
ОБЗОРЫ,
ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ СТАТЬИ

УДК 591.1, 612

**НЕЙРОТРАНСМИТТЕРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ
КОНТЕКСТ-ЗАВИСИМОГО ПОВЕДЕНИЯ**

© 2012 г. В. Е. Дьяконова

Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, Москва,

e-mail: dyakonova.varvara@gmail.com

Поступила в редакцию 24.04.2012 г.

Принята в печать 24.05.2012 г.

Известно, что выбор поведения зависит от контекста, т.е. от разнообразных внутренних и внешних факторов: предыдущего опыта, поведенческого состояния, наличия пищи и других. Как транслируется на клеточный уровень вся совокупность факторов, определяющих выбор поведения? В обзоре приведены данные нейроэтологии, которые свидетельствуют о том, что на клеточном уровне контекст выражается составом нейроактивных молекул в экстраклеточной среде, которая управляет функционированием соответствующих нейронных ансамблей.

Ключевые слова: механизмы поведения, поведенческий выбор, нейромодуляция, volume transmission, принятие решения.

Neurotransmitter Mechanisms of Context-Dependent Behavior

V. E. Dyakonova

Institute of Developmental Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow,

e-mail: dyakonova.varvara@gmail.com

The influence of context on behavioral choice is well known. Context can refer to behavioral state of an animal and to external factors such as season, presence of other individuals or food availability. How external and internal factors influencing decision-making are translated at the cellular level? I review the recent neuroethological data that strongly suggest that context reflects in content of neuroactive substances (neurotransmitters, modulators, hormones) that present in the extraneuronal milieu, while heterochemical neuronal microenvironment in its turn impacts motor program selection.

Keywords: mechanisms of behavior, behavioral choice, neuromodulation, volume transmission, decision making.

Наблюдения за животными в естественных условиях обитания свидетельствуют о зависимости их поведения от контекста, т.е. от разных внешних и внутренних факторов, таких как сезон, время суток, степень сытости, социальное окружение, исход недавних социальных контактов, удаленность от убежища и др. При этом эффект одного и того же контекста воспроизводим и может быть предсказуем на основе ранее полученных результатов. Эти факты позволили приверженцам нейроэтологии, науки об элементарных механизмах естественного, биологически адаптивного поведения, поставить целью своих

исследований экспериментальное изучение клеточной и нейрохимической основы контекст-зависимого выбора. Заслуженой нейроэтологов на сегодняшний день является и разработка большинства экспериментальных моделей, и описание некоторых механизмов контекст-зависимого поведения. Существенную роль сыграл также эволюционный и сравнительно-физиологический подход: изучение и сопоставление контекст-зависимого поведения у представителей разных систематических групп животных. Интерес к влиянию контекста на поведение пришел и в классическую нейрофизиологию, которая усложнила тради-

ционные нейрофизиологические поведенческие модели внесением дополнительных факторов, однако при этом выбор факторов далеко не всегда определяется их биологической значимостью.

Хорошо демонстрирует проблему, нерешенную на сегодняшний день в области изучения механизмов контекст-зависимого поведения, одна из наиболее удачных экспериментальных работ [89]. В этом исследовании, благодаря простоте объекта и поведенческой модели, изучение контекст-зависимого поведения фактически удалось перевести в область клеточной биологии. В буккальных ганглиях моллюска большого прудовика был найден нейрон (N3t), оказывающий тормозное влияние на ритм-образующий интернейрон (N1) центрального генератора пищевого поведения. Оказалось, что тоническая активность этой клетки коррелирует со степенью сытости/голодности. У сытых животных она высока и оказывает сильное тормозное влияние на центральный генератор пищевого поведения. У голодных активность N3t снижается, что приводит к самопроизвольному высвобождению эпизодов пищевого ритма. Искусственно меняя потенциал клетки, можно получить сходное влияние на фиктивный моторный ритм радулы, что указывает на ключевую роль N3t в механизме регуляции поведенческого ритма внутренним контекстом. Наконец, при изменении внешних условий — при появлении пищи, наблюдалась активация третьего, не идентифицированного в работе участника, оказывающего дополнительное тормозное влияние на N3t. В результате активации этого участника центральный генератор полностью высвобождался из-под тормозного влияния N3t и демонстрировал полноценный длительный пищевой ритм. При этом сам N3t становился участником генерации определенной фазы ритма, т.е. оказался мультифункциональным нейроном, который в разных условиях выполняет разные функции.

Таким образом, эта работа приводит убедительные свидетельства в пользу того, что пищевой контекст как внутренний (сытый/голодный), так и внешний (отсутствие/наличие еды), отражается на тонической активности определенного идентифицированного нейрона. Активность N3t, в свою очередь, определяет функциональный статус центрального генератора поведенческой программы. Существенным результатом этой работы стала и

демонстрация на клеточном уровне справедливости представлений этологов о центральном эндогенном происхождении поведенческой программы, которая может высвободиться даже при отсутствии внешних стимулов.

Не упоминается в обсуждаемой статье различие трансмиссивной специфичности клеток, участвующих в этом контекст-зависимом поведении. Действительно, для работы схемы в том виде, в котором она представлена, все три нейрона могут использовать один и тот же нейротрансмиттер, активирующий тормозные рецепторы на нейронах-мишенях. Однако известно, что нейрон центрального генератора N1 является холинергическим, упоминаемые тормозные входы на нейрон N3t, несущие сигнал о присутствии еды, преимущественно NOергические. Нейротрансмиттер, который синтезируется нейроном N3t, не установлен, известно только, что это не ацетилхолин и не NO. Очевидно, что все три главных клеточных участника в реальности используют разные сигнальные вещества, однако для той схемы, которая предложена авторами, этот факт функционального значения не имеет.

Сходный принцип описания представлен и в других, более сложных моделях контекст-зависимого поведения, например [30, 43, 51]. Во всех этих работах принципиальное значение имеет электрическая активность нейронов и иерархические (возбуждающие или тормозные) взаимодействия. Возможный гетерохимизм, трансмиссивная специфичность участников при этом не обсуждается и не имеет принципиального значения для функционирования предложенных схем.

Между тем параллельно накапливается все больше данных, заставляющих исследователей говорить о том, что контекст на клеточном уровне — это, по-видимому, уровень нейромодуляторов или нейрогормонов. При этом к числу нейромодуляторов, нейрогормонов и метамодуляторов относят те же нейротрансмиттеры, которые за пределами синаптических щелей (beyond neurotransmission) приобретают способность гуморального (интегративного) действия. О неудобстве существующей классификации сигнальных молекул свидетельствуют примеры, когда одни и те же вещества в одних и тех моделях одни авторы называют нейротрансмиттерами, другие модуляторами и метамодуляторами, третьи нейрогормонами, а иногда просто гормонами (например [36, 64, 73]). В этой ситуации привлекательно смот-

рится недавно сформулированная Д.А. Сахаровым гипотеза о механизме принятия решения [16]. Гипотеза постулирует, что выбор моторной программы (достижение ансамблем одного из устойчивых состояний активности) определяется химическим составом экстраклеточной среды, являющимся результатом кооперативной деятельности ансамбля нейронов; в экстраклеточной среде представлены медиаторы мотиваций (гормоны, нейротрансмиттеры, метаболиты) и интеграторы быстрых событий, таких как фаза паттерна (нейротрансмиттеры локальных и входных нейронов); аккумулируя все разнообразие сигнальных молекул, экстраклеточная среда ансамбля адекватно выражает динамику их тонической и фазической активности и тем обеспечивает адаптивный характер поведения.

В обзоре будут рассмотрены преимущественно нейроэтологические данные, свидетельствующие о том, что поведенческий контекст, как внутренний, так и внешний, изменяет содержание определенных сигнальных молекул и что искусственная имитация этих изменений может вызывать правильный в данном контексте ответ организма.

СЫТЫЙ—ГОЛОДНЫЙ

Впервые о возможном интегративном действии нейротрансмиттеров было заявлено после экспериментов по изучению влияния серотонина на поведение пиявки и моллюсков. Уже стали классическими работы, которые показали, что уровень серотонина повышается у голодных животных, и серотонин имитирует влияние голода на некоторые формы поведения [13, 59]. Под интегративным действием понимается характерная для объемной передачи ситуация, когда возбуждающие, тормозные и модулирующие, а иногда и гормональные эффекты нейротрансмиттера на разные клеточные мишени складываются в хорошо координированный ответ локальной системы. Позднее, сопоставив поведенческие эффекты серотонина у плоских червей, аннелид и моллюсков, Д.А. Сахаров [14, 80] предложил гипотезу, согласно которой анцестральная протофункция этой регуляторной молекулы могла сводиться к обеспечению координированного ответа разных эффекторных систем на сигнал о голоде (аразальная реакция, *feeding arousal*).

В 2009—2010 годах изучение механизмов влияния пищевого поведения на ответ пиявки на тактильную стимуляцию привело еще к одному принципиальному для общей нейробиологии выводу: так называемые командные нейроны не являются нейронами, принимающими решение. До недавнего времени почти общепринятым было представление о том, что именно командные нейроны собирают, анализируют всю необходимую сенсорную и гормональную информацию и играют ключевую роль в принятии решения [29]. Предполагалось также, что командные нейроны, отвечающие за конкурентные формы поведения, ингибируют друг друга в соответствии с иерархией поведений. В недавней работе на кровососущей пиявке, у которой пищевое поведение ингибирует все другие виды активности, включая защитные реакции, было показано, что тормозный сигнал может приходиться прямо от хеморецепторов, воспринимающих запах пищи, на тактильные рецепторы [37]. В этом механизме командные нейроны вообще не участвуют. Серотонин, выделяющийся во время пищевого поведения кровососущей пиявки, подавляет секрецию нейротрансмиттера тактильными рецепторами [36]. Статья опубликована в *Nature for Neuroscience* под ярким ироничным названием «Принятие решения путем торможения сенсорных терминалей». Примечательно, что прямое, без участия командного нейрона, взаимодействие между тактильными рецепторами и мотонейроном защитного втягивания было показано на виноградной улитке еще в 80-х годах в лаборатории П.М. Балабана, что опередило обсуждаемую работу на пиявке более чем на четверть века [11].

Сравнительное исследование показало, что доминирование пищевого поведения над всеми другими, включая избегательное и защитное, свойственно не всем видам пиявок [38]. Хищные формы, в отличие от сосущих, не демонстрируют подавления ответа на механические стимулы во время питания. Причем эта закономерность сохраняется независимо от систематического родства исследуемых видов. Авторы предполагают различие в серотонинергическом контроле тактильных рецепторов у пиявок с разным типом питания. При этом возможны два варианта: либо отсутствие тормозных пресинаптических серотониновых рецепторов на рецепторных клетках, либо отсутствие локальной секреции серотонина во время пищевого поведе-

ния. Разграничение между этими двумя механизмами может носить концептуальный характер.

Сомнения в правильности концепции командного нейрона, отвечающего за принятие решения, были в значительной степени подкреплены и безуспешностью попыток идентифицировать нейроны, отвечающие за выбор поведения, с помощью оптических методов регистрации одновременной активности больших популяций клеток [24, 36]. Все претенденты за роль командных нейронов в локомоторном поведении той же пиявки оказались мультифункциональны: нейроны демонстрировали повышение активности даже при активации взаимоисключающих форм локомоции. Однако изменение нейрохимической ситуации, например, повышение уровня дофамина, всегда создает однозначный и предсказуемый выбор в пользу одной из форм локомоции (ползания) как у целого животного, так и в изолированной нервной системе [36, 74].

Зависимая от пищевого контекста локомоция нематоды *Caenorhabditis elegans* находится под управлением двух моноаминов — октопамина и серотонина, каждый из которых имитирует влияние двух условий: внутреннее состояние голода (октопамин) и внешний сигнал о присутствии пищи (серотонин). В 80-х годах появились первые свидетельства об участии октопамина в модуляции голодного поведения, было замечено, что октопамин и пищевая депривация вызывают сходные изменения в поведении *Caenorhabditis* [48]. Оба фактора активируют локомоцию и пищевое поисковое поведение. Эти находки получили дальнейшее подтверждение в современных работах с применением молекулярно-генетических манипуляций [93]. Было показано, что голод и экзогенный октопамин вызывают CREB (cAMP response element-binding protein)-зависимую активацию генома в одной и той же группе нейронов (SIA). У червей, нокаутных по ключевому ферменту синтеза октопамина тирамингидроксилазе, голод не вызывает активацию CREB, однако активация может быть достигнута аппликацией экзогенного октопамина у нокаутных особей. Авторы [93] приходят к выводу, что октопамин является внутренним сигналом голода. Поскольку его влияние на SIA нейроны прямые, а непосредственных синаптических контактов между октопаминергическими клетками и SIA не существует, предполагается объем-

ный или гуморальный механизм сигнализации.

Серотонин, напротив, повышается при обнаружении пищи (колоний бактерий) и приводит к торможению локомоции и активации пищевого ритма [84]. Эффект серотонина идентичен действию самих бактерий на активацию пищевого поведения, он активирует одновременно различные моторные системы консуммации: сосательные движения глотки и перистальтику истмуса [87].

Тормозный эффект серотонина на локомоцию ценорабдитиса опосредуется ионотропным (анионным, хлорным) серотониновым рецептором МОД-1 [76]. В более поздних исследованиях [23] было показано, что характерное переключение с “бродажничества” (локомоторной активности с меняющимся направлением движения) на остановку регулируется концентрацией пищевых ресурсов. Однако сенсорных сигналов о наличии еды недостаточно, необходима консуммация и внутренний сигнал о “пищевой ценности” субстрата. Этот вывод сделали на основе того, что нематоды не останавливались, находясь на скоплении бактерий того же вида, но обращенных в гигантизм, которых они не могли проглотить. Остановка на субстрате является также зависимой от предыдущего опыта животного, например, у недавно испытывших длительный период пищевой депривации остановка локомоции может наблюдаться на менее обогащенном субстрате, чем у “умеренно-голодных” особей [23]. В 2010 году вышел детальный обзор по регуляции пищевого и голодного поведения у *C. elegans* [63].

Пищевой контекст оказывает влияние на выбор поведения раком в ответ на надвигающуюся тень [45, 60, 61]. Сытые животные при одном и том же внешнем контексте (например, количество особей в аквариуме, скорость надвигания тени) демонстрируют примерно равновероятный выбор между замиранием и резким отскоком. Однако голодные животные существенно чаще демонстрируют замирание, еще более вероятным выбор реакции замирания делает появление пищи, а также наличие конкурентов. Сходный эффект — сдвиг в сторону реакции замирания вызывает серотонин. Авторы обсуждают результаты с позиций нейроэкономических идей о взвешивании нервной системой возможной награды и оплаты при принятии решения о выборе поведения. Они высказывают и гипотезу о том, что

поведенческий контекст — это контекст нейромодуляторов.

Недавняя работа на крысах проверяет гипотезу о роли экстраклеточного содержания дофамина в стриатуме и голубом пятне при выборе поведения в зависимости от пищевой мотивации и вероятности получения подкрепления. Показано, что экстраклеточный уровень дофамина коррелирует положительно с пищевой заинтересованностью, и отрицательно — с усилиями, необходимыми для получения пищи [70].

Наши исследования на большом прудовике также привели к выводу о роли экстраинаптической секреции серотонина в механизме влияния голода на поведенческий выбор. В 90-х годах мы нашли, что голод увеличивает локомоцию, ориентировочные и исследовательские реакции в ответ на нейтральные раздражители, такие как повороты в сторону тактильной стимуляции, подползание и ощупывание незнакомого объекта [6, 7]. Эти эффекты имитировал метаболический предшественник серотонина 5-гидрокситриптофан (5-НТР) и сам серотонин в меньшей, чем 5-НТР, концентрации. Позже удалось описать клеточные механизмы влияния 5-НТР на поведение. Мы нашли, что вызванное голодом повышение синтеза серотонина увеличивает электрическую активность серотониновых нейронов и несинаптический выброс серотонина [5, 20, 46]. Усиление синтеза серотонина было продемонстрировано американскими исследователями и на уровне одиночного серотонинового нейрона, активирующего пищевое поведение у аплизии, с помощью метода капиллярного электрофореза [44]. Имитируя фармакологически повышение синтеза серотонина на полностью изолированных серотониновых нейронах, мы подтвердили наличие и описали возможные механизмы экстраинаптической секреции в ответ на активацию синтеза [8, 18, 28, 31]. В совместных экспериментах с И.А. Чистопольским было показано, что несинаптическая секреция серотонина не только создает функционально-значимый фон для серотониновых нейронов ReA кластера, управляющими локомоцией, но также может вызвать изменение уровня серотонина в гемолимфе, поскольку секреция наблюдалась и через оболочки ганглия [5]. Последний механизм может обеспечивать влияние серотонина на другие отделы ЦНС и весь организм животного по нейрогормональному типу действия.

На моллюске *Pleurobranchaea californica* была подтверждена роль тонического уровня серотонина в обеспечении выбора ответа клеточным ансамблем, отвечающим за реакцию на тактильное раздражение щупальца [98]. В церебральных ганглиях этого моллюска найден клеточный генератор поворотов головы в ответ на тактильные и другие стимулы и две его конфигурации: симметричная, отвечающая за поворот в сторону раздражителя, и ассиметричная, вызывающая поворот в противоположную сторону. В присутствии серотонина генератор работает в симметричной конфигурации. Эти данные подтвердили ключевую роль серотонина в механизме активации ориентировочного поведения под влиянием голода.

Перечисленные работы не исчерпывают весь объем данных по роли сигнальных молекул в обеспечении поведенческого выбора, обусловленного голодом. Однако, этот набор данных по представителям далеких в систематическом отношении групп животных уже достаточно убедительно указывает на роль интегративного действия нейротрансмиттеров в механизмах влияния пищевого контекста.

ПОБЕДИТЕЛЬ ИЛИ ПОБЕЖДЕННЫЙ, ДОМИНАНТ ИЛИ СУБОРДИНАНТ

Механизмы влияния социального статуса или исхода противостояния в конфликтах на поведенческое состояние животного (позу тела, последующий выбор ответов на разные стимулы, другие формы поведения) относятся к еще одной активно развивающейся теме исследований. Одним из первых открытий, связанных с демонстрацией интегративного (нейрогормонального, как его описали авторы) действия нейротрансмиттеров, стала работа 1980 года на омаре [62]. В ней было показано, что инъекция серотонина и октопамина вызывает принятие противоположных поз: высокой с поднятыми и раскрытыми клешнями и низкой, соответственно. Исходно интерпретация сводилась к противоположному действию аминов на состояние мышц, экстензоров и флексоров. Позже обратили внимание на сходство поз, вызванных серотонином и октопамином, с позами доминанта и субординанта, и помимо периферических механизмов действия моноаминов были частично открыты и центральные [34, 55, 56]. В отличие от С. Лента и Д. Сахарова [14, 15, 59],

показавших имитацию голодного поведения серотонином у пиявки и улитки и впервые заговоривших именно о возможном интегративном действии нейротрансмиттеров, авторы тогда предложили более осторожный, впрочем, до сих пор используемый, вариант интерпретации, используя понятие нейрогормона [55–57].

Позже Р. Хубер занимался исследованием механизмов принятия решения об эскалации или, наоборот, прекращении агрессии и “сдаче” в процессе установления социального статуса у омаров. Как и на других животных, здесь было показано, что решение о проигрыше принимается контекст-зависимо: тем быстрее, чем больше разница в размерах между дерущимися. При этом инъекция серотонина сопернику меньшего размера приводила к увеличению длительности драк [49, 50]. Авторы предполагают, что серотонин оказывает тормозное влияние именно на принятие решения о проигрыше и убежании. С этим предположением хорошо согласовались ранние результаты об ингибирующем влиянии серотонина на реакции избегания у ракообразных [39, 40].

Серотонин обладает выраженным подавляющим влиянием на избегательное поведение и у насекомых [4, 41]. Мы нашли, что “пугливые” сверчки с фармакологическим дефицитом серотонина достоверно чаще проигрывают в драках [33]. Длительность и интенсивность драк у них также существенно снижена [91]. Эти данные хорошо согласуются с результатами японских исследователей, показавшими, что уровень серотонина снижается в мозге субординантов и неагрессивных самцов с удаленными антеннами [65, 66]. Напрашивается предположение, что усиление избегательного поведения субординантных сверчков может опосредоваться снижением уровня серотонина. А в механизме усиления агрессивности доминантных сверчков хорошо доказана роль октопамина [78, 90].

Исследование механизмов действия серотонина на модели социальных отношений у ракообразных активно продолжается. Так, недавняя работа на раках показала, что эффект серотонина, вызывающий активацию флексоров и принятие высокой позы, наблюдается не у всех животных в популяции [25]. Изучение свойств мотонейронов, отвечающих за выпрямление и поднятие животного, выявило различия между доминантами и субординантами в тонической активности этих

клеток, в амплитуде вызванных ответов и модулирующем действии серотонина. Серотонин вызывал сильную деполяризацию этих клеток у доминантов и слабую – у субординантов. Только у доминантов под влиянием серотонина наблюдалось усиление возбуждающих постсинаптических потенциалов от сенсорных нейронов на исследуемых мотонейронах [25]. То есть эффект серотонина на принятие позы доминанта сам оказался зависимым от социального опыта животного. Чтобы разрешить этот парадокс было предложено следующее объяснение. В реальности доминантное животное не постоянно находится в высокой позе, стойка принимается при появлении соперника. Сенсорный сигнал о появлении соперника с большой вероятностью активирует серотонинергические клетки A1, которые оказывают непосредственное влияние на мотонейроны принятия позы и другие мишени [56]. Это предположение согласуется с данными о кодировке сигнала присутствия второй особи серотонином у саранчи [21]. Модулирующее влияние социального статуса на реакцию нейронов-мишеней на серотонин в такой интерпретации согласуется с поведенческими данными и выглядит внешне не противоречивым.

Яркие результаты и одновременно значительные трудности для интерпретации принесли эксперименты с изучением изменений в избегательном поведении, вызванных установлением социального ранга у ракообразных. На первый взгляд выявленные клеточные механизмы здесь не соответствовали наблюдаемым (ожидаемым) изменениям в поведении. Поведенческая модель продемонстрировала влияние социального статуса, а также внешнего социального контекста на реакцию раков *Procambarus clarkii* при неожиданном прикосновении [88]. Доминанты, как в присутствии субординантов, так и в условиях изоляции, демонстрировали агрессивную и ориентировочную реакцию: принятие высокой стойки (“поза доминанта”), поднятие клешней и поворот в сторону раздражителя. Выбор ответа субординантом зависел от личного социального окружения и недавней социальной истории. В присутствии доминантов всегда наблюдалась реакция ухода, однако в условиях полуизоляции и полной изоляции наблюдалась смесь избегания и ориентировочных поворотов.

Напротив, при изучении гигантских латеральных (LG) нейронов, управляющих наибо-

лее сильной избегательной реакцией рака - латеральным отскоком или tail flip, оказалось, что их возбудимость повышена у доминантов и снижена у субординантов. Соответствующие различия показаны и в реакции LG нейронов на стимуляцию тактильных сенсорных нейронов у доминантов и субординантов [54].

Но наиболее интересным открытием стала демонстрация зависимости ответа LG нейронов на серотонин от социального статуса [99, 100]. Под влиянием серотонина у доминантов происходило еще большее усиление ответа на сенсорный приток, а у субординантов наблюдался противоположный эффект – подавление ответа на сенсорную стимуляцию. Как и в случае с нейронами, отвечающими за приподнимание и высокую позу, авторы предположили, что одним из механизмов контекст-зависимости эффектов серотонина может быть изменение экспрессии рецепторов или их экспозиции на ключевых нейронах [35]. Устные сообщения исследователей свидетельствуют о том, что в ближайшее время будут известны еще несколько нейронных звеньев, регуляция которых “социально” серотонин-зависима: “Мы не исключаем, что, ответ на серотонин меняется на очень многих мишенях”.

Основным механизмом действия поведенческого контекста в такой интерпретации становится смена ответа на сигнальное вещество (изменение экспрессии рецепторов). Очевидно, при этом остается вопрос о том, какой фактор запускает предполагаемую смену рецепции? Следует заметить, что наибольшие изменения должны затрагивать субординантных животных, именно у них происходит смена ответов на серотонин по сравнению с изолированными, наивными самцами. У доминантов в целом сохраняется стереотип поведения изолированных животных, наблюдается усиление некоторых реакций, но не смена типа поведения. Достоверное понижение содержания серотонина у субординантов (как по сравнению с изолированными, так и по сравнению с победителями) показано у ракообразных и насекомых [65, 86], что хорошо соответствует различиям поведенческих фенотипов. При этом сам серотонин остается весьма вероятным кандидатом на роль фактора, формирующего доминантный тип поведения у ракообразных, причем, вероятно, с механизмом упреждающего усиления собственных эффектов. С предположением о множественных, преимущественно

синергичных, ролях этой сигнальной молекулы в формировании социального статуса ракообразных согласуется наличие разных сайтов и типов секреции, а также способность нейронных ансамблей дифференцированно реагировать на высокую и низкую концентрацию, на кратковременную и длительную аппликацию, на разную динамику предъявления серотонина [25]. В ближайшее время акцент исследований, вероятно, сместится к изучению роли динамических изменений концентрации серотонина [35]. Данные о значимости динамики предъявления серотонина для выбора ответа нейронами ракообразных [35] согласуются с достижениями в области изучения динамики экстраклеточной секреции нейротрансмиттеров у позвоночных [82]. Растет число исследователей, указывающих на то, что динамические процессы в экстраклеточнике могут играть большую функциональную роль, чем постоянный (тонический) уровень концентрации сигнальной молекулы.

Различия в эффектах серотонина у доминантов и субординантов на нейронах LG были столь же четкие, сколь и парадоксальные. Хотя выяснение эволюционного смысла наблюдаемых эффектов не строго обязательно в рамках разбора нейротрансмиттерных механизмов контекст-зависимого поведения (здесь достаточно имеющегося соответствия эффектов социального статуса и серотонина на нейроны LG), некоторые интересные спекуляции все-таки стоит отметить. Ряд попыток предпринимался для того, чтобы объяснить несоответствие между ожидаемым снижением избегательного поведения у доминантов и усилением возбудимости командных нейронов избегательного поведения у них [54, 56]. Наиболее удачными мне представляются идеи о том, что социальный статус может оказывать противоположный эффект на избегательное поведение, вызванное разными факторами. Действительно, доминанту, в отличие от субординанта, можно не опасаться контакта с соплеменниками, однако от хищника он не застрахован доминантным статусом. Латеральный отскок, за который отвечают нейроны LG, чаще всего реализуется в ответ на надвигающуюся тень, которая не является конспецифическим сигналом, зато может быть универсальным сигналом внешней опасности. Этот аргумент был бы удовлетворительным, если бы возбудимость LG осталась без изменений у доми-

нантов и субординантов. Но почему ответ доминантов усиливается?

Возможным ответом на этот вопрос стали эксперименты на совершенно другой группе животных, низших позвоночных, рыбах. Доминанты здесь отличаются не только поведенческим стереотипом, но и более яркой окраской. Последняя является преимуществом во внутривидовых взаимодействиях, включая репродуктивный успех, однако имеет и негативную сторону — доминанты более заметны для потенциальных хищников. На этой модели получены данные, свидетельствующие о наличии компенсаторной защитной реакции у доминантов, а именно более сильной избегательной реакции на крик чайки [67]. Выявленная в этой работе повышенная возбудимость маутнеровских нейронов у доминантов уже не противоречила, а хорошо согласовалась с этологическими наблюдениями и прогнозами. На этой модели показано и влияние серотонина на избегательное поведение и возбудимость этих нейронов. Эффект противоположен наблюдаемому на ракообразных: повышение синтеза серотонина подавляет избегательную реакцию доминантов в поведенческих экспериментах и снижает возбудимость маутнеровских нейронов, а антагонист серотониновых 2A рецепторов кетанзерин вызывает противоположные эффекты. В ближайшее время можно ожидать получения данных о возможном различии в экспрессии серотониновых рецепторов маутнеровскими клетками у доминантных и субординантных особей. Будет исследован и сопоставлен транскриптон этих нейронов, взятых от доминантов и субординантов.

Возвращаясь к обсуждаемым парадоксальным эффектам доминантного статуса на избегательные нейроны у ракообразных, можно предположить наличие сходного адаптивного изменения. Доминанты всегда более заметны, такими их делает поведенческий стереотип, даже если морфологически они мало отличны от субординантов. Они экспонированы, больше времени проводят на открытом пространстве, более активны и тд. Вполне вероятно, что усиление избегательной реакции на потенциальных хищников, найденное у доминантов столь далеких в эволюционном отношении животных как рыбы и раки, может оказаться адаптацией, свойственной очень многим видам.

Исследования на рыбах (преимущественно циклидах) механизмов поведения, управляемого социальным контекстом, оказались

чрезвычайно успешными в демонстрации “связи между генами и поведением”. На протяжении последних 30 лет эта тема казалась одной из наиболее перспективных и обещающих. Однако столь же разочаровывающими оказались результаты большинства исследований, в которых не удавалось найти четкие причинно-следственные отношения, а главное понять, почему изменения в экспрессии определенного гена коррелируют с теми или иными изменениями в поведении. Достижения группы Х. Хофманн оказались в значительной степени связаны с отказом рассматривать напрямую связь генов и поведения. “Гены не генерируют поведение, поведение генерируют нейрональные сети (ансамбли)”. Гены влияют на нейроны, но и нейроны (поведение) влияют на экспрессию генов. При этом если мы рассмотрим, что происходит с генами, участвующими в межклеточной сигнализации, мы окажемся ближе всего к возможному пониманию существующих взаимодействий. Эти связи хорошо продемонстрированы в основных работах группы [68, 77, 95]. 30 мин социальных взаимодействий вызывают ответ 10% генома. Изменение статуса одной особи в стае приводит к изменению экспрессии генов нейрогормонов у всех членов стаи. И наоборот, изменение экспрессии генов сигнальных молекул влияет на социальное поведение, статус и тд. Например, изменение экспрессии простагландина у самки оказывает влияние на выбор партнера для спаривания, чем выше экспрессия, тем предпочтительнее крупный партнер. Характерен интерес группы к генам сигнальных факторов и их рецепторов самой разной природы, гормонам, нейротрофическим факторам, нейропептидам и классическим нейротрансмиттерам. Успех здесь закономерен, если сигнальные молекулы обладают интегративным эффектом, т.е. координированно влияют на клеточные мишени, отвечающие за генерацию поведения.

Сходный с описанным на ракообразных контекст-зависимым эффектом серотонина, эффект сигнальной молекулы, способствующий “самораскручиванию доминантного статуса”, показан у насекомых для октопамина [78] и на модели агрессивных межсамцовых отношений у рыб *Oreochromis mossambicus* [69]. Последняя работа опубликована под ярким названием “Почему победители продолжают побеждать?”. У инъектированных антагонистом андрогена самцов-победителей

вдвое снизилась вероятность выиграть следующую драку, однако у проигравших самцов андрогенизация не повысила вероятность победы. Полученные результаты показывают, что один только уровень андрогена недостаточен для формирования типа победителя, очевидно, участвуют и другие факторы, среди которых предполагается, как и в случае с социальным поведением раков, возможное изменение рецепции к сигнальной молекуле. Авторы предполагают, что в норме андроген принимает участие в усилении поведенческих характеристик победителей. И этот механизм играет большую роль в диверсификации социальных рангов.

Выраженным контекст-зависимым эффектом на моделях социального поведения рыб обладают и другие сигнальные молекулы. Примечательно, что они относятся к категориям сигнальных веществ, ранее считавшихся физиологически принципиально разными: классическим “синаптическим” нейротрансмиттерам и столь же классическим гормонам. К числу последних, помимо уже описанного андрогена, относится также аргинин-вазотонин [68, 72], играющий большую роль в формировании поведения у всех позвоночных, а также соматостатин [95]. Соматостатин предположительно может обеспечивать «энергоёмкие» процессы у доминантных самцов рыб, такие как соматический рост и агрессивное поведение. На этой поведенческой модели помимо фармакологических эффектов выявлена также корреляция уровня экспрессии рецепторов к соматостатину с социальным и агрессивным поведением [95].

Интегративным и контекст-зависимым эффектом на поведение слабо-электрических рыб *Brachyhyponomus gauderio* обладает классический синаптический нейротрансмиттер глутамат [75]. Электрические сигналы, которые используют в коммуникации слабо-электрические рыбы, находятся под контролем пейсмекерного ядра, которое определяет частоту разрядов, возможность их группирования в пачечный ритм и своеобразные модуляции ритма. Последние используются самцами в брачном поведении для привлечения самки. Инъекция глутамата в пейсмекерное ядро вызывала активацию характерного ритма и его модуляций только у самцов и только в сезон размножения. У неразмножающихся самцов и у самок в период размножения глутамат не вызывал такого эффекта, оказывая либо в целом активирующее, либо угнетаю-

щее действие на активность пейсмекерного ядра в зависимости от области инъекции. Эффекты глутамата у размножающихся самок и неразмножающихся самцов были сходны, но принципиально отличались от эффектов у самцов в сезон размножения. Активность пейсмекерного ядра зависит и от социального статуса самцов.

“ТРУДИВШИЙСЯ—ОТДЫХАВШИЙ”

Изменение поведенческих ответов животного после полета, энергоёмкой моторной активности было показано на модельном нейроэтологическом объекте сверчке *Gryllus bimaculatus*. Началом серии работ по изучению “феномена полета” стала статья, опубликованная в 2000 году в *Nature* [47]. В ней было показано, что у проигравших самцов, которые в норме избегают доминантов в течение многих часов после проигрыша, полет вызывает немедленное высвобождение агрессии, провоцирует драки с победителем, более чем в 70% пар приводящие к смене ранга. Затем мы нашли, что и у наивных самцов, доминантов и самок полет существенно смещает выбор поведения в сторону усиления агрессии, кроме того, усиливает половое поведение [9, 10, 32, 90]. Все описанные выше эффекты полета и у самцов, и у самок оказались сходны с проявлениями доминантности.

Основной предпосылкой для изучения возможной роли октопамина в механизме действия полета на поведение сверчков стала работа, в которой исследовали содержание нейроактивных молекул в гемолимфе *G. bimaculatus* при семи разных поведенческих состояниях, включая полет [19]. Полет вызывал выраженное изменение состава гемолимфы, наиболее сильный эффект наблюдался в отношении концентрации октопамина, возраставшей многократно после полета. Действительно, совместно с немецкими коллегами мы нашли, что агонист октопаминовых рецепторов, проникающий через гематоэнцефалический барьер, имитирует действие полета на поведенческий выбор у субординантов, а эффект полета на агрессию снижается или снимается полностью при подавлении либо синтеза октопамина, либо блокировании октопаминовых рецепторов [90]. Эти результаты однозначно указывали на роль октопамина в механизме влияния полета на агрессию субординантов, к тому же они стали первым указанием на

связь агрессии с уровнем моноаминов у насекомых. Позже роль октопамина в регуляции агрессивного поведения насекомых была подтверждена на других объектах, например муравьях, дрозофиле.

Примечательно, что параллельно с этими исследованиями повышался интерес к эффектам моторной нагрузки на поведение млекопитающих. Известны антидепрессивные эффекты повышенной моторной нагрузки у человека и опосредованность этих эффектов серотонином [81]. Помимо центральных механизмов существует и метаболический путь, обеспечивающий повышение первичного предшественника серотонина триптофана при физических упражнениях: триптофан высвобождается из альбумина при адренергически вызванном липолизе свободных жирных кислот [92]. Данные, полученные на мышах, указывают на непосредственное влияние моторной нагрузки и легкого стресса на экстраклеточное содержание серотонина в мозге за счет ингибирования механизмов обратного захвата [22]. То есть, моторная нагрузка по механизму действия оказалась сходна с действием многих фармакологических антидепрессантов.

Наши данные, полученные на моллюске, представляющем еще одну крупную таксономическую группу (*Lophotrochozoa*), свидетельствуют о том, что эффект полета у насекомых и психотерапевтические эффекты физических упражнений у млекопитающих могли развиваться в эволюции на основе общего, достаточно консервативного феномена влияния моторной нагрузки на поведение, в механизме которого большую роль играет изменение экстраклеточного содержания нейротрансмиттеров. Мы показали, что интенсивная наземная локомоция изменяет поведенческое состояние прудовиков, активируя скорость водной локомоции, подавляя защитные реакции и усиливая ориентировочное поведение [5]. Этот спектр эффектов был сходен с изменениями, наблюдаемыми при повышении синтеза серотонина у моллюсков [6, 7, 12, 17]. Как и в случае с голодом, моторная нагрузка активировала синтез серотонина [52], повышала электрическую активность серотониновых локомоторных нейронов и усиливала экстраинаптическую секрецию серотонина [5].

ВНЕШНИЙ КОНТЕКСТ

В отличие от контекста внутреннего (часто называемого функциональным или поведенческим состоянием, мотивацией), внешний контекст сложнее для изучения нейробиологических механизмов в силу более высокой динамики происходящих изменений. Неудивительно, что большинство исследований выявляет, главным образом, коррелирующие быстрые изменения: в нейронной активности (в сенсорных и центральных нейронах, реже в нейронах, не связанных с данной сенсорной модальностью), в химической среде мозга при помощи микродиализа и в последнее время — с использованием вольтамперометрии. Однако причинно-следственный характер, как правило, установить не удается.

Исключительно удачной на этом фоне стала работа английских исследователей, в которой удалось доказать необходимость и достаточность повышения уровня всего одной сигнальной молекулы в определенной области нервной системы для имитации действия внешнего контекста [21]. Речь идет о хорошо известном феномене смены одиночной стадии существования на стайную у саранчи. Животные, находящиеся в разных стадиях, различаются не только поведением, но и размером, цветом, метаболизмом. Запускается весь этот колоссальный каскад изменений — контекст-зависимым изменением поведенческого ответа. Если у одиночной формы саранчи типичным ответом на столкновение с другой особью своего вида является пассивное избегание, то при объединении в стаю ответ меняется на противоположный — притяжение к собрату, следование за ним. Чем запускается такое изменение ответа? Тем, что в течение определенного времени частота столкновений с соплеменниками оказывается достаточно высокой (достаточно 2 ч ссаживания на ограниченную территорию). Более ранняя работа той же группы осуществила дискретную оценку содержания ключевых нейроактивных факторов (ацетилхолина, глутамата, ГАМК, серотонина, дофамина, октопамина, тирамина) в мозге, оптических долях и в грудных ганглиях у сформированных и у переходных форм саранчи [79]. Достоверные изменения нейрохимического коктейля наблюдались во всех исследованных областях и отражали поведенческие и физиологические изменения. Выделяющиеся из общей картины пики серотонина в грудных ганглиях, наблюдающиеся у переходных

форм, привлекли к более детальному изучению роли именно этого моноамина в формировании стайного поведения.

М. Энстей с соавт. [21] нашли способ количественной оценки стайности поведения. Они показали, что стайное поведение формируется постепенно, при этом оценка ответа на соплеменников по шкале избегание—нейтральность—притяжение разной степени выраженности (оценивалось по времени и близости нахождения возле другой особи) является надежной оценкой степени стайности поведения. На первом этапе работы была выявлена корреляция степени стайности поведения с уровнем серотонина в грудных ганглиях. Сенсорные сигналы разной модальности (визуальный, тактильный, ольфакторный) о присутствии собратьев приходят в грудные ганглии саранчи по разным путям: от глаз и антенн через мозг, от задних ног по вентральной цепочке. В работе показано, что независимо от модальности и области тела, от которой эти сигналы приходят, они вызывают повышение серотонина в грудных ганглиях. Антагонисты серотониновых рецепторов блокируют действие сигналов о присутствии других особей своего вида (внешнего контекста) на феномен смены поведенческого ответа и формирование стайной стадии. Сам серотонин, наоборот, способен изменить выбор ответа одиночной саранчи с пассивного избегания на следование, а метаболитический предшественник серотонина 5-гидрокситриптофан существенно усиливает и ускоряет принятие поведенческого стереотипа стайности. Таким образом, на этой модели роль серотонина в контекст-зависимом изменении поведенческого ответа, лежащего в основе последующих морфометаболических изменений, была доказана по всем критериям необходимости и достаточности. Она стала сенсацией в биологии и еще по ряду причин. Ключевым местом нервной системы, с которым связана смена поведенческого ответа, оказался не мозг, а грудные ганглии. Привычное представление о строго сетевом механизме передачи сенсорных сигналов оказалось под сомнением: введенный тотально серотонин обладал функционально-значимым эффектом и имитировал действие сенсорных сигналов (внешнего контекста). Из работы с достаточной очевидностью следовало, что изменение ответа на сигнальное вещество в зависимости от концентрации или длительности действия вещества является механизмом изменения

поведенческого ответа в данной модели. Действительно, сигнал о присутствии соплеменников, как у одиночной, так и у формирующейся стайной саранчи, в грудных ганглиях кодируется серотонином, однако ответ на этот сигнал постепенно становится противоположным по мере формирования стайной стадии. Сходное изменение ответа при этом можно вызвать повышением уровня серотонина. Очевидно, что здесь мы сталкиваемся с механизмом, чрезвычайно напоминающим феноменологию, описанную для формирования социального статуса у раков и рыб: наличие механизмов влияния нейротрансмиттеров на собственные рецепторные системы и последующей самораскрутки или положительной обратной связи, ускоряющей и усиливающей разделение на разные поведенческие стереотипы.

Существенный вывод о ненужности поддержания высокого уровня серотонина для сохранения стайного стереотипа поведения уже у сформированной стайной формы саранчи был сделан в последней работе английской группы. Сопоставление уровня серотонина у изолированных и стайных животных, содержащихся в неизменных условиях на протяжении нескольких поколений, показало, что серотонин не только перестает повышаться у особей хорошо сформированной стайной стадии, но даже оказывается ниже, чем у изолированных животных [71]. При этом морфологические различия продолжают нарастать, например, значительно увеличивается размер мозга у стайных насекомых [71].

Внешний контекст, а именно наличие особей своего вида, оказывает выраженное влияние на выбор самцом характера пения у зебровой амадины [83]. Направленная и ненаправленная песня амадины различаются по акустическим характеристикам, соответствующему характеру нейронной активности и экспрессии ранних генов в акустическом ядре стриатума (*Area X*). Любопытно, что при этом ни визуальные, ни акустические сенсорные ограничения не накладывают строгого запрета на продукцию направленного пения [42]. Авторы справедливо обсуждают роль “общего” или внутреннего чувства присутствия партнера. Эти данные подтверждают правильность взглядов Конрада Лоренца и других этологов об эндогенном происхождении поведения, способного при высокой мотивации высвободиться независимо от сенсорных сигналов. Очевидно, понимание роли

сильной и слабой мотивации в выборе песни привело к проверке идеи о роли дофамина в этом выборе. Предполагалась возможная аналогия с влиянием тонического “мотивирующего” дофамина, поставляемого нейронами вентральной тегментальной области в стриатум у млекопитающих. Действительно, эксперименты с микродиализом в *Area X in vivo* показали существенное повышение содержания экстраклеточного дофамина во время пения и еще большее повышение, характеризующее направленное пение. Экстраклеточный дофамин предположительно выделялся везикулярным путем в ответ на деполяризацию. Ингибиторы обратного захвата снимали различия в содержании дофамина при направленном и ненаправленном пении [83]. Эти корреляционные различия обрели причинно-следственный характер в недавней работе [58]. Было показано, что именно дофамин в *Area X* определяет выбор песни.

Свидетельство того, что внешний контекст плотности популяции и даже ее функционального состояния отражается на химическом составе нервной системы индивидуума, получено на моллюсках. Правда здесь речь идет не о поведении, а о развитии. Было показано, что скорость развития зародышей в кладке исследованных водных гастропод зависит от плотности взрослых особей и от их функционального состояния – степени сытости [96]. Плотная и голодная популяция взрослых вызывала торможение развития зародышей на ранних стадиях и, наоборот, приводила к ускорению развития на самых поздних стадиях, ускоряя вылупление [97]. Аналогичным образом влиял серотонин на скорость развития зародышей на ранних и поздних стадиях, а его антагонисты блокировали действие внешнего контекста. Роль серотониновых нейронов апикального органа исследуется в настоящее время на этой модели.

Еще одна модель выбора поведения в зависимости от внешнего контекста тесно связана с проблемой определения пола партнера. У большинства видов выбор между агрессией и ухаживанием у самцов определяется полом другой особи. Те или иные нарушения в способности к правильному распознаванию ведут к ошибочному выбору поведения: гомосексуальному ухаживанию или к гетеросексуальной агрессии. До недавнего времени считалось, что сенсорные сигналы, характеризующие самца и самку, перераспределяются в мозге на морфологически различные направления, что и при-

водит к адекватному выбору последующего поведения. О том, что сигналы от самца и от самки на определенном этапе обработки в мозге могут кодироваться разной химией, свидетельствуют относительно недавние работы. Генетические манипуляции с октопаминергическими нейронами дрозофилы привели к появлению необычного для этих насекомых феномена гомосексуального ухаживания у самцов [26, 27]. Дальнейшее изучение этого феномена привело к пониманию того, что ключевую роль сыграло нарушение статуса определенной группы октопаминергических нейронов, имеющих обширную распределенную сеть отростков в подглоточных ганглиях. Эта область нервной системы насекомых не связана с ольфакторным распознаванием, однако играет ключевую роль в анализе контактной химической информации. Поскольку на других видах насекомых была показана роль именно кутикулярных феромонов в распознавании пола, этот факт представляется вполне адекватным. В настоящий момент обсуждаются два вероятных механизма действия октопаминергических нейронов на выбор поведения: модуляция сенсорной информации, связанной с определением пола, или их участие в химической системе последующих нейронных каскадов, отвечающих за адекватный ответ на сенсорную информацию. Эти работы [26, 27] являются еще одним примером удачного молекулярно-генетического эксперимента, направленного на поиск роли генов в механизмах поведенческого выбора. Эта удача в значительной степени связана с прицельным обращением к химически и морфологически изолированной группе нейронов.

О том, что разные сенсорные сигналы кодируются разной химией уже на “входе”, свидетельствует давняя работа с пересаживанием антенн у бабочек, опубликованная в 1986 г. в журнале *Nature* [85]. Исследователям удалось пересадить и добиться приживания антенн самцов на самках и наоборот. Сенсацией стало не только изменение ориентации полета (на феромоны особей своего пола), но и постепенно развивающаяся маскулинизация у самок и феминизация у самцов [53, 85]. Перспективным выглядит развитие этой работы в плане изучения возможных химических механизмов, лежащих в основе перестроек поведения и метаболизма, вызванных изменением сенсорных органов.

Приведенные данные литературы указывают на то, что в механизме влияния внешне-

го контекста на выбор поведения также большую роль играет химическая сигнализация. Представление о том, что разная сенсорная информация формирует разный нейромодуляторный коктейль, который в свою очередь оказывает решающее влияние на выбор поведения, становится все более популярным на сегодняшний день.

Итак, хотя интерес к химическим механизмам контекст-зависимого выбора поведения отчетливо сформировался относительно недавно (большинство работ датируется последним десятилетием), уже можно говорить о существенном прогрессе в этой области. Изменение интенсивности синтеза определенных молекул, управляющих поведением, и изменение ответа к ним можно рассматривать как наиболее вероятный механизм изменения поведения в результате влияния определенного контекста. С этим предположением хорошо согласуются и многочисленные данные по онтогенезу нервной системы, демонстрирующие корреляцию изменения поведенческих ответов и степени развития определенных нейротрансмиттерных систем (см., например, [1]). Нейроэтологический и сравнительно-физиологический подход позволил выявить некоторые сходные (возможно, универсальные) черты, лежащие в основе формирования устойчивого выбора в условиях одного контекста. К таким закономерностям можно отнести наличие механизмов самораскрутки, работающих при формировании устойчивого поведенческого состояния. Эти механизмы показаны у столь далеких животных, как позвоночные (рыбы) и беспозвоночные (ракообразные, насекомые).

Исторически любопытна непрямая преемственность исследований “нейрохимической модуляции” 80-х годов и последнего десятилетия. В 80-х годах действие транснамиттеров на поведение изучалось вопреки существующим представлениям о нервной системе, и трактовки результатов натягивались на существующий теоретический каркас с помощью введения новых терминов, таких как нейромодуляторы, нейрогормоны, метамодуляторы. В те же годы большие надежды возлагались именно на будущие методические возможности, которые бы позволили найти нейрон и ген, отвечающие за определенное поведение. Методы появились, а надежды, с ними связанные, не оправдались. Ни нейрон, ни ген, необходимо и достаточно управляющий каким-либо поведением, найдены не

были, от “вынужденного” изучения роли экстраклеточных сигнальных молекул в конце 80-х годов, произошел осознанный возврат к этой теме, обогащенный новыми техническими возможностями, и принес плоды.

В пользу химической гипотезы механизмов поведенческого выбора свидетельствуют некоторые фундаментальные изменения в нейробиологических представлениях, наблюдающиеся в последние годы. К их числу относится ослабление представлений об иерархичной организации нервной системы. Эта тенденция вызвана как многочисленными свидетельствами непосредственного взаимодействия “периферий”, так и безуспешными попытками идентифицировать с помощью оптических методов “нейроны, принимающие решение”. В последние годы сразу несколько исследователей высказали сходные идеи о “коллективной природе” поведенческого выбора (В. Кристан, 2010; Р. Жиллет, 2010; Р. Харрис-Уаррик, 2010, устные сообщения). В том же 2010 г. Д.А. Сахаров [16] предложил гипотезу, согласно которой выбор моторной программы ансамблем нейронов определяется химическим составом его экстраклеточной среды, которая, в частности, складывается благодаря активности локальных и входных нейронов. Уже существуют данные, демонстрирующие наличие “физической” основы для такого коллективного химического общения нейронов. На сегодняшний день установлено, что межклеточное пространство занимает 20–30% объема мозга в зависимости от области нервной системы [94]. В последнее десятилетие обнаружены несинаптические рецепторы ко всем известным нейротрансмиттерам, показана утечка нейротрансмиттеров из синаптических щелей, несинаптическая секреция нейротрансмиттеров. Наконец, немалую роль в усилении привлекательности “химического подхода” играет и осознание существующей филогенетической основы для химической самоорганизации нейронов. Демонстрация роли нейронных сигнальных молекул в организации социального поведения бактерий, одноклеточных и ненейронных клеточных культур свидетельствует о выработке простейших механизмов химической клеточной координации и самоорганизации уже на донервных стадиях [2, 3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог данным литературы, можно заключить, что на сегодняшний день существуют весомые основания для того, чтобы считать, что контекст на клеточном уровне отражается в изменении химической экстраклеточной среды, а интегративное действие нейрореактивных веществ обеспечивает адекватный ответ нейронного ансамбля. О базовом характере этого механизма свидетельствуют данные, полученные на объектах, далеких друг от друга в систематическом отношении, относящихся и к первичноротым животным (типы моллюски, членистоногие, круглые черви, кольчатые черви) и ко вторичноротым (тип хордовые; классы рыбы, птицы, млекопитающие).

Выражаю благодарность Д.А. Сахарову, чья замечательная идея о механизме принятия решения нейронным ансамблем вдохновила на написание этого обзора. А также благодарю П.М. Балабана, Т.Л. Дьяконову и двух анонимных рецензентов за ценные критические замечания.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 11-04-00674).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балабан П.М., Захаров И.С. Обучение и развитие: общая основа двух явлений. М.: Наука, 1992. 151 с.
2. Бродский В.Я. Прямые межклеточные взаимодействия и «социальное» поведение клеток млекопитающих, протистов и бактерий. Возможные причины многоклеточности. Онтогенез. 2009. 40: 97–111.
3. Бузников Г.А. Донервные трансммиттеры как регуляторы эмбриогенеза. Современное состояние проблемы. Онтогенез. 2007. 38(4): 262–270.
4. Дьяконова В.Е. Поведенческие эффекты октопамина и серотонина: некоторые парадоксы сравнительной физиологии. Успехи физиол. наук. 2007. 38(3): 3–20.
5. Дьяконова В.Е. Контекст-зависимый выбор поведения: нейротрансммиттерные механизмы. Дисс. докт. биол. наук. М.: ИБР РАН, 2011.
6. Дьяконова В.Е., Сахаров Д.А. Участие эндогенной опиоидной системы в регуляции пищевого и защитного поведения моллюска. Журн. высш. нерв. деят. 1994. 44: 316–322.
7. Дьяконова В.Е., Сахаров Д.А. Нейротрансммиттерная основа поведения моллюска: управление выбором между ориентировочным и оборонительным ответом на предъявление незнакомого объекта. Журн. высш. нерв. деят. 1994. 44: 526–531.
8. Дьяконова В.Е., Сахаров Д.А. Изолированный серотониновый нейрон: уровень синтеза нейротрансммиттера влияет на импульсацию. Докл. РАН. 2001. 376(2): 267–270.
9. Дьяконова В.Е., Крушинский А.Л. Усиление полового поведения и агрессивности у сверчков после полета. Докл. РАН. 2003. 390 (5): 709–712.
10. Дьяконова В.Е., Крушинский А.Л. Влияние ингибитора NO-синтазы на агрессивное и половое поведение сверчка. Росс. физиол. журн. им И.М. 2005. 91(6): 616–624.
11. Максимова О.А., Балабан П.М. Нейронные механизмы пластичности поведения. М.: Наука, 1983. 126 с.
12. Павлова Г.А. Влияние серотонина на локомоцию пресноводного моллюска *Lymnaea stagnalis*. Журн. эволюц. биохимии и физиологии. 1997. 33(6): 599–606.
13. Сахаров Д.А., Каботянский Е.А. Интеграция поведения крылоногого моллюска дофамином и серотонином. Журн. общ. биологии. 1986. 47: 234–245.
14. Сахаров Д.А. Интегративная функция серотонина у примитивных Metazoa. Журн. общ. биологии. 1990. 51: 437–449.
15. Сахаров Д.А. Множественность нейротрансммиттеров: функциональное значение. Журн. эволюц. биохимии и физиологии. 1990. 26(5): 733–741.
16. Сахаров Д.А. Механизмы внесения упорядоченности в выходную активность нейронных ансамблей. Актуальные вопросы нейробиологии, нейроинформатики и когнитивных исследований. 2010. М.: НИЯУ МИФИ: 7–28.
17. Цыганов, В.В., Сахаров Д.А. Серотонин-зависимое переподчинение респираторного ритма центральному генератору локомоции у легочного моллюска *Lymnaea*. Докл. РАН. 2002. 382(4): 554–556.
18. Чистопольский И.А., Сахаров Д.А. Активация серотонинергических нейронов метаболическим предшественником серотонина: эффект ингибитора триптофандекарбоксилазы. Докл. РАН. 2000. 372: 129–131.
19. Adamo S.A., Linn C.E., Hoy R.R. The role of neurohormonal octopamine during 'fight or flight' behaviour in the field cricket *Gryllus bimaculatus*. J. Exp. Biol. 1995. 198: 1691–1700.
20. Alania M., Dyakonova V., Sakharov D.A. Hyperpolarization by glucose of feeding related neurons in snail. Acta Biol. Hung. 2004. 55: 195–200.
21. Anstey M.L., Rogers S.M., Ott S.R., Burrows M., Simpson S.J. Serotonin mediates behavioral gregarization underlying swarm formation in desert locusts. Science. 2009. 323 (5914): 627–630.
22. Baganz N., Horton R., Martin K., Holmes A., Daws L.C. Repeated swim impairs serotonin clearance via a corticosterone-sensitive mechanism: organic cation transporter 3, the smoking gun. J. Neurosci. 2010. 30: 15185–15195.

23. Ben Arous J., Laffont S., Chatenay D. Molecular and sensory basis of a food related two-state behavior in *C. elegans*. PLoS One. 2009. 4(10):e7584.
24. Briggman K. L., Kristan W.B. Jr. Imaging dedicated and multifunctional neural circuits generating distinct behaviors. J. Neurosci. 2006. 26(42): 10925–33.
25. Cattaert D., Delbecq J.P., Edwards D.H., Issa F.A. Social interactions determine postural network sensitivity to 5-HT. J. Neurosci. 2010. 30(16): 5603–5616.
26. Certel S.J., Leung A., Lin C.Y., Perez P., Chiang A.S., Kravitz E.A. Octopamine neuromodulatory effects on a social behavior decision-making network in *Drosophila* males. PLoS One. 2010. 5(10): e13248.
27. Certel S.J., Savella M.G., Schlegel D.C., Kravitz E.A. Modulation of *Drosophila* male behavioral choice. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2007. 104 (11): 4706–4711.
28. Chistopolsky I.A., Sakharov D.A. Non-synaptic integration of neuron somata in the snail CNS. Neurosci. Behav. Physiol. 2003. 33: 295–300.
29. Davis W.J., Mpitsos G.J., Siegler M.V.S., Pinneo J.M., Davis K.B. Neuronal substrates of behavioral hierarchies and associative learning in pleurobranchaea. Amer. Zool. 1974. 14: 1037–1050.
30. Dominey P.F., Boussaoud D. Encoding behavioral context in recurrent networks of the fronto-striatal system: a simulation study. Brain Res. Cogn. Brain. Res. 1997. 6: 53–65.
31. Dyakonova V.E., Chistopolsky I.A., Dyakonova T.L., Vorontsov D.D., Sakharov D.A. Direct and decarboxylation-dependent effects of neurotransmitter precursors on firing of isolated monoaminergic neurons. J. Comp. Physiol. A. 2009. 195(6): 515–527.
32. Dyakonova V.E., Krushinsky A.L. Previous motor experience enhances courtship behavior in male cricket *Gryllus bimaculatus*. J. Insect. Behav. 2008. 21: 172–180.
33. Dyakonova V.E., Sakharov D.A., Schuermann F.-W. Effects of serotonergic and opioidergic drugs on escape behavior and social status of male crickets. Naturwissenschaften. 1999. 86: 435–437.
34. Edwards D.H., Kravitz E.A. Serotonin, social status and aggression. Curr. Opin. Neurobiol. 1997. 6: 812–829. Review.
35. Edwards D.H., Yeh S.R., Musolf B.E., Antonsen B.L., Krasne F.B. Metamodulation of the crayfish escape circuit. Brain Behav. Evol. 2002. 60(6): 360–669.
36. Friesen W.O., Kristan W.B. Leech locomotion: swimming, crawling, and decisions. Curr. Opin. Neurobiol. 2007. 17(6): 704–711. Review.
37. Gaudry Q., Kristan W.B. Jr. Behavioral choice by presynaptic inhibition of tactile sensory terminals. Nat. Neurosci. 2009. 12(11): 1450–1457.
38. Gaudry Q., Ruiz N., Huang T., Kristan W.B. 3rd, Kristan W.B. Jr. Behavioral choice across leech species: chacun à son goût. J. Exp. Biol. 2010. 213: 1356–1365.
39. Glanzman D.L., Krasne F.B. Serotonin and octopamine have opposite modulatory effects on the crayfish's lateral giant escape reaction. J. Neurosci. 1983. 11: 2263–2269.
40. Glanzman D.L., Krasne F.B. 5,7-Dihydroxytryptamine lesions of crayfish serotonin-containing neurons: effect on the lateral giant escape reaction. J. Neurosci. 1986. 6: 1560–1569.
41. Goldstein R.S., Camhi J.M. Different effects of the biogenic amines dopamine, serotonin and octopamine on the thoracic and abdominal portions of the escape circuit in the cockroach. J. Comp. Physiol. A. 1991. 168: 103–112.
42. Hara E., Kubikova L., Hessler N.A., Jarvis E.D. Assessing visual requirements for social context-dependent activation of the songbird song system. Proc. Biol. Sci. 2009. 276(1655): 279–289.
43. Hasselmo M.E., Eichenbaum H. Hippocampal mechanisms for the context-dependent retrieval of episodes. Neural Netw. 2005. 9: 1172–1190.
44. Hatcher N.G., Zhang X., Stuart J.N., Moroz L.L., Sweedler J.V., Gillette R.-HT and 5-HT-SO4, but not tryptophan or 5-HIAA levels in single feeding neurons track animal hunger state. J. Neurochem. 2008. 104(5): 1358–1363.
45. Herberholz J., McCurdy C., Edwards D.H. Direct benefits of social dominance in juvenile crayfish. Biol. Bull. 2007. 213(1): 21–27.
46. Hernádi L., Hiripi L., Dyakonova V., Györi J., Véhovszky B. The effect of food intake on the central monoaminergic system in the snail, *Lymnaea stagnalis*. Acta Biol. Hung. 2004. 55(1–4): 185–194.
47. Hofmann H.A., Stevenson P.A. Flight restores fight in crickets. Nature. 2000. 403:613.
48. Horvitz H.R., Chalfie M., Trent C., Sulston J.E., Evans P.D. Serotonin and octopamine in the nematode *Caenorhabditis elegans*. Science. 1982. 216: 1012–1014.
49. Huber R., Orzeszyna M., Pokorny N., Kravitz E.A. Biogenic amines and aggression: experimental approaches in crustaceans. Brain Behav. Evol. 1997. 50. Suppl. 1: 60–68. Review.
50. Huber R., Smith K., Delago A., Isaksson K. Kravitz E.A. Serotonin and aggressive motivation in crustaceans: altering the decision to retreat. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1997. 94(11): 5939–5942.
51. Humphries M.D., Gurney K., Prescott T.J. Is there a brainstem substrate for action selection? Philos. Trans. R. Soc. B. 2007. 362: 1627–1639.
52. Kabotyanski E.A., Winlow W., Sakharov D.A., Baucce L., Lukowiak K. Soc. Neurosci. Abstr. 1992. 18: 531.
53. Kalberer N.M., Reisenman C.E., Hildebrand J.G. Male moths bearing transplanted female antennae express characteristically female behaviour and central neural activity. J. Exp Biol. 2010. 213: 1272–1280.
54. Krasne F.B., Shamsian A., Kulkarni R. Altered excitability of the crayfish lateral giant escape reflex during agonistic encounters. J. Neurosci. 1997. 17(2): 709–716.
55. Kravitz E.A. Hormonal control of behavior: amines and the biasing of behavioral output in lobsters. Science. 1988. 241(4874): 1775–1781. Review.

56. *Kravitz E.A.* Serotonin and aggression: insights gained from a lobster model system and speculations on the role of amine neurons in a complex behavior. *J. Comp. Physiol. A.* 2000. 186(3): 221–238. Review.
57. *Kravitz E.A., Glusman S., Harris-Warrick R.M., Livingstone M.S., Schwarz T., Goy M.F.* Amines and a peptide as neurohormones in lobsters: actions on neuromuscular preparations and preliminary behavioural studies. *J. Exp. Biol.* 1980. 89: 159–175.
58. *Leblois A., Wendel B.J., Perkel D.J.* Striatal dopamine modulates basal ganglia output and regulates social context-dependent behavioral variability through D1 receptors. *J. Neurosci.* 2010. 30(16): 5730–5743.
59. *Lent C.M., Dickinson M.H.* The neurobiology of feeding in leeches. *Sci. Am.* 1988. 258(6): 98–103. Review.
60. *Liden W.H., Herberholz J.* Behavioral and neural responses of juvenile crayfish to moving shadows. *J. Exp. Biol.* 2008. 211: 1355–61.
61. *Liden W.H., Phillips M.L., Herberholz J.* Neural control of behavioural choice in juvenile crayfish. *J. Proc. Biol. Sci.* 2010. 277(1699): 3493–500.
62. *Livingstone M.S., Harris-Warrick R.M., Kravitz E.A.* Serotonin and octopamine produce opposite postures in lobsters. *Science.* 1980. 208(443): 76–79.
63. *Luedtke S., O'Connor V., Holden-Dye L., Walker R.J.* The regulation of feeding and metabolism in response to food deprivation in *Caenorhabditis elegans*. *Invert. Neurosci.* 2010. 10(2): 63–76.
64. *Mesce K.A.* Metamodulation of the biogenic amines: second-order modulation by steroid hormones and amine cocktails. *Brain. Behav. Evol.* 2002. 60(6): 339–349.
65. *Murakami S., Itoh M.T.* Effects of aggression and wing removal on brain serotonin levels in male crickets, *Gryllus bimaculatus*. *J. Insect. Physiol.* 2001. 47(11): 1309–1312.
66. *Murakami S., Itoh M.T.* Removal of both antennae influences the courtship and aggressive behaviors in male crickets. *J. Neurobiol.* 2003. 57(1): 110–118.
67. *Neumeister H., Whitaker K.W., Hofmann H.A., Preuss T.* Social and ecological regulation of a decision-making circuit. *J. Neurophysiol.* 2010. 104(6): 3180–3188.
68. *Oldfield R.G., Hofmann H.A.* Neuropeptide regulation of social behavior in a monogamous cichlid fish. *Physiol. Behav.* 2011. 102(3–4): 296–303.
69. *Oliveira R.F., Silva A., Canário A.V.* Why do winners keep winning? Androgen mediation of winner but not loser effects in cichlid fish. *Proc. Biol. Sci.* 2009. 276(1665): 2249–56.
70. *Ostlund S.B., Wassum K.M., Murphy N.P., Balleine B.W., Maidment N.T.* Extracellular dopamine levels in striatal subregions track shifts in motivation and response cost during instrumental conditioning. *J. Neurosci.* 2011. 31: 200–207.
71. *Ott S.R., Rogers S.M.* Gregarious desert locusts have substantially larger brains with altered proportions compared with the solitary phase. *Proc. Biol. Sci.* 2010. 277 (1697): 3087–3096.
72. *Perrone R., Batista G., Lorenzo D., Macadar O., Silva A.* Vasotocin actions on electric behavior: interspecific, seasonal, and social context-dependent differences. *Front. Behav. Neurosci.* 2010. 4. pii: 52.
73. *Pueger H.-J., Stevenson P.A.* Evolutionary aspects of octopaminergic systems with emphasis on arthropods. *Arthropod Structure & Development.* 2005. 34: 379–396.
74. *Puhl J.G., Mesce K.A.* Dopamine activates the motor pattern for crawling in the medicinal leech. *J. Neurosci.* 2008. 28(16): 4192–4200.
75. *Quintana L., Pouso P., Fabbiani G., Macadar O.* A central pacemaker that underlies the production of seasonal and sexually dimorphic social signals: anatomical and electrophysiological aspects. *J. Comp. Physiol. A.* 2011. 197(1): 75–88.
76. *Ranganathan R., Cannon S.C., Horvitz H.R.* MOD-1 is a serotonin-gated chloride channel that modulates locomotory behaviour in *C. elegans*. *Nature.* 2000. 408(6811): 470–475.
77. *Renn S.C., Aubin-Horth N., Hofmann H.A.* Fish and chips: functional genomics of social plasticity in an African cichlid fish. *J. Exp. Biol.* 2008. 211: 3041–56.
78. *Rillich J., Schildberger K., Stevenson P.A.* Octopamine and occupancy: an aminergic mechanism for intruder-resident aggression in crickets. *Proc. Biol. Sci.* 2011. 278(1713): 1873–1880.
79. *Rogers S.M., Matheson T., Sasaki K., Kendrick K., Simpson S.J., Burrows M.* Substantial changes in central nervous system neurotransmitters and neuromodulators accompany phase change in the locust. *J. Exp. Biol.* 2004. 207: 3603–3617.
80. *Sakharov D.A.* Integrative function of serotonin common to distantly related invertebrate animals. *The Early Brain.* Eds. M. Gustaffson, M. Reuter. Abo: Abo Akad. Press. 1990: 73–88.
81. *Salmon P.* Effects of physical exercise on anxiety, depression, and sensitivity to stress: a unifying theory. *Clin. Psychol. Rev.* 2001. 21: 33–61.
82. *Sarter M., Parikh V., Howe W.M.* Phasic acetylcholine release and the volume transmission hypothesis: time to move on. *Nat. Rev. Neurosci.* 2009. 10(5): 383–390.
83. *Sasaki A., Sotnikova T.D., Gainetdinov R.R., Jarvis E.D.* Social context-dependent singing-regulated dopamine. *J. Neurosci.* 2006. 26(35): 9010–9014.
84. *Sawin E.R., Ranganathan R., Horvitz H.R.* *C. elegans* locomotory rate is modulated by the environment through a dopaminergic pathway and by experience through a serotonergic pathway. *Neuron.* 2000. 26(3): 619–631.
85. *Schneiderman A.M., Hildebrand J.G., Brennan M.M., Tumlinson J.H.* Trans-sexually grafted antennae alter pheromone-directed behaviour in a moth. *Nature.* 1986. 323(6091): 801–803.
86. *Sneddon L.U., Taylor A.C., Huntingford F.A., Watson D.G.* Agonistic behaviour and biogenic amines

- in shore crabs *Carcinus maenas*. J. Exp. Biol. 2000. 203: 537–544.
87. Song B., Avery L. Serotonin activates overall feeding by activating two separate neural pathways in *Caenorhabditis elegans*. J. Neurosci. 2012. 32(6): 1920–1931.
 88. Song C.K., Herberholz J., Edwards D.H. The effects of social experience on the behavioral response to unexpected touch in crayfish. J. Exp. Biol. 2006. 209: 1355–1363.
 89. Staras K., Kemenes I., Benjamin P.R., Kemenes G. Loss of self-inhibition is a cellular mechanism for episodic rhythmic behavior. Curr. Biol. 2003. 13(2): 116–124.
 90. Stevenson P.A., Dyakonova V.E., Rillich J., Schildberger K. Octopamine and experience-dependent modulation of aggression in crickets. J. Neurosci. 2005. 25(6): 1431–1441.
 91. Stevenson P.A., Hofmann H.A., Schoch K., Schildberger K. The fight and flight responses of crickets depleted of biogenic amines. J. Neurobiol. 2000. 43: 107–120.
 92. Struder H.K., Weicker H. Physiology and pathophysiology of the serotonergic system and its implications on mental and physical performance. Int. J. Sports. Med. 2001. 7: 482–497.
 93. Suo S., Kimura Y., Van Tol H.H. Starvation induces cAMP response element-binding protein-dependent gene expression through octopamine-Gq signaling in *Caenorhabditis elegans*. J. Neurosci. 2006. 26(40): 10082–10090.
 94. Syková E., Nicholson C. Diffusion in brain extracellular space. Physiol. Rev. 2008. 88(4): 1277–1340.
 95. Trainor B.C., Hofmann H.A. Somatostatin regulates aggressive behavior in an African cichlid fish. Endocrinology. 2006. 147(11): 5119–5125.
 96. Voronezhskaya E.E., Khabarova M.Yu., Nezlin L.P. Apical sensory neurones mediate developmental retardation induced by conspecific environmental stimuli in freshwater pulmonate snails. Development. 2004. 131: 3671–3680.
 97. Voronezhskaya E.E., Glebov K.I., Khabarova M.Y., Ponimaskin E.G., Nezlin L.P. Adult-to-embryo chemical signaling in the regulation of larval development in trochophore animals: cellular and molecular mechanisms. Acta Biol. Hung. 2008. 59 (Suppl): 117–122.
 98. Yafremava L.S., Anthony C.W., Lane L., Campbell J.K., Gillette R. Orienting and avoidance turning are precisely computed by the predatory sea slug *Pleurobranchaea californica* McFarland. J. Exp. Biol. 2007. 210: 561–569.
 99. Yeh S.-R., Fricke R.A., Edwards D.H. The effect of social experience on serotonergic modulation of the escape circuit of crayfish. Science. 1996. 271: 366–369.
 100. Yeh S.-R., Musolf B.E., Edwards D.H. Neuronal adaptations to changes in the dominance status of crayfish. J. Neurosci. 1997. 17: 697–708.