сравнительной физиологии // Успехи физиол. наук. Т. 38. № 3. С. 3–20.
- Дьяконова В.Е., 2011. Контекст-зависимый выбор поведения: нейротрансмиттерные механизмы. Дис. докт. биол. наук. М.: ИБР РАН. 274 с.
- Дьяконова В.Е., Сахаров Д.А., 1994а. Участие эндогенной опиоидной системы в регуляции пищевого и защитного поведения моллюска // Журн. высш. нерв. деятельности. Т. 44. № 2. С. 316–322.
- Дьяконова В.Е., Сахаров Д.А., 1994б. Нейротрансмиттерная основа поведения моллюска: управление выбором между ориентировочным и оборонительным ответом на предъявление незнакомого объекта // Журн. высш. нерв. деятельности. Т. 44. № 3. С. 526–531.
- Дьяконова В.Е., Крушинский А.Л., 2005. Влияние ингибитора NO-синтазы на агрессивное и половое поведение сверчка // Рос. физиол. журн. Т. 91. № 6. С. 616–624.
- Дьяконова Т.Л., 1985. Регуляция пластических свойств электровозбудимой мембраны нейрона серотонином // Журн. высш. нерв. деятельности. Т. 35. № 4. С. 753–759.
- Дьяконова Т.Л., 1991. Нейрохимические механизмы регуляции пачечной активности в изолированных эндогенных осцилляторах улитки: роль моноаминов и опиоидных пептидов // Нейрофизиология. Т. 23. № 4. С. 472–480.
- Каботьянский Е.А., Сахаров Д.А., 1990. Нейрональные корреляты серотонин-зависимого поведения крылоногого моллюска *Clione limacina* // Журн. высш. нерв. деятельности. Т. 40. С. 739–753.
- Коштыяц Х.С., 1957. Основы сравнительной физиологии. Т. II. Сравнительная физиология нервной системы. М.: Изд-во АН СССР. 636 с.
- Коштыяц Х.С., 1959. К проблеме возникновения функций нервной системы // Журн. общ. биологии. Т. 20. С. 344–350.
- Коштыяц Х.С., 1963. Проблемы энзимохимии процессов возбуждения и торможения и эволюции функций нервной системы. Баховская лекция 17 марта 1961 г. М.: Изд-во АН СССР. 31 с.
- Наумкина Л.М., Сахаров Д.А., 1981. Ультраструктура катехоламинсодержащих клеток эндостия ланцетника (*Branchiostoma lanceolatum* Pallas) // Докл. АН СССР. Т. 256. № 5. С. 1234–1236.
- Сахаров Д.А., 1960. Об автоматизме pedalных ганглиев у крылоногого моллюска *Clione limacina* L. // Науч. докл. высш. школы (биол. науки). № 3. С. 60–62.
- Сахаров Д.А., 1970. Основания к построению системы нервных клеток // Журн. общ. биологии. Т. 31. С. 449–457.
- Сахаров Д.А., 1974. Генеалогия нейронов. М.: Наука. 184 с.
- Сахаров Д.А., 1984. Наука о мозге – нейробиология // Актуальные проблемы биологической науки. М.: Просвещение. С. 86–100. (<http://sukharev.lib.ru/Sakharov/Neurobiology.htm>)
- Сахаров Д.А., 1985. Синаптическая и бессинаптическая модели нейронной системы // Простые нервные системы. Ч. 2. Казань: КГУ. С. 78–80.
- Сахаров Д.А., 1990а. Интегративная функция серотонина у примитивных Metazoa // Журн. общ. биологии. Т. 51. № 4. С. 437–449.
- Сахаров Д.А., 1990б. Множественность нейротрансмиттеров: функциональное значение // Журн. эволюц. биохимии и физиологии. Т. 26. № 5. С. 733–741.
- Сахаров Д.А., 2004. Уроки малых сетей // Доклад на семинаре “Мозг” (24 апреля 2008) [http://www.scorcher.ru/neuro/science/data/little\\_nets.php](http://www.scorcher.ru/neuro/science/data/little_nets.php)
- Сахаров Д.А., 2010. Механизмы внесения упорядоченности в выходную активность нейронных ансамблей // Актуальные вопросы нейробиологии, нейроринформатики и когнитивных исследований. М.: НИЯУ МИФИ. С. 7–28.
- Сахаров Д.А., 2011. Биология мозга накануне смены парадигм // Когнитивная наука в Москве: новые исследования. М.: Буки-Веди. С. 220–224.
- Сахаров Д.А., Каботьянский Е.А., 1986. Интеграция поведения крылоногого моллюска дофамином и серотонином // Журн. общ. биологии. Т. 47. № 2. С. 234–244.
- Сахаров Д.А., Кашипова Л.А., Салимова Н.Б., 1979. Катехоламинсодержащие клетки примитивных хордовых и проблема происхождения специфических нейронов // Катехоламинергические нейроны. М.: Наука. С. 25–34.
- Турпаев Т.М., 1962. Медиаторная функция ацетилхолина и природа холинорецептора. М.: Изд-во АН СССР. 140 с.
- Турпаев Т.М., 1965. Участие макроэргов в регуляции активности холинорецептивной субстанции // Журн. эволюц. биохимии и физиологии. Т. 1. С. 500–506.
- Цыганов В.В., Сахаров Д.А., 2002. Серотонин-зависимое переподчинение респираторного ритма центральному генератору локомоции у легочного моллюска *Lymnaea* // Докл. РАН. Т. 382. № 4. С. 554–556.
- Цыганов В.В., Воронцов Д.Д., Сахаров Д.А., 2004. Фазовая координация локомоции и дыхания у моллюска *Lymnaea*: Трансмиттер-специфические модификации // Докл. РАН. Т. 395. С. 103–105.
- Чистопольский И.А., Сахаров Д.А., 2007. Изолированный нейрон как биосенсор, реагирующий на высвобождение нейроактивных веществ // Рос. физиол. журн. Т. 93. № 11. С. 1210–1213.



- Чистопольский И.А., Сахаров Д.А., 2010. Мониторинг volume transmission мультирецепторным биосенсором // Актуальные вопросы нейробиологии, нейроринформатики и когнитивных исследований. М.: НИЯУ МИФИ. С. 91–100.
- Agnati L.F., Fuxe K., Nicholson C., Sykova E. (eds.), 2000. Volume Transmission Revisited // Progress in Brain Research. V. 125. 470 p.
- Agnati L.F., Guidolin D., Guescini M., Genedani S., Fuxe K., 2010. Understanding wiring and volume transmission // Brain Res. Rev. V. 64. № 1. P. 137–159.
- Arshavsky Y.I., Beloozerova I.N., Orlovsky G.N., Panchin Yu.V., Pavlova G.A., 1985. Control of locomotion in marine mollusc *Clio limacina*. III. On the origin of locomotory rhythm // Exp. Brain Res. V. 58. P. 273–284.
- Benjamin P.R., 2012. Distributed network organization underlying feeding behavior in the mollusc *Lymnaea* // Neural Systems & Circuits. V. 2. N 1. P. 4–30.
- Brown T.G., 1911. The intrinsic factors in the act of progression in the mammal // Proc. Roy. Soc. Lond., Series B. V. 84. № 572. P. 308–319.
- Bullock T.H., 1977. Introduction to nervous systems. San Francisco: Freeman. 559 p.
- Clower W.T., 1998. The transition from animal spirits to animal electricity: a neuroscience paradigm shift // J. Hist. Neurosci. V. 7. N 3. P. 201–218.
- Cosenza R.M., 2002–2003. Spirits, Brains and Minds. The Historical Evolution of Concepts on the Mind // Brain & Mind. Electronic Magazine on Neuroscience. № 16. [http://www.cerebromente.org.br/n16/history/mind-history\\_i.html](http://www.cerebromente.org.br/n16/history/mind-history_i.html)
- Christie A.E., Baldwin D.H., Marder E., Graubard K., 1997. Organization of the stomatogastric neuropil of the crab, *Cancer borealis*, as revealed by modulator immunocytochemistry // Cell Tissue Res. V. 288. P. 135–148.
- Currie S.N., 2011. Donald M. Wilson (1932–1970) “The point that must be reached” // International Society for Neuroethology, Newsletter. N 1. P. 9–13.
- Delcomyn F., 1980. Neural basis of rhythmic behavior in animals // Science. V. 210. P. 492–498.
- Dickinson M.H., 1993. Charles M. Lent, 1936–1993 // J. Neurobiol. V. 25. № 2. P. 107.
- Dickinson P.S., 2006. Neuromodulation of central pattern generators in invertebrates and vertebrates // Curr. Opin. Neurobiol. V. 16. P. 604–614.
- Duysens J., 2002. Human gait as a step in evolution // Brain. V. 125. № 12. P. 2589–2590.
- Dyakonova T.L., Dyakonova V.E., 2010. Coordination of rhythm-generating units via NO and extrasynaptic neurotransmitter release // J. Comp. Physiol. (A). V. 196. № 8. P. 529–541.
- Dyakonova V.E., Sakharov D.A., Schuermann F.-W., 1999. Effects of serotonergic and opioidergic drugs on escape behavior and social status of male crickets // Naturwissenschaften. V. 86. P. 435–437.
- Dyakonova V.E., Schuermann F.-W., Sakharov D.A., 2002. Effects of opiate ligands on intraspecific aggression in crickets // Peptides. V. 23. № 5. P. 835–842.
- Dyakonova V.E., Elofsson R., Carlberg M., Sakharov D.A., 1995. Complex avoidance behaviour and its neurochemical regulation in the land snail *Cepaea nemoralis* // Gen. Pharmacol. V. 26. P. 773–777.
- Dyakonova V.E., Chistopolsky I.A., Dyakonova T.L., Vorontsov D.D., Sakharov D.A., 2009. Direct and decarboxylation-dependent effects of neurotransmitter precursors on firing of isolated monoaminergic neurons // J. Comp. Physiol. (A). V. 195. № 6. P. 515–527.
- Eisenhart F.J., Cacciatore T.W., Kristan W.B. Jr., 2000. A central pattern generator underlies crawling in the medicinal leech // J. Comp. Physiol. (A). V. 186. B 7–8. P. 631–643.
- Elliott C.J., Susswein A.J., 2002. Comparative neuroethology of feeding control in mollusks // J. Exp. Biol. V. 205. P. 877–896.
- Frigon A., 2009. Reconfiguration of the spinal interneuronal network during locomotion in vertebrates // J. Neurophysiol. V. 101. P. 2201–2203.
- Graybiel A.M., 1997. The basal ganglia and cognitive pattern generators // Schizophr. Bull. V. 23. № 3. P. 459–469.
- Getting P., 1989. Emerging principles governing the operation of neural networks // Annu. Rev. Neurosci. V. 12. P. 185–204.
- Golgi C., 1906. The Neuron Doctrine – theory and facts. Nobel Lectures. <https://wiki.brown.edu/confluence/download/attachments/7953/golgi-lecture.pdf?version=1&modificationDate=1219857632000>
- Grillner S., Wallen P., Dale N., Brodin L., Buchanan J., Hill R., 1987. Transmitters, membrane properties and network circuitry in the control of locomotion in lamprey // Trends Neurosci. V. 10. № 1. P. 34–41.
- Grillner S., Hellgren J., Menard A., Saitoh K., Wikstrom M.A., 2005. Mechanisms for selection of basic motor programs – roles for the striatum and pallidum // Trends Neurosci. V. 28. P. 364–370.
- Guertin, P.A., 2009. The mammalian central pattern generator for locomotion // Brain Res. Rev. V. 62. P. 45–56.
- Harris-Warrick R.M., 2011. Neuromodulation and flexibility in Central Pattern Generator networks // Current opinion in neurobiology. V. 21. № 5. P. 685–692.
- Harris-Warrick R.M., Marder E., Selverston A.I., Mullins M. (eds). 1992. Dynamic Biological Networks: The

- Дьяконова В.Е., 2001. Поведенческие функции опиоидных пептидов у беспозвоночных // Журн. эвол. биохимии и физиологии. Т. 4. С. 253–261.
- Дьяконова В.Е., 2007. Поведенческие эффекты октопамина и серотонина: некоторые парадоксы сравнительной физиологии // Успехи физиол. наук. Т. 38. № 3. С. 3–20.
- Дьяконова В.Е., 2011. Контекст-зависимый выбор поведения: нейротрансмиттерные механизмы. Дис. докт. биол. наук. М.: ИБР РАН. 274 с.
- Дьяконова В.Е., Сахаров Д.А., 1994а. Участие эндогенной опиоидной системы в регуляции пищевого и защитного поведения моллюска // Журн. высш. нерв. деятельности. Т. 44. № 2. С. 316–322.
- Дьяконова В.Е., Сахаров Д.А., 1994б. Нейротрансмиттерная основа поведения моллюска: управление выбором между ориентировочным и оборонительным ответом на предъявление незнакомого объекта // Журн. высш. нерв. деятельности. Т. 44. № 3. С. 526–531.
- Дьяконова В.Е., Крушинский А.Л., 2005. Влияние ингибитора NO-синтазы на агрессивное и половое поведение сверчка // Рос. физиол. журн. Т. 91. № 6. С. 616–624.
- Дьяконова Т.Л., 1985. Регуляция пластических свойств электровозбудимой мембраны нейрона серотонином // Журн. высш. нерв. деятельности. Т. 35. № 4. С. 753–759.
- Дьяконова Т.Л., 1991. Нейрохимические механизмы регуляции пачечной активности в изолированных эндогенных осцилляторах улитки: роль моноаминов и опиоидных пептидов // Нейрофизиология. Т. 23. № 4. С. 472–480.
- Каботьянский Е.А., Сахаров Д.А., 1990. Нейрональные корреляты серотонин-зависимого поведения крылоногого моллюска *Limnaea stagnalis* // Журн. высш. нерв. деятельности. Т. 40. С. 739–753.
- Коштыянец Х.С., 1957. Основы сравнительной физиологии. Т. II. Сравнительная физиология нервной системы. М.: Изд-во АН СССР. 636 с.
- Коштыянец Х.С., 1959. К проблеме возникновения функций нервной системы // Журн. общ. биологии. Т. 20. С. 344–350.
- Коштыянец Х.С., 1963. Проблемы энзимохимии процессов возбуждения и торможения и эволюции функций нервной системы. Баховская лекция 17 марта 1961 г. М.: Изд-во АН СССР. 31 с.
- Наумкина Л.М., Сахаров Д.А., 1981. Ультраструктура катехоламинсодержащих клеток эндостия ланцетника (*Branchiostoma lanceolatum* Pallas) // Докл. АН СССР. Т. 256. № 5. С. 1234–1236.
- Сахаров Д.А., 1960. Об автоматизме pedalных ганглиев у крылоногого моллюска *Clione limacina* L. // Науч. докл. высш. школы (биол. науки). № 3. С. 60–62.
- Сахаров Д.А., 1970. Основания к построению системы нервных клеток // Журн. общ. биологии. Т. 31. С. 449–457.
- Сахаров Д.А., 1974. Генеалогия нейронов. М.: Наука. 184 с.
- Сахаров Д.А., 1984. Наука о мозге – нейробиология // Актуальные проблемы биологической науки. М.: Просвещение. С. 86–100. (<http://sukharev.lib.ru/Sakharov/Neurobiology.htm>)
- Сахаров Д.А., 1985. Синаптическая и бессинаптическая модели нейронной системы // Простые нервные системы. Ч. 2. Казань: КГУ. С. 78–80.
- Сахаров Д.А., 1990а. Интегративная функция серотонина у примитивных Metazoa // Журн. общ. биологии. Т. 51. № 4. С. 437–449.
- Сахаров Д.А., 1990б. Множественность нейротрансмиттеров: функциональное значение // Журн. эвол. биохимии и физиологии. Т. 26. № 5. С. 733–741.
- Сахаров Д.А., 2004. Уроки малых сетей // Доклад на семинаре “Мозг” (24 апреля 2008) [http://www.scorcher.ru/neuro/science/data/little\\_nets.php](http://www.scorcher.ru/neuro/science/data/little_nets.php)
- Сахаров Д.А., 2010. Механизмы внесения упорядоченности в выходную активность нейронных ансамблей // Актуальные вопросы нейробиологии, нейроинформатики и когнитивных исследований. М.: НИЯУ МИФИ. С. 7–28.
- Сахаров Д.А., 2011. Биология мозга накануне смены парадигм // Когнитивная наука в Москве: новые исследования. М.: Буки-Веди. С. 220–224.
- Сахаров Д.А., Каботьянский Е.А., 1986. Интеграция поведения крылоногого моллюска дофамином и серотонином // Журн. общ. биологии. Т. 47. № 2. С. 234–244.
- Сахаров Д.А., Кашипова Л.А., Салимова Н.Б., 1979. Катехоламинсодержащие клетки примитивных хордовых и проблема происхождения специфических нейронов // Катехоламинергические нейроны. М.: Наука. С. 25–34.
- Турпаев Т.М., 1962. Медиаторная функция ацетилхолина и природа холинорецептора. М.: Изд-во АН СССР. 140 с.
- Турпаев Т.М., 1965. Участие макроэргов в регуляции активности холинорецептивной субстанции // Журн. эвол. биохимии и физиологии. Т. 1. С. 500–506.
- Цыганов В.В., Сахаров Д.А., 2002. Серотонин-зависимое переподчинение респираторного ритма центральному генератору локомоции у легочного моллюска *Limnaea* // Докл. РАН. Т. 382. № 4. С. 554–556.
- Цыганов В.В., Воронцов Д.Д., Сахаров Д.А., 2004. Фазовая координация локомоции и дыхания у моллюска *Limnaea*: Трансмиттер-специфические модификации // Докл. РАН. Т. 395. С. 103–105.
- Чистопольский И.А., Сахаров Д.А., 2007. Изолированный нейрон как биосенсор, реагирующий на возбуждение нейроактивных веществ // Рос. физиол. журн. Т. 93. № 11. С. 1210–1213.



- Stomatogastric Nervous System. Cambridge, MA: MIT Press. 328 p.
- Hobert O., Carrera I., Stefanakis N., 2010. The molecular and gene regulatory signature of a neuron // Trends Neurosci. V. 33. № 10. P. 435–445.
- Hoyle G., 1970. Cellular mechanisms underlying behavior – neuroethology // Adv. Insect Physiol. V. 7. P. 349–444.
- Jing J., Vilim F.S., Horn C.C., Alexeeva V., Hatcher N.G., Sasaki K., Yashina I., Zhurov Y., Kupfermann I., Sweedler J.V., Weiss K.R., 2007. From hunger to satiety: reconfiguration of a feeding network by *Aplysia* neuropeptide Y // J. Neurosci. V. 27. № 13. P. 3490–3502.
- Johnson Obituaries, 2009. Dr. Peter A. Getting (1944–2009). <http://iagenweb.org/boards/johnson/obituaries/index.cgi?read=239950>
- Kabotyanski E.A., Sakharov D.A., 1988. Monoamine-dependent behavioural states in the pteropod mollusc *Clione limacina* // Symp. Biol. Hung. V. 36. P. 463–476.
- Lamb D.G., Calabrese R.L., 2011. Neural circuits controlling behavior and autonomic functions in medicinal leeches // Neural Systems & Circuits. V. 1. № 1. P. 13–22.
- Lent C.M., Dickinson M.H., 1984. Serotonin integrates feeding behaviour of the medicinal leech // J. Comp. Physiol. (A). V. 154. P. 457–471.
- Li W.-C., Sautois B., Roberts A., Soffe S.R., 2007. Reconfiguration of a vertebrate motor network: specific neuron recruitment and context-dependent synaptic plasticity // J. Neurosci. V. 27. P. 12267–12276.
- Lieberman P., 2006. Toward an evolutionary biology of language. Cambridge, MA: Harvard Univ. Press. 427 p.
- Long M.A., Jin D.Z., Fee V.S., 2010. Support for a synaptic chain model of neuronal sequence generation // Nature. V. 468. P. 394–399.
- Mackie G.O., 1970. Neuroid conduction and the evolution of conducting tissues // Quarterly Review Biology. V. 45. № 4. P. 319–332.
- Meyrand P., Simmers J., Moulins M., 1991. Construction of a pattern-generating circuit with neurons of different networks // Nature. V. 351. P. 60–63.
- Moroz L.L., 2009. On the independent origins of complex brains and neurons // Brain Behav. Evol. V. 74. P. 177–190.
- Nilsson O., Fredriksson G., Öfverholm T., Ericson L.E., 1988. Electron-microscopic immunocytochemistry of 5-hydroxytryptamine in the ascidian endostyle // Cell Tiss. Res. V. 253. № 1. P. 137–143.
- Ramón y Cajal S., 1906. The structure and connexions of neurons. Nobel Lectures. [https://wiki.brown.edu/](https://wiki.brown.edu/confluence/download/attachments/7953/cajal-lecture.pdf?version=1&modificationDate=1219857632000)
- Sakharov D.A., 1970. Cellular aspects of invertebrate neuropsychopharmacology // Annu. Rev. Pharmacol. V. 10. P. 335–352.
- Sakharov D. A., Salimova N., 1982. Serotonin-containing cells in the ascidian endostyle // Experientia. V. 38. № 7. P. 802–803.
- Sakharov D.A., Salanki J., 1982. Effects of dopamine antagonists on snail locomotion // Experientia. V. 38. № 8. P. 1090–1091.
- Sherrington C.S., 1906. The Integrative Action of the Nervous System. N.Y.: C. Scribner's sons. 440 p.
- Sombati S., Hoyle G., 1984. Generation of specific behaviors in a locust by local release into neuropil of the natural neuromodulator octopamine // J. Neurobiol. V. 15. P. 481–506.
- S-Rozsa K., Graul C., 1964. Is serotonin responsible for the stimulative effect of the extracardial nerve in *Helix pomatia*? // Ann. Biol. Tihany. V. 31. P. 85–96.
- S-Rozsa K., Perenyi L., 1966. Chemical identification of the excitatory substance released in *Helix* heart during stimulation of the extracardial nerve // Compar. Biochem. Physiol. V. 19. № 1. P. 105–113.
- Stevenson P., Dyakonova V.E., Rillich J., Schildberger K., 2005. Octopamine and experience-dependent modulation of aggression in crickets // J. Neurosci. V. 25. № 6. P. 1431–1441.
- Syková E., Nicholson C., 2008. Diffusion in brain extracellular space // Physiol. Rev. V. 88. № 4. P. 1277–1340.
- Voronezhskaya E.E., Kabotyanski E.A., 1991. A comparative study of dopaminergic activation of feeding movements in “model” gastropods // Signal molecules and behaviour. Manchester: Manchester Univ. Press. P. 141–145.
- Wieland S.J., Gelperin A., 1983. Dopamine elicits feeding motor program in *Limax maximus* // J. Neurosci. V. 3. P. 1735–1745.
- Willows A.O.D., 1967. Behavioral acts elicited by stimulation of single, identifiable brain cells // Science. V. 157. P. 570–574.
- Willows A.O.D., Hoyle G., 1968. Correlation of behavior with the activity of single identifiable neurons in the brain of *Tritonia* // Neurobiology of Invertebrates. Budapest: Akad. Kiado. P. 443–461.
- Wilson D.M., 1961. The central nervous control of flight in a locust // J. Exp. Biol. V. 38. P. 471–490.
- Wilson D.M., 1968. Inherent asymmetry and reflex modulation of the locust flight motor pattern // J. Exp. Biol. V. 48. P. 631–641.