

Лаборатории сравнительной генетики поведения — 70 лет

Н. Г. Лопатина^{✉1}, Н. Г. Камышев¹

¹Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Россия, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6

Сведения об авторах

Нина Георгиевна Лопатина,
SPIN-код: 2856-6180,
Scopus AuthorID: 35526198700,
ORCID: 0000-0003-1392-4002,
e-mail: lopatina_ng@infran.ru

Николай Григорьевич Камышев,
SPIN-код: 4461-9955,
Scopus AuthorID: 6603773316,
ORCID: 0000-0002-3611-7417,
e-mail: kamyshevng@infran.ru

Для цитирования:

Лопатина, Н. Г., Камышев, Н. Г.
(2020) Лаборатории
сравнительной генетики
поведения — 70 лет.
Интегративная физиология, т. 1,
№ 4, с. 317–329.
DOI: 10.33910/2687-1270-2020-1-
4-317-329

Получена 2 июля 2020;
прошла рецензирование 18 июля
2020; принята 4 августа 2020.

Права: © Авторы (2020).
Опубликовано Российским
государственным педагогическим
университетом им. А. И. Герцена.
Открытый доступ на условиях
лицензии CC BY-NC 4.0.

Аннотация. Статья посвящена 70-летию юбилею одной из генетических лабораторий Института физиологии им. И. П. Павлова — лаборатории сравнительной генетики поведения, на протяжении 70 лет неоднократно менявшей свое название: от лаборатории по переделке безусловных рефлексов (1 августа 1950 года), лаборатории физиологии низших животных и, наконец, с 1965 года и поныне — лаборатории сравнительной генетики поведения. В статье освещен неоценимый научный теоретический вклад руководителей лаборатории — М. Е. Лобашева и В. В. Пономаренко. Это новые главы в учении И. П. Павлова «Биология и генетика условного рефлекса», по-новому раскрывшие значение механизма условного рефлекса в интеграции и координации процессов клеточной и тканевой дифференциации внутри многоклеточного организма; в онтогенетической адаптации к экстремальным факторам внешней среды, уводящей организм от элиминации естественным отбором; сигнальной наследственности, передачи индивидуального опыта между поколениями живых существ. Это концепция системной нейроэндокринной регуляции генетических и цитогенетических процессов, позволившая выделить особую роль состояния нервной системы (уровень ее возбудимости, тонуса по И. П. Павлову) в реализации генетической информации в отношении поведенческих признаков по принципу обратной связи в соответствии с текущими нуждами организма, влиянием условий внешней среды и индивидуальным опытом. Это использование мутаций гомологичных генов у представителей животного мира, стоящих на разных ступенях филогенетического развития, с целью изучения малоисследованных эндогенных нейроактивных соединений, таких как кинуренины. Мутации генов, контролирующих метаболизм цАМФ, были получены в лаборатории с использованием химического мутагенеза (Е. В. Савватеева, Н. Г. Камышев). Наконец, это выявление с использованием Р-инсерционного мутагенеза новых генов, контролирующих когнитивную и моторную деятельность, и изучение механизмов их влияния. Для этого создана современная методическая и приборная молекулярно-генетическая база, собственное программное обеспечение (Н. Г. Камышев), полная автоматизация регистрации поведения насекомых.

Ключевые слова: биология и генетика условного рефлекса, онтогенетическая адаптация, сигнальная наследственность, концепция системной регуляции генетических и цитогенетических процессов, мутации генов, исторический аспект.

The 70th anniversary of the Laboratory of Comparative Behavioral Genetics

N. G. Lopatina^{✉1}, N. G. Kamyshev¹

¹ Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, 6 Makarova Emb., Saint Petersburg 199034, Russia

Authors

Nina G. Lopatina,
SPIN: 2856-6180,
Scopus AuthorID: 35526198700,
ORCID: 0000-0003-1392-4002,
e-mail: lopatina_ng@infran.ru

Nikolai G. Kamyshev,
SPIN: 4461-9955,
Scopus AuthorID: 6603773316,
ORCID: 0000-0002-3611-7417,
e-mail: kamyshevng@infran.ru

For citation:

Lopatina, N. G., Kamyshev, N. G. (2020) The 70th anniversary of the Laboratory of Comparative Behavioral Genetics. *Integrative Physiology*, vol. 1, no. 4, pp. 317–329. DOI: 10.33910/2687-1270-2020-1-4-317-329

Received 2 July 2020;
reviewed 18 July 2020;
accepted 04 August 2020.

Copyright: © The Authors (2020).
Published by Herzen State
Pedagogical University of Russia.
Open access under CC BY-NC 4.0.

Abstract. The article is dedicated to the 70th anniversary of the Laboratory of Comparative Behavioral Genetics of the Pavlov Institute of Physiology. For 70 years, the laboratory has repeatedly changed its name: Laboratory of Unconditioned Reflexes Rearrangement (1 August 1950); Laboratory of Lower Animals Physiology, and finally, from 1965 to date, Laboratory of Comparative Behavioral Genetics. The laboratory heads — M. E. Lobashev and V. V. Ponomarenko — elaborated the Pavlov's paradigm of biology and genetics of the conditioned reflex. They displayed the new significance of conditioned reflex mechanism in a range of areas: the integration and coordination of cellular and tissue differentiation; the ontogenetic adaptation to extreme environmental factors preventing an organism from elimination by natural selection; the signal heredity and the transfer of individual experience between generations of living creatures. The research at the laboratory focuses on systemic neuroendocrine regulation of genetic and cytogenetic processes. It highlights the special role of the nervous system state (according to I. P. Pavlov — level of excitability, tone) in gene expression regarding behavioral traits. Gene expression relies on a feedback mechanism which analyses the current needs of an organism, external conditions and individual experience. Another area of research is the usage of homologous genes mutations in different animals at different branches of a phylogenetic tree with an aim to explore endogenous neuroactive compounds — kynurenines. Chemical mutagenesis allowed to produce the cAMP metabolism gene mutations (E. V. Savvateeva, N. G. Kamyshev). Finally, P-insertional mutagenesis conducted by the laboratory allowed to identify and study new genes controlling cognitive and motor activity. For this purpose, the laboratory developed a modern instrumental molecular genetic base, its own software (N. G. Kamyshev), and a fully automatic registration of insect behavior.

Keywords: biology and genetics of the conditioned reflex, ontogenetic adaptation, signal heredity, the concept of systemic regulation of genetic and cytogenetic processes, gene mutations, historical aspect.

Для одной из лабораторий Института физиологии им. И. П. Павлова РАН, лаборатории сравнительной генетики поведения, 2020 год — юбилейный. 1 августа 2020 года со дня основания лаборатории исполнилось 70 лет. Ее основателем и, соответственно, первым заведующим был генетик, профессор, доктор биологических наук Михаил Ефимович Лобашев.

В Институт эволюционной физиологии и патологии высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова АМН СССР (ныне Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, далее в тексте «Институт») Михаила Ефимовича пригласил в 1949 году директор Института академик Леон Абгарович Орбели, спасая его таким образом от безработицы. Безработным Михаил Ефимович оказался после знаменитой августовской сессии ВАСХНИЛ им. В. И. Ленина

1948 года, разгромившей в СССР классическую («формальную») генетику. Михаила Ефимовича, сотрудника кафедры генетики и экспериментальной зоологии, декана биологического факультета Ленинградского университета им. А. А. Жданова (ЛГУ), уволили из университета как приверженца классической генетики. В те годы быть менделистом-морганистом, то есть следовать учению Грегора Менделя и Томаса Моргана, считалось чуть ли не преступлением.

В надежде получить в будущем лабораторию в Институте Михаил Ефимович сразу же начал разрабатывать план исследований на стыке физиологии и генетики, стараясь сочетать интересы и той, и другой науки. Сочетание генетического и физиологического мышления, впитавшего идеи и размышления Дмитрия

Николаевича Насонова (Насонов, Александров 1940) о субстанциональных изменениях, происходящих в клетках в ответ на действие факторов внешней среды (теория паранекроза), было не чуждо Михаилу Ефимовичу (Лобашев 1946; 1947), что впоследствии принесло прекрасные научные плоды. Об этом можно судить по докторской диссертации Михаила Ефимовича, посвященной изучению физиологических, паранекротических механизмов мутационного процесса, и по сформулированной тогда же гипотезе системной регуляции генетических и цитогенетических процессов.

Под флагом борьбы за чистоту учения И. П. Павлова на сессии двух Академий — Медицинской и Академии наук СССР — в 1950 году был лишен поста директора Института академик Л. А. Орбели.

Однако, к счастью, Михаил Ефимович уцелел. Представленный им план исследований был принят новым директором Института академиком Константином Михайловичем Быковым, и 1 августа 1950 года Михаил Ефимович стал заведующим вновь созданной лаборатории, которая поначалу носила приличествующее тому времени название «лаборатории по переделке безусловных рефлексов». Предполагалось повышение продуктивности кур, уток, медоносных пчел и шелковичного червя. Первоначально лаборатория располагалась в здании ветеринарного пункта на территории вивария, по соседству с лающими собаками, мяукающими кошками и др. Это здание было снесено в 1983 году. В 50-е годы оно сразу же обросло новыми постройками — фанерными домиками, где поселились куры и утки. Весь этот комплекс получил название «деревня Лобашевка». Для пропитания шелковичных червей в парке Института была высажена по склону, параллельному «лиственничной» аллее, плантация шелковицы — тутового дерева. Весьма прожорливые шелковичные черви жили в теплицах на стеллажах внутри лаборатории. Пасека (несколько ульев) располагалась под окнами ветпункта.

В одном здании с лабораторией Лобашева размещались лаборатория физиологии сельскохозяйственных животных профессора Ивана Афанасьевича Барышникова и медицинский склад (зав. — Лидия Александровна Кокко).

Первыми сотрудниками лаборатории были старший научный сотрудник, кандидат биологических наук Анна Капитоновна Воскресенская, младший научный сотрудник Ираида Антоновна Никитина, ранее окончившая кафедру генетики и экспериментальной зоологии ЛГУ, и студент 4-го курса Володя Савватеев.

А. К. Воскресенская, любимая и любящая ученица Леона Абгаровича, вернулась под крыло своего учителя, как только представилась тому возможность (60-е годы). Володя Савватеев, генетик по призванию, с 1948 года по совету Михаила Ефимовича доучивался на кафедре общей и сравнительной физиологии, руководимой академиком Дмитрием Николаевичем Насоновым. Лаборантами были Агриппина Яковлевна Вильканец, превосходно владеющая гистологическими методиками, Мария Ивановна Мананкова, Александра Никандровна Волкова, техник Владимир Иванович Аверьянов и лабораторная служительница Ольга Ивановна Спиридонова. В составе лаборатории был и пчеловод — Константин Николаевич Болоховский, ранее состоявший в той же должности у И. П. Павлова (в память об увлечении Ивана Петровича пчелами на террасе здания, где он работал и отдыхал, стоит стеклянный наблюдательный улей). Вскоре по рекомендации Володи Савватеева к работе лаборатории присоединилась и Н. Г. Лопатина — студентка 5-го курса ЛГУ по кафедре общей и сравнительной физиологии. Естественно, лаборатория постепенно разрасталась, пополняясь новыми научными сотрудниками, среди которых были Валентина Васильевна Пономаренко, также окончившая кафедру Д. Н. Насонова, Галина Петровна Смирнова, Елена Георгиевна Чеснокова, Владимир Георгиевич Маршин и др., а также студентами из южных республик СССР (Азербайджан, Средняя Азия), Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова, Петрозаводского государственного университета и, конечно, ЛГУ.

Несмотря на сугубо авторитарный стиль руководства Михаила Ефимовича, в лаборатории всегда царил удивительно теплая атмосфера, располагающая к работе «не за страх, а за совесть».

К концу 50-х — началу 60-х руководство страны сменило по отношению к генетике гнев на милость, что позволило М. Е. Лобашеву легализовать исследования, ведущиеся в лаборатории, открыто признать их вклад в генетику поведения. В то же время М. Е. Лобашев покинул Институт физиологии и вернулся в Ленинградский университет, возглавив в 1957 году кафедру генетики и селекции. ВРИО заведующего лабораторией, а затем группы физиологии низших животных на небольшой промежуток времени стала с. н. с., к. б. н. Н. Г. Лопатина.

В 1965 году при директоре академике Владимире Николаевиче Черниговском группа вновь обрела статус лаборатории, но уже лаборатории

сравнительной генетики поведения. Под этим названием она функционирует по сию пору. Заведующей лабораторией стала Валентина Васильевна Пономаренко. В 2000 году в связи с кончиной Валентины Васильевны лабораторию возглавил д. б. н. Николай Григорьевич Камышев — выпускник кафедры генетики и селекции ЛГУ, выполнявший дипломную, а затем и кандидатскую, и докторскую работы в этой лаборатории.

Таким образом, за 70 лет своего существования лаборатория неоднократно меняла свое название в соответствии с основным направлением научных исследований: август 1950 г. — 1951 г. — «лаборатория по переделке безусловных рефлексов», 1951–1965 г. — «лаборатория физиологии низших животных», с 1965 г. по настоящее время — «лаборатория сравнительной генетики поведения».

В 50-е годы с целью подтверждения/опровержения высказанного И. П. Павловым положения об универсальности условного рефлекса (временной связи) (Павлов 1951) в ряде лабораторий института широким планом проводили исследования особенностей закономерности условно-рефлекторной деятельности (УРД) у животных, стоящих на разных уровнях филогенетического развития нервной системы. Лаборатория М. Е. Лобашева подключилась к этому направлению исследований. Объектами исследования, так же как в других лабораториях, были рыбы, птицы и, кроме того, насекомые. Избирая объекты исследования, Михаил Ефимович преследовал сразу несколько целей: изучение особенностей УРД у низших животных, практическую пользу, которую они могли бы принести, но главное, задел для будущей генетики поведения. В том, что такое время наступит, Михаил Ефимович не сомневался. В связи с этим УРД изучали у кур, но не просто у кур, а у разных их пород (леггорны, русские белые, австралорпы и др.), у уток разных пород (пекинские, украинские серые), у медоносных пчел разных географических рас (итальянские, краинские, грузинские, среднерусские и др.), у близких видов осетровых рыб (осетр курицкий, осетр сибирский, шип, стерлядь). Естественно, потребовалась большая изобретательность для адаптации методик, разработанных И. П. Павловым и его сотрудниками для собак с целью изучения свойств нервных процессов и особенностей УРД, для представителей других форм животного мира.

Первые оценки содеянного прозвучали в фольклоре — частушках, которые сотрудники весело распевали под гармонь В. И. Аверьянова.

Там были, например, такие слова: «И обычные куры не такие уж дуры», или «Вот зажегся красный свет, но осетр нам сразу — нет, не дурак я, не пойду — мотыля там не найду». А успехи на пчелах настраивали на лирический лад. Действительно оказалось, что маленькая пчелка совершенно спокойно, легко (с одного сочетания) может вырабатывать условный рефлекс на раздражители многих модальностей, и на одиночные, и на цепи раздражителей, и при пищевом, и при оборонительном подкреплении. Пчелы могут по условному сигналу высунуть хоботок или жало, встать в специфическую позу для вентилирования крыльями. Удавалось легко выработать условные рефлексы 2-го порядка, дифференцировочные, запаздывательные, следовые, эстраполяционные. Удивительно, но если у пчел в помещении лаборатории в плексигласовой коробочке выработать определенный стереотип посещения цветных раздражителей, а затем выпустить пчел в природные условия, где будут расставлены цветные щиты, то пчелы после краткого ориентировочного облета начнут посещать их в выработанной в лаборатории последовательности (перенос опыта). Это были первые опыты, за ними последовали многие другие, выполненные отечественными (Мазохин-Поршняков 1965) и зарубежными авторами (Howard et al. 2019), показавшие сложность высшей нервной деятельности у этих насекомых. А. К. Воскресенская (Воскресенская 1957) впервые показала роль грибовидных тел мозга в УРД пчелы. Чтобы расстаться с пчелиной темой, сообщим, что дальнейшие исследования сотрудников лаборатории (И. А. Никитиной, Е. Г. Чесноковой, Н. Г. Лопатиной) показали, насколько востребована способность пчел к образованию условных связей в их жизнедеятельности, пищедобывательной и другой — в ориентации в пространстве, в сигнализации и др. Полученные данные полностью меняли представление об инстинктивной деятельности насекомых как исключительно врожденных, почти автоматических актах поведения. Результаты этих исследований подытожены в кандидатских диссертациях сотрудников, в докторской диссертации и монографии (Лопатина 1975).

Научным итогом этого этапа исследований стал большой цикл теоретических статей и положений, высказанных М. Е. Лобашевым. Главнейшим из них несомненно является смелое на тот момент заявление о параллелизме в развитии основных свойств высшей нервной деятельности в филогенезе первично- и вторичноротых животных на генетической основе,

общей у исходных предков обоих этих рядов (Лобашев 1960).

Проведенные исследования позволили М. Е. Лобашеву значительно расширить границы понимания биологического и физиологического значения механизма условного рефлекса (Лобашев 1964). М. Е. Лобашев пророчески усматривал молекулярное единство процессов, лежащих в основе внутри- и межклеточных взаимодействий и при формировании рефлекторной связи. Помимо механизма приспособления к меняющимся условиям внешней среды (активного уравнивания), Михаил Ефимович видел роль условного рефлекса в качестве механизма интеграции и координации процессов тканевой и клеточной дифференциации внутри многоклеточного организма, с одной стороны, и в качестве механизма передачи индивидуального опыта между поколениями живых существ, с другой (сигнальная наследственность) (Лобашев 1961). При этом из сформулированного М. Е. Лобашевым представления о сигнальной наследственности был сделан такой нетривиальный вывод: каждый человек должен отдавать людям все свои способности для увеличения общего духовного достояния — только так каждый неповторимый человеческий индивидуум может оставить свой след в обществе. Особое значение М. Е. Лобашев придавал условному рефлексу как механизму, в основе которого лежит установление связи между двумя очагами возбуждения в нервной системе, позволяющего увеличивать размах онтогенетической адаптации организма и таким образом выводить его из-под контроля естественного отбора. Этот механизм делает мозг пластичным и в современных условиях широко используется психологами, психотерапевтами и невропатологами для восстановления работы мозга после любого рода повреждений (Дойдж 2010). М. Е. Лобашев впервые в нашем отечестве показал эту роль условного рефлекса. Двухфазный ритм освещения у кур в сочетании с пищевым подкреплением приводил и к изменению ритма откладки яиц, и к усилению сумеречного зрения. Сочетание сверхсильного звукового раздражителя с основным пищевым подкреплением приводило к существенному увеличению стрессоустойчивости у кур. В. В. Пономаренко показала, что этот способ повышения адаптивных возможностей организма универсален. Сочетая высокую температуру с пищей, ей удалось расширить границы температурной адаптации у гидры. Важно подчеркнуть, что при этом она наблюдала повышение возбудимости сомы гидры. Эта часть исследований подробно

освещена в кандидатской диссертации и монографии В. Б. Савватеева (совместно с М. Е. Лобашевым), талантливейшего ученика и сотрудника Михаила Ефимовича, преждевременно погибшего в автокатастрофе 28 октября 1959 года (Лобашев, Савватеев 1959).

Как уже упоминалось выше, в конце 50-х — начале 60-х отношение к генетике изменилось...

С этого момента лаборатория уже совершенно открыто стала развивать генетическую компоненту в физиологических исследованиях поведения, благо база для этого была создана всем предыдущим этапом работы лаборатории.

Тем не менее сотрудникам лаборатории — физиологам необходимо было пройти курсы по повышению квалификации по генетике, что и было сделано. Сюда входило посещение общих лекций по генетике и разнообразных практикумов на кафедре генетики и селекции ЛГУ.

Новым объектом исследования в лаборатории стала плодовая мушка-дрозофила — излюбленный генетический объект. Создание нужных условий ее содержания потребовало больших усилий. Здесь необходимо отдать должное младшему научному сотруднику Галине Петровне Смирновой, которая вместе с лаборантом Ниной Николаевной Фомичевой и другими сотрудниками наладила этот процесс на высочайшем уровне. Надо отметить, что эта высокая планка поддерживается в лаборатории до сих пор уже другим поколением сотрудников. Переоборудование лаборатории шло уже в другом помещении — в половине вновь построенного для изоляции животных здания. Оно размещалось по левую руку от так называемого 2-го Лабораторного корпуса Института. Этот корпус изначально строился для трех лабораторий, так или иначе связанных с сельскохозяйственными объектами исследования, — лаборатории физиологии сельскохозяйственных животных (зав. — д. б. н. Иван Афанасьевич Барышников), лаборатории физиологии низших животных (зав. — д. б. н. Михаил Ефимович Лобашев) и лаборатории экологической физиологии (зав. — д. б. н. Абрам Данилович Слоним). Сотрудники активно трудились над проектом, где были предусмотрены и климатокамеры, и многое другое. Но... В конце 50-х умирает академик К. М. Быков. Директором Института становится академик Владимир Николаевич Черниговский, и, соответственно, меняются приоритеты: на первый план выступают исследования космического масштаба, создаются новые лаборатории, которые и размещаются в новом лабораторном корпусе.

Несмотря на весьма скромные условия существования, работа в лаборатории после того, как ее покинул М. Е. Лобашев, продолжается с прежним энтузиазмом и оптимистическим настроением всех без исключения сотрудников.

В завершение этапа сравнительного изучения особенностей УРД у указанных выше представителей низших животных были проведены реципрокные и другие необходимые типы скрещиваний. Это дало возможность сделать вывод о матроклинном характере наследования целого ряда адаптивных, связанных с биологической специализацией, свойств, включая физиологические и поведенческие особенности у птиц, рыб, насекомых. Исследования свидетельствовали также о наличии генетических корреляций между параметрами процесса возбуждения: ряд нейрофизиологических признаков, характеризующих процесс возбуждения, наследуется совместно по материнской линии (Пономаренко 1976).

Проведенная Валентиной Васильевной Пономаренко большая работа по изучению оптимальных условий содержания осетровых рыб дала возможность впоследствии предложить для разведения на рыбзаводе в Киришах наиболее перспективного гибрида — белошипа. Активное участие в этой работе принимал и к. т. н. Юрий Исаевич Левкович. К сожалению, эта работа была прекращена вскоре после кончины В. В. Пономаренко (2000 год) и не получила промышленного выхода. Работы проводили совместно с Азербайджаном (Рафик Юнусович Касимов — бывший аспирант лаборатории).

Дальнейшая работа лаборатории проистекала в русле мировой тенденции, а именно изучения конкретных физиологических и биохимических механизмов действия гена на поведение («от гена к поведению»). При этом В. В. Пономаренко, одна из немногих физиологов-генетиков, придерживалась теоретического положения о необходимости функционирования генов не только в период эмбрионального развития организма, но и на протяжении всей его последующей жизни. Валентина Васильевна охотно делилась своими мыслями с физиологическим сообществом, выступая с докладами, лекциями на физиологических съездах, конгрессах, симпозиумах, собирая при этом огромные аудитории.

Специфический для лаборатории характер мышления — эволюционный — приводил к необходимости поиска таких физиологических признаков, которые бы определяли работу нервной системы на всех ее уровнях и на всем протяжении животного мира — генов, детер-

минирующих лимиты функциональной активности нервной системы и ее основного показателя — возбудимости (тонуса нервной системы по И. П. Павлову). Возбудимость обеспечивает оптимальную деятельность нервной системы и проявление специфических видов поведения, включая обучение.

Проведенные исследования подтвердили правильность избранного курса исследований. Исследования проводили на традиционных для лаборатории объектах, включая дрозофилу, с использованием как сравнительного, так и селекционного и мутационного методов. Они выявили высокий уровень корреляций между нейрональной и поведенческой активностью, а также активностью генетического аппарата и, в частности, такого сложного феномена, как кроссинговер (частоты генных рекомбинаций) (Пономаренко 1976). Селекционный эксперимент по предложению В. В. Пономаренко был осуществлен уже в другой лаборатории — генетики высшей нервной деятельности (ВНД), заведующей которой в феврале 1973 года стала д. б. н. Н. Г. Лопатина, сменив на этом посту погибшего в автокатастрофе профессора, д. б. н., лауреата премии И. П. Павлова Виктора Константиновича Федорова. Селекцию линий крыс по порогу возбудимости большеберцового нерва проводил (и до сих пор поддерживает линии) д. б. н. Александр Иванович Вайдо, реализовав в этих линиях крайние варианты популяционной нормы. Многолетний селекционный эксперимент (с 1973 года до наших дней), о результатах которого будет кратко сообщено ниже, впервые был подытожен в главе Руководства по физиологии (Лопатина, Пономаренко 1987), и в целом подтвердилось существование той же закономерности, выявленной с помощью сравнительно-генетического и мутационного методов исследования. Дивергенция линий крыс по порогу возбудимости периферического нерва привела к однонаправленной дивергенции по порогу возбудимости других, в том числе центральных, районов нервной системы, к повышению общей нейрональной активности (тонуса), а также, с одной стороны, к дивергенции поведенческой активности (способности к обучению и сохранению в памяти приобретаемого опыта, стратегии поведения в нормальных и стрессовых обстоятельствах, адаптивных ресурсов), с другой стороны — к изменениям в работе генетического аппарата (состояние хроматина и его эпигенетические модификации, активность ретротранспозонов и др.).

Это позволило В. В. Пономаренко сделать поистине революционное заключение о суще-

ствовании обратной связи, то есть о взаимном влиянии генов на работу нервной системы и обратно — нервной системы на реализацию содержащейся в генах информации. По В. В. Пономаренко, одной из существенных функций нервной системы является регуляция активности генетического аппарата по принципу обратной связи в соответствии с текущими нуждами организма, требованиями среды и его индивидуальным опытом. Это положение было мгновенно усвоено физиологами и сейчас встречается в физиологических работах без ссылки на автора. Хорошо запомнился тот день, когда Валентина Васильевна после бессонной ночи поделилась своими взволновавшими всех мыслями. Было найдено недостающее звено — нейроэндокринное — в гипотезе Лобашева о системной регуляции генетических и цитогенетических процессов. Теперь она приобрела стройный вид.

Вторым направлением исследований лаборатории было изучение роли конкретных генов с известным биохимическим проявлением в детерминации деятельности нервной системы и поведении. Выбор был остановлен на генах, контролирующих кинурениновый путь обмена триптофана в организме. Изучение нейроактивной роли кинуренинов в тот период времени (60-е годы) еще только зарождалось. В нашей стране пионером в этой области исследований был профессор д. б. н. Изяслав Петрович Лапин (Лапин 2004). Объектом исследований его и других зарубежных авторов служили позвоночные животные — грызуны. В. В. Пономаренко предложила использовать в качестве инструмента исследования мутационный метод — мутаций гомологичных генов дрозофилы и пчелы, контролирующих у насекомых синтез зрительных пигментов оммохромов. Оммохромы — конечное звено обмена триптофана по кинурениновому пути. Использование природных мутаций генов нейроактивных соединений для изучения их физиологического значения — это тоже новаторский прием. Даже М. Е. Лобашев не сразу оценил это предложение В. В. Пономаренко. Очень многими отечественными физиологами эти работы были встречены в штыки, поскольку термин «мутация» ассоциировался с чем-то очень вредным.

Мутации генов, блокируя активность соответствующих ферментов, приводят либо к избытку, либо к недостатку того или иного кинуренина и так или иначе отражаются на цвете глаз насекомого. Возможно, в связи с этим соответствующая цепочка мутаций ранее всех была выявлена и описана биологами. Нам оста-

валось только брать насекомое, несущее в своем генотипе ту или иную мутацию, и изучать действие того или иного кинуренина на поведение и нейрологические признаки. Однако если получить и разводить мутантных особей дрозофилы не составило большого труда, то для получения мутантных особей пчелы потребовалась большая помощь наших зарубежных коллег (Н. Laidlaw, USA; F. Ruttner, Germany; J. Woynke, Polska), за что мы им глубоко благодарны. Доктор Гарри Лейдлоу, доктор Фридрих Руттнер, доктор Ежи Войке передавали нам мутантных пчелиных маток, бесценный материал, тем или иным способом — легальным, через таможню, или нелегальным, из рук в руки, на съездах пчеловодов — в течение многих лет. Разводить их у себя нам оказалось не под силу. Исследования на дрозофиле обобщены в кандидатской, а затем и в докторской диссертациях Н. Г. Камышева. Исследования на пчеле — в главе монографии «Неврозы» (Лопатина и др. 1989), обобщающих статьях Лопатиной, Пономаренко (Лопатина и др. 2004; 2007). Важно подчеркнуть, что исследования, проведенные на насекомых, позволили выявить такие стороны действия кинуренинов, которые почти невозможно изучить у позвоночных животных из-за большей продолжительности жизни. Так, было показано влияние кинуренинов как на скорость созревания функциональных возможностей нервной системы, так и на процесс старения, двойственный характер воздействия на эти признаки 3-гидроксикинуренина. Возбуждающее действие кинуренина также впервые было показано на пчеле, а затем подтверждено в исследованиях И. П. Лапина и других авторов на позвоночных животных. В настоящее время с. н. с., к. б. н. Александр Владимирович Журавлев в лаборатории нейрогенетики, отпочковавшейся от лаборатории сравнительной генетики поведения и лаборатории генетики ВНД в конце прошлого века (зав. лаб. — д. б. н. Елена Владимировна Савватеева-Попова), проводит работу по выявлению рецепции кинуренинов, почти совсем не изученной.

В феврале 1973 года Н. Г. Лопатина прошла по конкурсу на заведование лабораторией генетики ВНД. Вплоть до 2000 года работа лаборатории продолжала развиваться под руководством В. В. Пономаренко в трех направлениях. Это (1) исследования, направленные на доказательство нейрогормональной регуляции генетических и цитогенетических процессов, (2) матроклинное наследование поведенческих признаков (в основном исследования на межвидовых гибридах осетровых рыб) и (3) изучение

поведенческих эффектов мутаций с известным биохимическим проявлением. Последнее направление продолжало развиваться наиболее интенсивно. Исследования влияния мутаций кинуренинового пути обмена триптофана на поведение дрозофилы проводили Г. П. Смирнова и Н. Г. Камышев (Камышев и др. 1988). Влияние этих же мутаций на нейрофизиологические признаки у пчелы исследовали Е. Г. Чеснокова и В. Б. Смирнов. Несмотря на то, что Н. Г. Лопатина стала заведовать лабораторией генетики ВНА, всеми исследованиями на пчеле продолжала руководить именно она. Вскоре идея изучать мутации с известным биохимическим проявлением обогатилась новой линией исследований. Е. В. Савватеева (в то время — сотрудник лаборатории генетики ВНА, руководимой Н. Г. Лопатиной) и Н. Г. Камышев провели скрининг мутаций дрозофилы, затрагивающих метаболизм цАМФ. Активное участие в дальнейшем изучении этих мутантов приняли сотрудники лаборатории А. В. Медведева и А. И. Переслени. Наиболее известным оказался мутант по гену *CG1848* для LIM-киназы 1 локуса *agnostic*, регулирующей ремоделирование актина, синаптогенез и формирование структур мозга. В силу того, что многие когнитивные расстройства имеют общее звено — нарушение функционирования актинового цитоскелета, изучением этого мутанта в качестве модели геномных и нейродегенеративных заболеваний до сих пор успешно занимаются в лаборатории нейрогенетики (зав. — д. б. н. Е. В. Савватеева-Попова) (Савватеева-Попова и др. 2002).

При исследовании мутантов кинуренинового пути обмена триптофана Г. П. Смирновой и Н. Г. Камышевым было обнаружено, что влияние мутаций на поведение самок дрозофилы очень сильно зависит от того, как содержали мух до опыта — в группе или поодиночке (социальное поведение). Поэтому были проведены опыты на особях дикого типа, в которых также принимали участие Е. А. Камышева, И. В. Парафенюк и О. Е. Никифоров. Так было выяснено, что у самок в группе происходит выработка инструментального условного рефлекса (оперантное обучение), при котором активность мухи наказывается ударами от других особей, а покой позволяет избежать наказания (Камышев и др. 1994). Более того, было обнаружено, что в гетерогенной среде, где скопления мух образуются только в определенных местах, к этому добавляется выработка классического условного рефлекса: попав в такое место, муха снижает свою активность даже после изъятия из группы (контекстное обучение) (Камышев и др. 2000).

Оперантное взаимообучение особей в группе было предложено в качестве теста для выделения мутантов с нарушениями способности к выработке инструментального условного рефлекса (Н. Г. Камышев, Е. А. Камышева, Г. О. Иванова).

В последние годы изучение социального поведения дрозофилы было продолжено. Было установлено, что временное содержание самцов дрозофилы в группе приводит к существенным модификациям их последующего поведения (причем отличных от тех, что наблюдаются у самок): снижению локомоторной активности, если тестировать самцов поодиночке, и подавлению ухаживания в тесте с самкой (Гончарова и др. 2016). Эти две модификации поведения самцов основаны на разных физиологических механизмах, детали которых сейчас изучают.

Примерно в то же время, когда В. В. Пономаренко предложила изучать мутации с известным биохимическим проявлением, Сеймур Бензер провозгласил программу «от гена к поведению», которая предполагала выделение (скрининг) мутантов дрозофилы с измененным поведением (подход прямой генетики), идентификацию мутантных генов и дальнейшее изучение путей влияния конкретного гена на поведение. Общим для этих двух подходов было то, что в обоих случаях изучали действие отдельных конкретных генов.

Бензер и его последователи, используя химический мутагенез, преуспели в выделении мутантов с нарушениями самых разных форм поведения. В отличие от Бензера, сотрудники лаборатории сравнительной генетики поведения в своих исследованиях использовали инсерционный мутагенез, когда мутация возникает из-за случайного внедрения в геном транспозона (мобильного генетического элемента), в нашем случае — Р-элемента с известной последовательностью ДНК. Это позволило достаточно быстро секвенировать прилегающие к нему фрагменты геномной ДНК и идентифицировать ген-мишень.

Для выделения новых мутантов по обучению и памяти использовали естественную форму обучения у дрозофилы — условнорефлекторное подавление ухаживания. После ухаживания за нерцептивной оплодотворенной самкой самец снижает интенсивность ухаживания за всеми последующими самками: и девственными, и оплодотворенными. Ю. В. Брагина, К. Г. Илиади, Н. Г. Камышев впервые ввели в широкое употребление тест с оплодотворенной самкой (Kamyshev et al. 1999) и выделили четырех мутантов с нарушениями обучения или памяти

(Камышев и др. 1999; Брагина, Камышев 2001). На основе полученных данных был установлен вклад в процессы обучения и памяти генов *netu* (Kamyshev et al. 2002) и *Ent2* (Молотова (Беседина) и др. 2009).

Подход прямой генетики нашел продолжение и в следующем исследовании (Ю. В. Брагина, С. А. Федотов, Н. Г. Беседина, А. В. Даниленкова, Е. А. Камышева, Н. Г. Камышев). На сей раз с целью выявления генов, участвующих в регуляции работы центральных генераторов моторного паттерна, был проведен скрининг мутантов с нарушениями параметров локомоторного поведения и песни ухаживания самцов дрозофилы. По различным критериям было выделено и идентифицировано более 40 генов. Подробному изучению пока подвергнуты два из них: ген *fipi* (Fedotov et al. 2018) и ген *Dgp-1* (Fedotov et al. 2019).

В настоящее время в исследованиях на дрозофиле в лаборатории, кроме традиционных методов регистрации поведения, применяют современные генетические методы с использованием бинарной генетической системы GAL/UAS, позволяющие исследовать последствия нокдауна гена в конкретных тканях и областях мозга, активировать или, наоборот, подавлять активность определенных групп нейронов. Используемые инструментальные методы включают секвенирование ДНК, нозерн-блоттинг, ОТ-ПЦР в реальном времени, конфокальную микроскопию с иммуноокрашиванием тканей. Указанный арсенал современных методов исследования направлен на изучение механизмов, определяющих влияние гена на поведение, когнитивную и моторную деятельность.

В 2000 году к лаборатории присоединился д. б. н. Д. А. Жуков, в сфере интересов которого также находится социальное поведение. Однако его экспериментальные работы выполнены не на дрозофиле, а на крысах. Одна из его наиболее интересных находок состоит в том, что социальный стресс по-разному переживается особями с наследственно обусловленными активной и пассивной стратегиями приспособления. При этом крысы с пассивной стратегией часто имеют преимущество перед доминирующими особями.

В настоящее время в Институте работают три генетических лаборатории (генетики высшей нервной деятельности, нейрогенетики, сравнительной генетики поведения), а используют генетические методы для изучения физиологических проблем очень многие лаборатории института (регуляции функций нейронов мозга, нейроэндокринологии, физиологии питания,

кортико-висцеральной физиологии и др.). Сейчас уже никого не шокирует использование сугубо генетической терминологии в докладах на физиологических заседаниях. Лаборатории продолжают работать, основываясь на теоретическом фундаменте, заложенном учением И. П. Павлова и М. Е. Лобашева — В. В. Пономаренко (универсальная роль условного рефлекса, тонуса нервной системы в адаптации организма, гомологии генов, теории системной (нейро-эндокринной) регуляции генетических и цитогенетических процессов). Все три лаборатории, каждая по-своему, вносят свой вклад в изучение сложнейшей физиолого-генетической проблемы памяти, стараясь совместить теоретические фундаментальные решения с запросами практики.

В традиционном направлении — от гена к поведению — продолжает работать лаборатория сравнительной генетики поведения, руководимая д. б. н. Н. Г. Камышевым. В лаборатории генетики ВНД (зав. — д. б. н. Н. А. Дюжикова) продолжают исследования на линиях крыс, селективированных по возбудимости нервной системы (Вайдо и др. 2009; Вайдо и др. 2018; Дюжикова и др. 2015; Дюжикова, Даев 2018). Исследования позволили заключить, что крайние варианты нормы представляют собой факторы риска в развитии и характере долгосрочного течения нейропатологии (посттравматическое стрессовое расстройство, компульсивное расстройство, невровоспаление), при этом специфически связанные с уровнем возбудимости нервной системы. Стоит подчеркнуть, что эта специфика проявляется на поведенческом, анатомическом, эндокринном и молекулярном уровнях. Углубленный анализ молекулярно-генетических процессов составляет предмет дальнейших исследований, которые внесут вклад в развитие персонифицированной медицины. Изучение особенностей физиологических и молекулярно-генетических механизмов формирования памяти проводятся также на беспозвоночных животных (медоносная пчела). Лаборатория нейрогенетики (зав. — д. б. н. Е. В. Савватеева-Попова) осуществила настоящий прорыв, поднявшись в своих исследованиях на ступеньку выше, вступив в область геномики — изучения роли динамичной пространственной организации генома нейрона. Работу генома нейрона рассматривают как систему, перестройки которой ведут к изменению пространственной организации хромосом ядра, изменению транскрипционной активности (экспрессии) одного или многих генов и в результате этого — к созданию предпосылок

для долговременного хранения следа памяти при обучении, постстрессорных и посттравматических синдромах и возникновения «геномных болезней» — спорадических синдромов с множественными, в том числе когнитивными нарушениями.

Благодарности

Авторы глубоко благодарны д. б. н. Н. А. Дюжиковой и к. б. н. А. В. Медведевой за ценные замечания при обсуждении рукописи и подготовке статьи к печати.

Литература

- Брагина, Ю. В., Камышев, Н. Г. (2001) Сравнительное изучение четырех Р-инсерционных мутантов дрозофилы с дефектами памяти. *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*, т. 87, № 6, с. 801–809. PMID: 11534206.
- Вайдо, А. И., Дюжилова, Н. А., Ширяева, Н. В. и др. (2009) Системный контроль молекулярно-клеточных и эпигенетических механизмов долгосрочных последствий стресса. *Генетика*, т. 45, № 3, с. 342–348.
- Вайдо, А. И., Ширяева, Н. В., Павлова, М. Б. и др. (2018) Селектированные линии крыс с высоким и низким порогом возбудимости: модель для изучения дезадаптивных состояний, зависимых от уровня возбудимости нервной системы. *Лабораторные животные для научных исследований*, № 3, с. 12–22. DOI: 10.29296/2618723X-2018-03-02
- Воскресенская, А. К. (1957) О роли грибовидных тел надглоточного ганглия в условных рефлексах медоносной пчелы. *Доклады Академии наук СССР*, т. 112, с. 964–967.
- Гончарова, А. А., Брагина, Ю. В., Федотов, С. А., Камышев, Н. Г. (2016) Влияние группового содержания на половое поведение самцов *Drosophila melanogaster*. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*, т. 52, № 6, с. 405–412.
- Дойдж, Н. (2010) *Пластичность мозга: потрясающие факты о том, как мысли способны менять структуру и функции нашего мозга*. М.: ЭКСМО, 544 с.
- Дюжилова, Н. А., Даев, Е. В. (2018) Геном и стресс-реакция у животных и человека. *Экологическая генетика*, т. 16, № 1, с. 4–26. DOI: 10.17816/ecogen1614-26
- Дюжилова, Н. А., Скоморохова, Е. Б., Вайдо, А. И. (2015) Эпигенетические механизмы формирования постстрессорных состояний. *Успехи физиологических наук*, т. 46, № 1, с. 47–75.
- Камышев, Н. Г., Илиади, К. Г., Брагина, Ю. В. и др. (1999) Выявление мутантов дрозофилы, проявляющих дефекты памяти после выработки условнорефлекторного подавления ухаживания. *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*, т. 85, № 1, с. 84–92.
- Камышев, Н. Г., Камышева, Е. А., Смирнова, Г. П. и др. (1994) Взаимообучение особей дрозофилы в групповой ситуации методом проб и ошибок. *Журнал общей биологии*, т. 55, № 6, с. 737–747.
- Камышев, Н. Г., Смирнова, Г. П., Камышева, Е. А. и др. (2000) Пластичность социального поведения у дрозофилы. *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*, т. 86, № 11, с. 1426–1434. PMID: 11195209.
- Камышев, Н. Г., Смирнова, Г. П., Пономаренко, В. В. (1988) Влияние мутаций, блокирующих последовательные этапы метаболического пути триптофан-ксантомматин, на двигательную активность *Drosophila melanogaster*. *Журнал общей биологии*, т. 49, № 4, с. 501–511.
- Лапин, И. П. (2004) *Стресс, тревога, депрессия, алкоголизм, эпилепсия (нейрокинурениновые механизмы и новые подходы к лечению)*. СПб.: Изд-во ДЕАН, 224 с.
- Лобашев, М. Е. (1946) *О природе действия внешних условий на динамику мутационного процесса. Тезисы диссертации на соискание ученой степени доктора биологических наук*. Л.: ЛГУ, 3 с.
- Лобашев, М. Е. (1947) Физиологическая (паранекротическая) гипотеза мутационного процесса. *Вестник Ленинградского университета*, № 8, с. 10–29.
- Лобашев, М. Е. (1960) О параллельных-аналогичных и гомологичных рядах развития свойств высшей нервной деятельности в филогенезе животных. В кн.: *Материалы 2-го научного совещания, посвященного памяти Л. А. Орбели*. М.; Л.: Изд-во АН СССР, с. 16–23.
- Лобашев, М. Е. (1961) Сигнальная наследственность. В кн.: *Исследования по генетике. Вып. 1*. Л.: Изд-во ЛГУ, с. 3–11.
- Лобашев, М. Е. (1964) О проблеме эволюции временной связи. В кн.: *Эволюция временных связей: материалы симпозиума*. Сухуми: Алашари, с. 7–9.
- Лобашев, М. Е., Савватеев, В. Б. (1959) *Физиология суточного ритма животных*. Л.: Изд-во АН СССР, 258 с.
- Лопатина, Н. Г. (1975) *Сигнальная деятельность в семье медоносной пчелы*. Л.: Наука, 271 с.
- Лопатина, Н. Г., Зачепило, Т. Г., Чеснокова, Е. Г., Савватеева-Попова, Е. В. (2007) Мутации структурных генов ферментов метаболизма триптофана по кинурениновому пути в модуляции звеньев сигнального каскада — рецепторы глутамата-актин цитоскелета. *Генетика*, т. 43, № 10, с. 1396–1401.
- Лопатина, Н. Г., Пономаренко, В. В. (1987) Исследование генетических основ высшей нервной деятельности. В кн.: А. С. Батуев (ред.). *Физиология поведения. Нейробиологические закономерности*. Л.: Наука, с. 9–59.

- Лопатина, Н. Г., Пономаренко, В. В., Чеснокова, Е. Г. (1989) Нейроактивность кинуренина и его дериватов как наследственно-обусловленных факторов риска невротической патологии. В кн.: В. В. Захаржевский, Н. Ф. Суворов (ред.). *Неврозы. Экспериментальные и клинические исследования*. Л.: Наука, с. 7–21.
- Лопатина, Н. Г., Чеснокова, Е. Г., Смирнов, В. Б. и др. (2004) Кинурениновый путь обмена триптофана и его значение в нейрофизиологии насекомых. *Энтомологическое обозрение*, т. 83, № 1, с. 3–22.
- Мазохин-Поршняков, Г. А. (1965) *Зрение насекомых*. М.: Наука, 264 с.
- Молотова (Беседина), Н. Г., Илиади, Н. Н., Брагина, Ю. В. и др. (2009) Новые мутации, нарушающие память у дрозофилы: поведенческая характеристика Р-инсерционного мутанта по локусу *Ent2*. *Генетика*, т. 45, № 1, с. 50–58.
- Насонов, Д. Н., Александров, В. Я. (1940) *Реакция живого вещества на внешние воздействия: Денатурацион. Теория повреждения и раздражения*. М.: Изд-во АН СССР, 252 с.
- Павлов, И. П. (1951) *Полное собрание сочинений: в 6 т. Т. 3: в 2 кн. 2-е изд.* Л.: Изд-во АН СССР, 439 с.
- Пономаренко, В. В. (1976) Генетика поведения. В кн.: М. Е. Лобашев, С. Г. Инге-Вечтомов (ред.). *Физиологическая генетика*. Л.: Медицина, с. 350–381.
- Савватеева-Попова, Е. В., Переслени, А. И., Шарагина, Л. М. и др. (2002) Комплексное изучение мутантов дрозофилы по локусу *agnostic*: модель для сопряжения нарушений архитектуры генома и когнитивных функций. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*, т. 38, № 6, с. 557–577.
- Fedotov, S. A., Besedina, N. G., Bragina, J. V. et al. (2019) Over-expression of isoform B of *Dgp-1* gene enhances locomotor activity in senescent *Drosophila* males and under heat stress. *Journal of Comparative Physiology A*, vol. 205, no. 6, pp. 897–910. DOI: 10.1007/s00359-019-01378-6
- Fedotov, S. A., Bragina, J. V., Besedina, N. G. et al. (2018) Gene *CG15630 (fipi)* is involved in regulation of the interpulse interval in *Drosophila* courtship song. *Journal of Neurogenetics*, vol. 32, no. 1, pp. 15–26. DOI: 10.1080/01677063.2017.1405000
- Howard, S. R., Avarguès-Weber, A., Garcia, J. E. et al. (2019) Achieving arithmetic learning in honeybees and examining how individuals learn. *Communicative & Integrative Biology*, vol. 12, no. 1, pp. 166–170. DOI: 10.1080/19420889.2019.1678452
- Kamyshev, N. G., Iliadi, K. G., Bragina, J. V. (1999) *Drosophila* conditioned courtship: Two ways of testing memory. *Learning & Memory*, vol. 6, no. 1, pp. 1–20. PMID: 10355520.
- Kamyshev, N. G., Iliadi, K. G., Bragina, J. V. et al. (2002) Novel memory mutants in *Drosophila*: Behavioral characteristics of the mutant *nemy^{p153}*. *BMC Neuroscience*, vol. 3, article 9. DOI: 10.1186/1471-2202-3-9

References

- Bragina, Yu. V., Kamyshev, N. G. (2001) Sravnitel'noe izuchenie chetyrekh R-insertsionnykh mutantov drozofily s defektami pamyati [Comparative study of four P-insertional memory-deficient *Drosophila* mutants]. *Rossiyskij fiziologicheskij zhurnal imeni I. M. Sechenova — Russian Journal of Physiology*, vol. 87, no. 6, pp. 801–809. PMID: 11534206. (In Russian)
- Doidge, N. (2010) *The brain that changes itself: Stories of personal triumph from the frontiers of brain science*. Moscow: EKSMO Publ., 544 p. (In Russian)
- Dyuzhikova, N. A., Daev, E. V. (2018) Genom i stress-reaktsiya u zhivotnykh i cheloveka [Genome and stress-reaction in animals and humans]. *Ekologicheskaya genetika — Ecological Genetics*, vol. 16, no. 1, pp. 4–26. DOI: 10.17816/ecogen1614-26 (In Russian)
- Dyuzhikova, N. A., Skomorokhova, E. B., Vaido, A. I. (2015) Epigeneticheskiye mekhanizmy poststressornykh sostoyanij [Epigenetic mechanisms in post-stress states]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*, vol. 46, no. 1, pp. 47–75. (In Russian)
- Fedotov, S. A., Besedina, N. G., Bragina, J. V. et al. (2019) Over-expression of isoform B of *Dgp-1* gene enhances locomotor activity in senescent *Drosophila* males and under heat stress. *Journal of Comparative Physiology A*, vol. 205, no. 6, pp. 897–910. DOI: 10.1007/s00359-019-01378-6 (In English)
- Fedotov, S. A., Bragina, J. V., Besedina, N. G. et al. (2018) Gene *CG15630 (fipi)* is involved in regulation of the interpulse interval in *Drosophila* courtship song. *Journal of Neurogenetics*, vol. 32, no. 1, pp. 15–26. DOI: 10.1080/01677063.2017.1405000 (In English)
- Goncharova, A. A., Bragina, Yu. V., Fedotov, S. A., Kamyshev, N. G. (2016) Vliyaniye gruppovogo sodержaniya na polovoe povedenie samtsov *Drosophila melanogaster* [Influence of group rearing on sexual behavior of *Drosophila melanogaster* males]. *Zhurnal evolyutsionnoy biokhimii i fiziologii — Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*, vol. 52, no. 6, pp. 405–412. (In Russian)
- Howard, S. R., Avarguès-Weber, A., Garcia, J. E. et al. (2019) Achieving arithmetic learning in honeybees and examining how individuals learn. *Communicative & Integrative Biology*, vol. 12, no. 1, pp. 166–170. DOI: 10.1080/19420889.2019.1678452 (In English)
- Kamyshev, N. G., Iliadi, K. G., Bragina, J. V. (1999) *Drosophila* conditioned courtship: Two ways of testing memory. *Learning & Memory*, vol. 6, no. 1, pp. 1–20. PMID: 10355520. (In English)

- Kamyshev, N. G., Iliadi, K. G., Bragina, J. V. et al. (2002) Novel memory mutants in *Drosophila*: Behavioral characteristics of the mutant *nemy*^{P153}. *BMC Neuroscience*, vol. 3, article 9. DOI: 10.1186/1471-2202-3-9 (In English)
- Kamyshev, N. G., Iliadi, K. G., Bragina, Yu. V. et al. (1999) Vyyavlenie mutantov drozofily, proyavlyayushchikh defekty pamyati posle vyrabotki uslovnoreflektornogo podavleniya ukhazhivaniya [Isolating *Drosophila* mutants deficient in memory in the conditioned courtship suppression paradigm]. *Rossiyskij fiziologicheskij zhurnal imeni I. M. Sechenova — Russian Journal of Physiology*, vol. 85, no. 1, pp. 84–92. (In Russian)
- Kamyshev, N. G., Kamysheva, E. A., Smirnova, G. P. et al. (1994) Vzaimoobuchenie osobej drozofily v gruppovoj situatsii metodom prob i oshibok [The reciprocal training of *Drosophila* individuals in a group situation by the trial-and-error method]. *Zhurnal obshej biologii — Journal of General Biology*, vol. 55, no. 6, pp. 737–747. (In Russian)
- Kamyshev, N. G., Smirnova, G. P., Kamysheva, E. A. et al. (2000) Plastichnost' sotsial'nogo povedeniya u *Drosophila* [Plasticity of the social behavior in *Drosophila*]. *Rossiyskij fiziologicheskij zhurnal imeni I. M. Sechenova — Russian Journal of Physiology*, vol. 86, no. 11, pp. 1426–1434. PMID: 11195209. (In Russian)
- Kamyshev, N. G., Smirnova, G. P., Ponomarenko, V. V. (1988) Vliyanie mutatsij, blokiruyushchikh posledovatel'nye etapy metabolicheskogo puti triptofan-ksantommatin, na dvigatel'nuyu aktivnost' *Drosophila melanogaster* [Influence of mutations blocking successive stages of tryptophan-xanthommatin metabolic pathway on locomotor activity of *Drosophila melanogaster*]. *Zhurnal obshej biologii — Journal of General Biology*, vol. 49, no. 4, pp. 501–511. (In Russian)
- Lapin, I. P. (2004) *Stress, trevoga, depressiya, alkogolizm, epilepsiya (nejrokinureninovyje mekhanizmy i novye podkhody k lecheniyu)* [Stress, anxiety, depression, alcoholism, epilepsy (neurokinurenine mechanisms and new approaches to treatment)]. Saint Petersburg: DEAN Publ., 224 p. (In Russian)
- Lobashev, M. E. (1946) *O pripode deystviya vneshnikh uslovij na dinamiku mutatsionnogo protsessa* [On the nature of the action of external conditions on the dynamics of a mutation process]. Thesis for PhD dissertation (Biology). Leningrad, Leningrad State University, 3 p. (In Russian)
- Lobashev, M. E. (1947) Fiziologicheskaya (paranekroticheskaya) gipoteza mutatsionnogo protsessa [The physiological (paranecrotic) hypothesis of the mutational process]. *Vestnik Leningradskogo universiteta*, no. 8, pp. 10–29. (In Russian)
- Lobashev, M. E. (1960) O parallel'nykh-analogichnykh i gomologichnykh ryadakh razvitiya osnovnykh svojstv vysshej nervnoj deyatel'nosti v filogeneze zhivotnykh [On parallel-analogous and homologous series of development of the properties of higher nervous activity in animal phylogenesis]. In: *Materialy 2-go nauchnogo soveshchaniya, posvyashchennogo pamyati L. A. Orbeli* [Proceedings of the 2nd scientific meeting dedicated to the memory of L. A. Orbeli]. Moscow; Leningrad: USSR Academy of Sciences Publ., pp. 16–23. (In Russian)
- Lobashev, M. E. (1961) Signal'naya nasledstvennost' [Signal heredity]. In: *Issledovaniya po genetike* [Genetics studies]. Iss. 1. Leningrad: Leningrad State University Publ., pp. 3–11. (In Russian)
- Lobashev, M. E. (1964) O probleme evolyutsii vremennoj svyazi [On the problem of the evolution of a temporary connection]. In: *Evolyutsiya vremennykh svyazej: Materialy simpoziuma* [The evolution of temporary relations: Proceedings of a symposium]. Sukhumi: Alashari Publ., pp. 7–9. (In Russian)
- Lobashev, M. E., Savvateev, V. B. (1959) *Fiziologiya sutochnogo ritma zhivotnih* [Physiology of the circadian rhythm of animals]. Leningrad: USSR Academy of Sciences Publ., 258 p. (In Russian)
- Lopatina, N. G. (1975) *Signal'naya deyatel'nost' v sem'ye medonosnoj pchely* [Signal activity in the honey bee colony]. Leningrad: Nauka Publ., 271 p. (In Russian)
- Lopatina, N. G., Chesnokova, E. V., Smirnov, V. B. et al. (2004) Kinureninovyj put' obmena triptofana i ego znachenie v nejrofiziologii nasekomykh [Kynurenine pathway of tryptophan metabolism and its significance in neurophysiology of insects]. *Entomologicheskoe obozrenie — Entomological Review*, vol. 83, no. 1, pp. 3–22. (In Russian)
- Lopatina, N. G., Ponomarenko, V. V. (1987) Issledovanie geneticheskikh osnov vysshej nervnoj deyatel'nosti [Study of the genetic basis of higher nervous activity]. In: A. S. Batuev (ed.). *Fiziologiya povedeniya. Nevrobiologicheskie zakonomernosti* [Physiology of behavior. Neurobiological regularities]. Leningrad: Nauka Publ., pp. 9–59. (In Russian)
- Lopatina, N. G., Ponomarenko, V. V., Chesnokova, E. G. (1989) Nejroaktivnost' kinurenina i ego derivatov kak nasledstvenno-obuslovlennykh faktorov riska nevroticheskoy patologii [Neuroactivity of kinurenine and its derivatives as hereditary-related risk factors for neurotic pathology]. In: V. V. Zakharzhevskij, N. F. Suvorov (eds.). *Nevrozy. Eksperimental'nye i klinicheskie issledovaniya* [Neuroses. Experimental and clinical studies]. Leningrad: Nauka Publ., pp. 7–21. (In Russian)
- Lopatina, N. G., Zachepilo, T. G., Chesnokova, E. G., Savvateeva-Popova, E. V. (2007) Mutatsii strukturnykh genov fermentov metabolizma triptofana po kinureninovomu puti v modulyatsii zven'ev signal'nogo kaskada — retseptory glutamata-aktin tsitoskeleta [Mutations in structural genes of tryptophan metabolic enzymes of the kynurenine pathway modulate some units of the l-glutamate receptor-actin cytoskeleton signaling cascade]. *Genetika — Russian Journal of Genetics*, vol. 43, no. 10, pp. 1396–1401. (In Russian)
- Masokhin-Porshnyakov, G. A. (1965) *Zrenie nasekomykh* [Vision of insects]. Moscow: Nauka Publ., 264 p. (In Russian)

- Molotova (Besedina), N. G., Iliadi, N. N., Bragina, J. V. et al. (2009) Novye mutatsii, narushayushchie pamyat' u drozofily: povedencheskaya kharakteristika P-insertsionnogo mutanta po lokusu *Ent2* [Novel memory mutants in drosophila: Behavioral characteristics of the p-insertional mutant *Ent2*]. *Genetika — Russian Journal of Genetics*, vol. 45, no. 1, pp. 50–58. (In Russian)
- Nasonov, D. N., Alexandrov, V. Ya. (1940) *Reaktsiya zhivogo veshchestva na vneshnie vozdeystviya: Denaturatsion. Teoriya povrezhdeniya i razdrasheniya* [Reaction of living matter to external influences: Denaturation. Theory of damage and irritation]. Moscow: USSR Academy of Sciences Publ., 252 p. (In Russian)
- Pavlov, I. P. (1951) *Polnoe sobranie sochineniy* [Full composition of writings]: In 6 vols. Vol. 3: In 2 books. 2nd ed. Leningrad: USSR Academy of Sciences Publ., 439 p. (In Russian)
- Ponomarenko, V. V. (1976) Genetika povedeniya [Genetics of behavior]. In: M. E. Lobashev, S. G. Inge-Vechtomov (eds.). *Fiziologicheskaya genetika* [Physiological genetics]. Leningrad: Meditsina Publ., pp. 350–381. (In Russian)
- Savvateeva-Popova, E. V., Peresleni, A. I., Scharagina, L. M. et al. (2002) Kompleksnoe izuchenie mutantov drozofily po lokusu *agnostic*: model' dlya sopryazheniya narushenij arkhitektury genoma i kognitivnykh funktsij [Complex study of Drosophila mutants in the *agnostic* locus: Model for connecting chromosomal architecture and cognitive functions]. *Journal evolyutsionnoj biokhimii i fiziologii — Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*, vol. 38, no. 6, pp. 557–577. (In Russian)
- Vaido, A. I., Dyuzhikova, N. A., Shiryayeva, N. V. et al. (2009) Sistemnyj kontrol' molekulyarno-kletochnykh i epigeneticheskikh mekhanizmov dolgosrochnykh posledstvij stressa [Systemic control of the molecular, cell, and epigenetic mechanisms of long-lasting consequences of stress]. *Genetika — Russian Journal of Genetics*, vol. 45, no. 3, pp. 342–348. (In Russian)
- Vaido, A. I., Shiryayeva, N. V., Pavlova, M. B. et al. (2018) Selektirovannye linii krysa s vysokim i nizkim porogom vozbudimosti: model' dlya izucheniya dezadaptivnykh sostoyanij, zavisimykh ot urovnya vozbudimosti nervnoj sistemy [Selected rat strains HT, LT as a model for the study of dysadaptation states dependent on the level of excitability of the nervous system]. *Laboratornye zhivotnye dlya nauchnykh issledovanij — Laboratory Animals for Science*, no. 3, pp. 12–22. DOI: 10.29296/2618723X-2018-03-02 (In Russian)
- Voskresenskaya, A. K. (1957) O roli gribovidnykh tel nadglotochnogo gangliya v uslovnykh refleksakh medonosnoj pchely [On the role of the mushroom bodies of the supopharyngeal ganglion in conditioned reflexes of a honey bee]. *Doklady Akademii nauk SSSR*, vol. 112, pp. 964–967. (In Russian)