

УДК 57.056+575.22

ГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННАЯ ВОЗБУДИМОСТЬ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ: ВЛИЯНИЕ НА ФУНКЦИИ МОЗГА И ПОВЕДЕНИЕ

© 2024 г. Н. А. Дюжикова, Н. Г. Лопатина

ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН,
Санкт-Петербург, 199034 Россия

e-mail: dyuzhikova@infran.ru

Поступила в редакцию 29.10.2023 г.

После доработки 09.11.2023 г.

Принята к публикации 12.11.2023 г.

Изучение связей между действием генов и реализацией поведения предполагает анализ их влияния на структуру и функции нервной системы на разных уровнях ее организации, среди которых особое значение отводится основным свойствам нервных процессов, возбудительному процессу и возбудимости нервной системы. Обзор посвящен рассмотрению в историческом плане исследований, посвященных выяснению роли наследственно обусловленной возбудимости в детерминации функциональных характеристик нервной системы, влияния на мозг и поведение, вскрытию физиолого-генетических механизмов их взаимодействия с использованием моделей на животных разного филогенетического уровня.

Ключевые слова: нервная система, возбудимость, головной мозг, поведение, физиолого-генетический анализ
DOI: 10.31857/S0301179824010085

ВВЕДЕНИЕ

Становление и развитие экспериментальной генетики высшей нервной деятельности всецело связано с именем И.П. Павлова, который инициировал применение генетического подхода и методов генетики для изучения физиологии высшей нервной деятельности [31]. Использование генетических методов позволило доказать, что особенности условно-рефлекторной деятельности как индивидуально приобретаемой формы адаптации имеют генетическую детерминацию. Исследование связей между действием генов и реализацией поведения предполагает анализ их влияния на структуру и функции нервной системы на разных уровнях ее организации, среди которых особое значение отводится основным свойствам нервных процессов, возбудительному процессу и возбудимости нервной системы.

Возбудимость — свойство (функция) возбудимых тканей, нервной и мышечной, отвечать на раздражение специфическим процессом возбуждения, который связан с возникновением специальных форм активности — ионных, химических, электрических, и проявляется в нервных клетках импульсами возбуждения, а в мышечных — сокращением или напряжением [1].

Обычно термин “возбудимость” связывают с нейронами и их электрическими свойствами, проявляющимися в виде быстрых изменений мембранного по-

тенциала и электрической импульсной активности, известных как потенциалы действия [167].

Термин “возбудимость” используется для обозначения активности как отдельных клеток и тканей, так и более широко — для характеристики состояния нервных центров головного и спинного мозга, о чем судят по наименьшей силе раздражителя, необходимой для возникновения той или иной рефлекторной реакции [49].

Наиболее часто применяемым и биологически адекватным раздражителем возбудимых тканей в физиологических экспериментах является электрический ток. Наряду с этим могут быть использованы химические, механические, термические и другие раздражители. Основные подходы к оценке возбудимости нервной системы включают измерение двигательной активности, непосредственно порогов нервно-мышечной возбудимости при раздражении нервов, скорости проведения нервных импульсов, биоэлектрической активности мозга, отдельных его структур и отдельных клеток [140]. Для измерения возбудимости прежде всего используют определение порога — минимальной величины раздражения, при котором возникает распространяющееся возбуждение. Величина порога зависит от функционального состояния ткани и особенностей раздражителя и связана с возбудимостью обратно пропорциональной зависимостью.

Возбудимость определяет функционирование разных звеньев нервной системы и связана с рабо-

той физиологических механизмов, сходных для животных разного филогенетического уровня, что основано на гомологии генов.

Рассмотрим в историческом плане исследования, посвященные выяснению роли наследственно обусловленной возбудимости нервной системы в детерминации функциональных характеристик нервной системы, влияния на мозг и поведение, вскрытию физиолого-генетических механизмов их взаимодействия с использованием моделей на животных разного филогенетического уровня.

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ПО ВОЗБУДИМОСТИ И ИЗМЕНЧИВОСТЬ ПОВЕДЕНИЯ В РЯДУ ОРГАНИЗМОВ ОТ НАСЕКОМЫХ ДО МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Впервые идея об “оптимальном очаге (участке) возбуждения” с “оптимальной возбудимостью” в центральной нервной системе, являющемся необходимым условием для адекватного осуществления психических процессов, когнитивной деятельности была высказана И.П. Павловым: “Если бы можно было видеть сквозь черепную крышку, и если бы место больших полушарий с оптимальной возбудимостью светилось, то мы увидели бы на думающем сознательном человеке, как по его большим полушариям передвигается постоянно изменяющееся в форме и величине причудливо неправильных очертаний светлое пятно, окруженное на всем остальном пространстве полушарий более или менее значительной тенью” [37].

Начало исследований роли генетически детерминированной возбудимости нервной системы в реализации особенностей поведенческих реакций связано в нашей стране с именем Л.В. Крушинского. В его работах выявлена положительная зависимость между уровнем возбудимости нервной системы, проявлением и степенью выраженности генетически обусловленных оборонительных рефлексов и двигательной активности у собак [22–24, 41]. Концепция об уровне возбудимости мозга как модификаторе поведения легла в основу создания линии высоковозбудимых со слабым тормозным процессом крыс — линии Крушинского — Молодкиной, чувствительных к звуку и проявляющих целый ряд патологических состояний (эпилептиформные судорожные припадки, миоклонический гиперкинез, острые нарушения кровообращения) [21]. Эту линию до сих пор используют как модель при решении медицинских задач [42].

Инициированное М.Е. Лобашевым и В.В. Пономаренко в 60-х гг. прошлого века масштабное исследование корреляционных связей между генетически детерминированной возбудимостью нервной системы, процессами возбуждения и поведением после-

довательно проводили в Институте физиологии им. И.П. Павлова на протяжении последующих десятилетий (1970–1990-е гг.) [32, 33, 43–45]. Объектами исследования служили насекомые (географические расы медоносной пчелы, дрозофила), птицы (породы кур), рыбы (виды осетровых), млекопитающие — грызуны (линии мышей и крыс). Использовали сравнительно-генетический, селекционный и мутационный методы.

При сравнении 5 рас медоносной пчелы *Apis mellifera* L. (краинская, итальянская, шахдагская, среднерусская и персидская) выявлена высокая корреляционная связь между порогами возбудимости кожно-мышечного мешка, скорости впадения в эфирный наркоз (отражает состояние синапсов, передающих нервные импульсы на локомоторные органы), пищевой возбудимости и специфической сигнальной формы локомоторной активности (ритмом танца) [30]. При этом высокой нервно-мышечной возбудимости соответствовали высокие значения скорости впадения в эфирный наркоз, пищевой возбудимости и ритма танца. Положительный характер корреляций между этими признаками был подтвержден далее в исследованиях этих же характеристик на мутантах медоносной пчелы. Оригинальный подход — использование уже известных мутаций с выясненным биохимическим механизмом действия был предложен В.В. Пономаренко. Среди них особый интерес представляют мутации, связанные с изменением пигментации, поскольку некоторые предшественники образования пигментов служат одновременно источником синтеза нейроактивных веществ. Так, мутации *snow*, *brick*, *chartreuse-red*, вызывающие накопление в гемолимфе триптофана и его производных 3-гидроксикинуренина и ксантуреновой кислоты и 3-гидроксикинуренина в пигментных клетках глаз повышают пороги возбудимости нервно-мышечного аппарата и, соответственно, угнетают сигнальные формы поведения [25, 27]. Мутация *umber*, приводящая к повышению уровня кинуренина, снижает пороги нервно-мышечной возбудимости и при этом стимулирует поведенческую и сигнальную активность. Создание фенотипов соответствующих мутаций путем введения D-L-триптофана и L-сульфата кинуренина показало, что в первом случае имеется тормозящее, а во втором — возбуждающее действие на нервную активность (пороги нервно-мышечной возбудимости) и сигнальное поведение [26]. При этом четко наблюдали зависимость проявления изучаемых признаков от дозы гена при сравнении гомо- и гетерозиготных по соответствующим мутантным аллелям особей.

Следует подчеркнуть, что возбуждающая нейроактивная роль кинуренина была впервые установлена на медоносной пчеле [34]. Приоритет

в исследовании нейроактивности кинуренинов у млекопитающих, их роли при стрессе и в формировании ряда патологических состояний (тревоги, депрессии, эпилепсии, алкогольной и других зависимостей) принадлежит отечественному психофармакологу И.П. Лапину [28, 111]. В настоящее время интенсивно изучают роль эндогенных кинуренинов в деятельности нервной системы, что используется в терапевтических целях [173].

Большой цикл исследований, посвященный выяснению роли генов, контролирующих порог нервно-мышечной возбудимости в наследственной детерминации нейрофизиологических параметров непосредственно процесса возбуждения, проведен с использованием различных пород кур и осетровых рыб [43, 45]. Выявлены обусловленные генотипом корреляции между порогом возбудимости и показателями возбуждения, протекающего в разных отделах нервной системы. У животных, имеющих более высокую нервно-мышечную возбудимость, наблюдали и более высокую пищевую возбудимость, более высокие показатели силы возбудительного процесса, меньшую длительность животного гипноза. Исследования, проведенные на курах и рыбах (результаты реципрокных скрещиваний) свидетельствовали о наличии генетических корреляций между параметрами процесса возбуждения. Нейрофизиологические показатели возбуждения наследуются совместно по материнской линии [44].

На 16 инбредных линиях мышей Ю.С. Дмитриевым был выполнен большой цикл исследований генетических корреляций возбудимости нервно-мышечного аппарата с поведением – скоростью образования условного рефлекса активного избегания [15–17]. Сравнительно-генетическим, гибридологическим и мутационным методами выявлены высокие положительные корреляции возбудимости с этой формой обучения. Установлена роль гена *exnm* (excitability neuromuscular) в детерминации порога нервно-мышечной возбудимости на рекомбинантно-инбредных линиях мышей [14, 131]. Плейотропный эффект этого гена распространялся на контроль способности к образованию условного рефлекса активного избегания, содержание серотонина и норадреналина. Ссылка на информацию об этом гене в базах данных – <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=exnm>

Исследования на крысах проводили на линиях, селектированных А.И. Вайдо непосредственно по нервно-мышечной возбудимости [9]. Отбор вели по величине порога нервно-мышечной возбудимости при раздражении электрическим током (прямоугольные электрические импульсы, длительность – 2 мс) большеберцового нерва *n. tibialis*. Определяли генетически-детерминированные связи между этим

признаком, функционированием мозга и широким спектром поведенческих реакций. Исходным материалом служили крысы аутбредной популяции Вистар. По двум селекционным программам выведены 4 линии крыс с разными порогами возбудимости: ВП1, НП1, ВП2, НП2 (В – высокий, Н – низкий, П – порог, 1, 2 – номер селекционной программы). До настоящего времени поддерживаются только две линии – ВП1(ВП) и НП2(НП) с наиболее контрастными величинами порогов возбудимости (более чем 4-кратные различия), отражающими крайние варианты популяционной нормы [11].

Дивергенция линий крыс по порогу возбудимости периферического нерва привела к однонаправленным изменениям возбудимости других отделов периферической и центральной нервной систем (в основном подкорковых структур) [2], нейрональной активности миндалины [47], сопровождаемым структурно-функциональными и метаболическими изменениями разных звеньев нервной системы [5, 7, 10, 13, 48, 57]. У линий произошли изменения функционирования ионных каналов [169], структурно-функциональных особенностей мембран нервных клеток [46, 12], систем гормональной регуляции [4, 36, 19, 51, 52], метаболизма медиаторов [11], чувствительности к анальгетикам [58]. В процессе селекции произошла дивергенция и по поведенческой активности. Так, выявили влияние возбудимости нервной системы на проявление инстинктивных реакций, импульсивность, эмоциональность, агрессивность, альтруизм, специфику стратегии поведения [3, 8, 11, 29, 53–55], способность к выработке условных рефлексов [55, 56]. С другой стороны, произошли изменения в работе генетического аппарата в клетках мозга и периферийных органов – состоянии хроматина и его эпигенетические модификации, дестабилизация генома, активность ретротранспозонов [6, 18, 39, 153].

В результате большого цикла исследований было продемонстрировано влияние генетически-детерминированного уровня возбудимости нервной системы на восприимчивость к стрессорным воздействиям, что продемонстрировано в различных тестах [6, 11, 48, 52, 53]. Важно отметить, что у крыс линий ВП и НП впервые продемонстрированы долгосрочные постстрессорные изменения поведения, сохраняющиеся на протяжении 6 месяцев [56]. Эти поведенческие изменения имеют у каждой из линий свои специфические особенности и отличаются от нормального поведения [11, 56]. Наблюдаемые в экспериментах устойчивые изменения поведенческих признаков у крыс линий ВП и НП соотносят с рядом симптомов ПТСР (линия ВП), компульсивного расстройства и иммунных дисфункций, сопровождающих нейровоспаление (линия НП) [6,

11, 152]. В основе — морфологические изменения, дифференциальные постстрессорные модификации хроматина, генетические и эпигенетические изменения в нейронах отделов мозга, вовлеченных в реакцию на стресс, — префронтальной коры, гиппокампа и миндалины [18, 50].

В настоящее время с использованием современных методов молекулярной генетики определяют участие конкретных генов, дифференциально экспрессируемых в отделах мозга, связанных с реакцией на стресс и различиями в возбудимости, в обеспечении оптимальной деятельности нервной системы и проявлении специфических видов поведения, включая обучение, и отклонения, возникающие при развитии психонейропатологии [40].

Параллельно этим исследованиям зарубежные авторы также использовали селекционные программы.

Другие селекционные модели, в которых отбор вели по параметрам возбудимости

В результате селекции по высокому и низкому уровню так называемого центрального состояния возбуждения были созданы линии дрозофилы *Drosophila melanogaster* [170], на которых исследовали корреляции с поведенческими признаками [171]. Отбор по центральному состоянию возбуждения был проведен и на черной мясной мухе *Phormia regina* [124]. Селекционные признаки были определены, исходя из данных Детьера [124], показавшего, что мухи, находящиеся в состоянии пищевой депривации после первого пищевого подкрепления приходят в состояние возбуждения и исполняют танец. При этом частота изменения движений хоботка голодной мухи, получившей доступ к воде, резко возрастает после первой стимуляции сахарозой. Степень увеличения частоты движения хоботка коррелирует с интенсивностью танца голодной мухи и пропорциональна уровню центрального состояния возбуждения. Показано, что несколько связанных аутосомных генов с дигенными эпистатическими взаимодействиями и сложным паттерном материнской наследственности ответственны за разницу в продолжительности танца между линиями с высоким и низким центральным состоянием возбуждения [124]. В экспериментах на мясной мухе селекция по центральному состоянию возбуждения повлияла на достаточно широкий набор признаков поведения, включая классическое обусловливание, тогда как линии дрозофилы различались в основном по исходной реакции на предъявление воды [171, 124].

На млекопитающих исследованием возбудимости нервной системы в рамках концептуальных разработок понятия общей неспецифической возбудимости занимался в 70-е гг. прошлого века чеш-

ский исследователь Я. Лат [94, 112–117]. Им были выведены две линии крыс (A+, A-), различающиеся по общей неспецифической возбудимости; они селектировались по уровню локомоторной активности, проявляемой в условиях новизны в установке, называемой лабиринтом Лата (Lat-maze). Для более возбудимой линии характерна более высокая двигательная активность в различных тестах, большее число социальных контактов при парном тестировании в “открытом поле” [84, 85].

Далее на основе этих линий были выведены неапольские высоковозбудимая NHE (Naples high excitability) и низковозбудимая NLE (Naples low excitability) линии крыс, селектированные по уровню активности в лабиринте Лата, которые различаются непосредственно по нервно-мышечной возбудимости [70]. Селекция ведется с 1976 г. Выявлены межлинейные различия по эмоциональности, способности к обучению, морфологическим и нейроэндокринным особенностям гиппокампа, свидетельствующие о дезинтеграции процессов в этой структуре мозга у обеих линий [70]. Эти линии использовались как модель для исследования функций гиппокампа, механизмов пространственной памяти. Цикл многолетних исследований позволил установить у животных высоковозбудимой линии NHE более низкую концентрацию альфа-адренорецепторов в гиппокампе и гипоталамусе [70], большую концентрацию NMDA рецепторов [147], повышенный уровень возбуждающих аминокислот [141, 142], участие серотониновых рецепторов 5-HT7 в модуляции особенностей эмоциональных реакций [143], сниженную экспрессию генов раннего действия *Fos* и *Jun* и сниженный уровень внепланового синтеза ДНК под влиянием новой ситуации в лабиринте Лата [132]. Кроме того, у них выявили мезокортиколимбическую гиперфункцию, гиперактивацию дофаминергической системы с повышенной экспрессией мРНК, участвующих в основном обмене и регуляции дофаминовых рецепторов [175]. Поэтому высоковозбудимая линия NHE используется как модель дефицита внимания и гиперактивности [144, 149] для исследования поведения, связанного с риском (risk-seeking behavior) [143], нарушения процессов обучения и памяти, формирования алкогольной и наркотической зависимости [133, 175, 176]. Влиянием на компоненты дофаминергической системы фармакологическими препаратами удается снизить проявление патологических симптомов [145].

Еще один селекционный эксперимент был осуществлен на мышах Д. Хегманом [91]. В результате проведения трех селекционных программ было получено 6 линий мышей, различающихся по скорости проведения потенциалов действия в хвостовом нерве (H, H1, H2 (H-high) — L, L1, L2 (L-low)).

Вследствие отбора произошло однонаправленное изменение этого признака в разных отделах периферической нервной системы. Межлинейные различия в скорости проведения нервного импульса были связаны с разным диаметром нервных волокон. У линий с высокой скоростью проведения двигательная активность и эмоциональность были выше, чем у линий с низкой скоростью [92]. Дальнейшего развития эта селекционная программа не имела.

Модели, в которых селекция проводилась по поведенческим параметрам, а оценка возбудимости была вторичной

Эти эксперименты также вносят вклад в понимание корреляций возбудимости нервной системы с поведением.

Д. Биньями [64] на основе линии Спрег — Доули (Sprague — Dawley) были выведены две линии крыс RHA (Roman High Avoidance) и RLA (Roman Low Avoidance), различающиеся по скорости обучения (выработки рефлекса активного избегания болевого раздражения электрическим током в челночной камере — shuttle box) [65, 78]. Оценка у них возбудимости по порогам проявления реакций вздрагивания и подпрыгивания при действии электрического тока различной интенсивности (flinch-jump) и в других тестах показала, что более возбудима линия RHA [148, 149]. У крыс этой линии обнаружена повышенная импульсивность при выполнении задачи “права выбора” ценности подкрепления. в зависимости от времени его получения (delay-discounting task- DDT), в тесте определения времени реакции при 5-вариантном выборе (five-choice serial reaction time task — 5-CSRT), при планово-индуцированной полидипсии (schedule-induced polydipsia — SIP) (модель обсессивно-компульсивного расстройства — ОКР), меньшая тревожность в условиях новизны, устойчивость к действию стрессорных факторов [77]. Повышенная импульсивность и коморбидные характеристики у этой линии связаны с базальными нейрохимическими различиями в уровне моноаминов в стриатуме и прилежащем ядре [126], ослабленной реакцией со стороны гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы (ГГАКС) [134]. Поскольку высокий уровень импульсивности наблюдается при психопатологиях человека — ОКР, синдроме дефицита внимания, гиперактивности, шизофрении и разных формах асоциального поведения, эта линия активно используется как модель для изучения компонентов импульсивного поведения и механизмов индивидуальной предрасположенности к импульсивности и связанных с этим патологиях [73, 74, 77, 126].

Линия RLA характеризуется высоким уровнем тревожности в различных тестах, повышенной эмоциональностью, более пассивной стратегией поведе-

ния, но парадоксально более высоким уровнем агрессивного поведения в тесте “резидент-интродер”, более высокой стресс-реактивностью (повышенный уровень АКТГ, кортикотропин-рилизинг гормона, секреции кортикостерона и пролактина, выраженная реакция замиранья), по сравнению с линией RHA [73, 74, 156]. Животные этой линии в тесте принудительного плавания и других тестах, связанных с действием стресса (иммобилизация, климбинг), проявляют ряд элементов поведения, свойственных развитию состояния, подобного депрессии, симптомы которой устраняются антидепрессантами [134, 135]. Следует отметить, что у них выявлены также межлинейные различия в экспрессии следующих генов: *CAMKK2* (calcium / calmodulin-dependent protein kinase kinase), *CRHBP* (corticotrophin releasing hormone binding protein), *EPHX2* (microsomal epoxide hydrolase), *HOMER3* (homer protein), *NDN* (necdin), *PRL* (prolactin) and *RPL6* (ribosomal protein L6). Экспрессия *EPHX2*, *CAMKK2*, *PRL* генов выше у линии RLA. по сравнению с RHA, тогда как экспрессия *HOMER3*, *CRHBP* и *RPL6* генов ниже у RLA по сравнению с RHA [146]. То есть результатом отбора явилась дивергенция линий и по молекулярно-генетическим признакам, уровню экспрессии генов, в том числе и важного гена гормональной регуляции — кортикотропин-рилизинг-связывающего белка — CRHBP, гена Ca^{2+} /КМ-зависимой протеинкиназы киназы, ключевого фермента в физиологических и патофизиологических процессах — регуляции энергетического баланса, обмена глюкозы, гематопоезе, ожирении, процессах воспаления, канцерогенезе. В настоящее время наряду с поддержанием аутбредных линий RHA и RLA выведена также инбредная колония RHA-1 и RLA-1 [69]. На инбредных крысах удалось выявить роль центральных компонентов ГГАКС, а именно — установить более высокую экспрессию гена кортикотропин-рилизинг гормона в гипоталамусе, амигдале, стриатуме крыс RLA-1 и определить, что этот гормон является ключевым нейробиологическим субстратом, детерминирующим различия между этими линиями (тревожность, стресс-реактивность). Учитывая, что линии различаются по возбудимости нервной системы, и в ходе длительного отбора было возможно формирование генетической детерминации этих различий, высока вероятность связи перечисленных особенностей этих линий и с генетически-детерминированном уровнем возбудимости нервной системы, хотя специального исследования для выявления подобных корреляций не проводили.

На другой модели тревожных состояний у мышей, выведенных комбинацией методов скрещивания и отбора по поведенческим признакам, обнаружена повышенная возбудимость нейронов гиппокампа, что

связано со снижением плотности K^+ -каналов [177]. Создана трансгенная линия мышей (plp1tg/-mice), содержащая экстракопии гена миелин протеолипидного белка (plp1), имеющая низкую скорость проведения в аксональных трактах ЦНС и сниженный диаметр аксонов. Мыши этой линии отличаются особенностями поведения, связанного с проявлением тревожности, имеют дефицит пространственного обучения и рабочей памяти [163].

С уровнем возбудимости (процессами возбуждения) связаны импульсивность, тревожность, агрессивность. Поэтому в рамках настоящей работы представляют интерес линии, селектированные по характеристикам тревожности и параметрам агрессивного поведения с точки зрения комплекса поведенческих, нейробиологических и молекулярно-генетических особенностей, связанных с отбором, среди которых, на основании уже известных зависимостей, возможно установление связей и с общей возбудимостью нервной системы. Линии крыс HAV и LAB (high, low anxiety-related behavior) получены в результате селекции по показателям тревожности и проявляют аномальные формы агрессивного поведения [129]. Являются моделью для изучения связи между агрессивностью (импульсивно-реактивно-враждебно-аффективной — impulsive-reactive-hostile-affective и контролируемой проактивно-инструментально-хищнической controlled-proactive-instrumental-predatory) [178] и врожденными нарушениями в сфере эмоциональной регуляции, причем первый комплекс нарушений характерен для депрессивных состояний и ПТСР, а другой — для асоциальных и пограничных

расстройств. По совокупности показателей линия HAV — модель тревожности с коморбидной депрессией [129], линия LAB — модель асоциального поведения, включая патологическую агрессию [174]. Выявлены межлинейные различия в активности ГГКС, аргинина-вазопрессина в мозге, системы серотонина, что, с одной стороны, уточняет их вклад в формирование фенотипов, связанных с проявлением агрессии и тревожности, а с другой — отражает участие тех же звеньев, которые проявляются в ходе отбора в других селекционных программах, затрагивающих и возбудимость нервной системы.

Работ, связанных с исследованием влияния генетически-детерминированной возбудимости нервной системы на поведение и механизмов их взаимосвязи на млекопитающих не много. К ним относятся, прежде всего, рассмотренные выше селекционные программы, начатые еще в 60–70-е гг. прошлого века и продолжающиеся до настоящего времени (табл. 1). Отбор по определенным свойствам нервных процессов и поведенческим признакам, коррелирующим с возбудимостью нервной системы, привел к созданию линий, всесторонне исследованных и активно использующихся в настоящее время как валидные модели нервно-психических патологий человека.

ИЗМЕНЕНИЯ ВОЗБУДИМОСТИ МОЗГА ПОД ВЛИЯНИЕМ ВНЕШНИХ ВОЗДЕЙСТВИЙ В РЕАЛИЗАЦИИ НОРМАЛЬНОГО И ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПОВЕДЕНИЯ

В самостоятельный раздел следует отнести работы, касающиеся возможности изменения возбудимости центральной нервной системы — мозга

Таблица 1. Селекционные модели на различных объектах по параметрам возбудимости

Объект	Признак	Линии	Источник литературы
Дрозофила	Центральное состояние возбуждения	High Low CES level	170, 171
Мясная муха	Центральное состояние возбуждения	High Low CES level	124
Мыши	Скорость проведения потенциала действия в хвостовом нерве	H H1 H2 (H-High) L L1 L2 (L-Low)	91
Крысы	Уровень локомоторной активности в лабиринте Лата Общая неспецифическая возбудимость	A+ A-	84, 85
Крысы	Уровень активности в лабиринте Лата Нервно-мышечная возбудимость	NHE (Naples High-Excitability) NLE (Naples Low-Excitability)	70
Крысы	Порог возбудимости большеберцового нерва	ВП (Высокий порог) НП (Низкий порог) возбудимости	9, 11
Крысы	Скорость выработки рефлекса активного избегания Порог реакции вздрагивания и подпрыгивания	RHA (Roman High Avoidance) RLA (Roman Low Avoidance)	65, 78, 148, 149
Крысы	Показатели тревожности, аномальные формы агрессивного поведения	HAB (High Anxiety-related Behavior) LAB (Low Anxiety-related Behavior)	129, 174

и отдельных его структур под влиянием внешних воздействий, стрессорных факторов, фармакологических препаратов и др.

Прежде всего, следует вспомнить в этой связи работы М.М. Хананашвили, который использовал модуляцию факторами внешней среды функционального состояния нервной системы при изучении информационных невротических состояний и установил, что у животных с низким функциональным состоянием нервной системы легче вызвать формирование невроза [59]. Механизмы регуляции общего функционального состояния коры головного мозга тесно связаны с формированием условных рефлексов [33, 35]. С использованием мышей инбредных линий и применением статических и динамических нагрузок удалось выявить зависимость от генотипа связь между выработкой рефлекса активного избегания и уровнем возбудимости [15].

Литература, посвященная изменению общей и специфической возбудимости внешними факторами, обширна, рассмотрим некоторые из подходов. Достаточно большое количество работ посвящено рассмотрению механизмов изменения специфической возбудимости за счет воздействия на ионные каналы и возможностям ее коррекции в этиопатогенезе нервно-психических расстройств. Например, селективное воздействие на калиевые каналы Kv 7.4 М-типа демонстрирует их ключевую роль в регуляции возбудимости дофаминергических нейронов и депрессивноподобного поведения [120]. Используя фасудил — селективный активатор канала Kv 7.4 и мышей с нокаутом канала Kv 7.4, показано, что эти каналы являются основным модулятором возбудимости дофаминергических нейронов вентральной тегментальной области (ВТО) *in vitro* и *in vivo*. Снижение регуляции каналов Kv 7.4 может быть причиной измененной возбудимости дофаминергических нейронов ВТО и депрессивно-подобного поведения [120].

Хронический стресс приводит к гипертормозности пирамидных нейронов латеральной амигдалы у крыс, что связано с редукцией количества и изменением функций K^+ и Ca^{2+} -каналов [139]. Известно, что гипертормозность амигдалы сопровождается такими патологическими состояниями у человека, как депрессия, тревожность, ПТСР. Показано также, что гипертормозность амигдалы под влиянием стресса связана с глутаматергическими механизмами и коррелирует с особенностями проявления тревожности [122]. Большой пласт работ посвящен изучению возбудимости гиппокампа при патологиях нервной системы. Различными стрессорными воздействиями и фармакологическими препаратами модифицируется возбудимость нейронов коры и гиппокампа [162]. Нокаут гена постсинаптического адгезионного белка —

нейролигина-2 (NLGN2) вызывает среди прочих поведенческих и нейробиологических изменений увеличение возбудимости гранулярных нейронов зубчатой извилины гиппокампа [95].

При изучении влияния хронической социальной изоляции на процессы контроля возбудимости серотонинергических нейронов семейством SK-активируемых кальцием калиевых каналов у самцов и самок мышей выявили и половые различия [130]. Различным, зависимым от пола был и характер действия антидепрессантов в этих экспериментах, что указывает на необходимость разработки специфических для каждого пола подходов при восстановлении серотонинергической функции за счет влияния на возбудимость.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КЛЕТОЧНОЙ ВОЗБУДИМОСТИ И РЕАЛИЗАЦИЯ ПОВЕДЕНИЯ: МОДЕЛИ НА НИЗШИХ (ПРОСТЕЙШИЕ, БЕСПОЗВОНОЧНЫЕ) И НА КЛЕТКАХ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Модели на простейших и беспозвоночных создаются и активно исследуются в связи с возможностью изучения непосредственно возбудимости, корреляций с достаточно простыми локомоторными реакциями, удобством для отбора мутантов и проведения генетического анализа, определения роли компонентов клеточных мембран, ионных каналов в модуляции возбудимости и их генетической детерминации [66, 96, 97, 137, 138]. Количество таких моделей велико, а их востребованность определяется тем, что клетки низших могут быть сравнимы в рамках исследуемой проблемы с нейронами и мышечными клетками.

Многие одноклеточные организмы обладают поведенческими реакциями и продуцируют потенциал действия [66, 167] — микроводоросли [89, 164], инфузории, такие как *Paramecium* и *Stentor* [168, 179], солнечники *Actinocoryne contractilis* [81] и даже бактерии [103].

На клетках низших эукариот — миксомицет *Dictyostelium discoideum* (диктиостелиум, клеточный слизевик) исследуют и выявляют компоненты, связанные с детерминацией возбудимости (в частности, ГТФаза Ras, сфингомиелин), и механизмы их участия в разных формах клеточных реакций (подвижность клеток, хемотаксис) [155]. Авторы позиционируют существование нового механизма регуляции возбудимой системы с помощью мембранных липидов, при котором метаболизм сфингомиелина обеспечивает среду, обеспечивающую возбуждение Ras для эффективной клеточной подвижности и хемотаксиса.

Новый взгляд на эволюцию возбудимости, обобщение основных клеточных изменений, возникших

в ходе эволюции и связанных с эукариогенезом у эукариот, представлены в работе К. Вана и Г. Джек-ли [167]. К этим “инновационным” изменениям авторы относят расширенный набор ионных каналов, появление ресничек и псевдоподий, эндо-мембран в качестве внутриклеточных конденсаторов, гибкую плазматическую мембрану и перемещение хемиосмотического синтеза АТФ в митохондрии, что освободило плазматическую мембрану для более сложной передачи электрических сигналов, участвующих в клеточных реакциях. Сделано предположение, что вместе с увеличением размера клеток эти новые формы возбудимости значительно увеличили скорость и точность клеточных реакций, совершенствуя характер взаимодействия организма с окружающей средой [167].

Выделим основные работы, которые вскрывают связь генетически детерминированной возбудимости с поведением.

Обширные исследования с начала 60-х гг. прошлого века проводили с использованием парамеций — одноклеточных организмов рода *Paramecium* со стереотипным локомоторным поведением — реакцией избегания на действие стимулов и возможности генерации потенциала действия на электрические, химические, оптические, термические раздражители [66, 77, 78, 101, 128]. Потенциал действия создается потенциал-зависимыми кальциевыми каналами, расположенными в ресничках [79]. Подобные кальциевые каналы L-типа, относящиеся к семейству CaV1, обнаружены и в нейронах, сердце, мышцах млекопитающих [121]. У парамеций выявлены сигнальные пути нейронов, в частности кальциевые сигнальные пути, каналы высвобождения кальция, кальмодулин, центрин, кальциневрин, белки SNARE, цАМФ и цГМФ-зависимые киназы и др. [136].

Наличие аутогамии (возможность отбора рецессивных мутаций) и конъюгации (возможность проведения генетического анализа) позволило проводить на этом объекте и генетические исследования [67, 105]. Отбор мутантов по измененному поведению (характер и направленность движения, основанного на реакции избегания) после действия мутагена и помещения на среду с повышенным содержанием ионов Na^+ позволил выявлять у них и изменения в структуре и электрофизиологических свойствах мембраны. Наиболее полно среди выделенных мутантов были исследованы: *Fast-2* — не чувствительные к ионам Na^+ , *Paranoi* — с чрезвычайно сильной реакцией избегания относительно дикого типа, *Pawn* — с отсутствием реакции избегания на действие стимулов любой природы [105, 107, 108]. При этом характер электрогенеза у них был различным, а в основе лежали различия в свойствах

ионных каналов. Мембрана мутантов *Fast-2* не деполяризовалась, и для них была характерна увеличенная проводимость для ионов K^+ при потенциале покоя [106, 150]. Мутант *Paranoi* проявлял затяжную деполяризацию в соответствии с его гиперактивной реакцией на ионы Na^+ , при этом у него нарушен механизм инактивации Na^+ -каналов [106, 150]. *Pawn* давал локальный ответ, и у него был нарушен механизм активации K^+ -каналов [106]. Выделение и исследование у парамеций мутаций устойчивости к действию бария Ba^{2+} , являющегося для них токсичным, показало связь разной выраженности утраты избегания со степенью нарушения проводимости для ионов Ca^{2+} [151]. Были успешно клонированы гены, имеющие решающее значение для процесса возбуждения мембраны [110]. Так, клонирован ген *pawn-A (pwA)*, отвечающий за работу ворот кальциевых каналов, кодирующий белок, функционально связанный с гликофосфатидилинозитолом [90]. Ген *pwb* связан с влиянием на стенки кальциевых каналов и их общее число. С использованием мутантов выявлены причины некоторых нарушений в функционировании ионных каналов. Так, снижение проводимости Ca^{2+} и K^+ вызвано нарушениями в минорных фракциях мембранных белков и сфинголипидах, входящих в состав мембраны (мутант *baA*) [83]. У мутанта *ataA3* отклонение в функции кальций-зависимых калиевых каналов было связано с дефектами в структуре сGMP-зависимой протеинкиназы [60]. Мутанты по кальмодулину с нарушенной проводимостью кальций-зависимых калиевых каналов проявляли сверхреактивность к действию стимулов различной модальности (*C-lobe*). У другой группы мутантов по кальмодулину с нарушениями кальций-зависимых натриевых каналов выявлено, напротив, ослабление реактивности (*N-lobe*), что позволило вскрыть двойственную функцию кальмодулина [109].

В целом, генетические исследования на парамеции наряду с изучением электрофизиологии, различных аспектов поведения, клеточной и молекулярной биологии позволили определить элементы сходства с нервной системой многоклеточных, в ионных каналах, сигнальных путях (кальций, циклические нуклеотиды), сенсорных и других (ГАМК) рецепторах как функционально, так и на генетическом и молекулярном уровне [66, 71, 93, 180, 136]. Геном парамеции успешно секвенирован [61, 123].

В настоящее время обширная литература на различных объектах от беспозвоночных до млекопитающих посвящена проблемам нарушения функционирования ионных каналов, в том числе и с использованием генетических методов. Выделим и рассмотрим некоторые исследования, в которых использованы подходы, важные для выявления свя-

зи генетически детерминированной возбудимости с поведением.

С использованием нематоды вида *Caenorhabditis elegans* изучали, как различные K(+)–каналы взаимодействуют, регулируя нервно-мышечную возбудимость, используемую самцами для вытягивания копулятивных спикул из хвоста и введения их в вульву гермафродита во время спаривания [118]. Выяснили, что канал K(+) (BK)/SLO-1 генетически взаимодействует с ether-a-go-go (EAG)/EGL-2 и EAG-/UNC-103 K(+) каналами при контроле выдвижения спикул. Показано, что определенные изоформы SLO-1 влияют на вытягивание спикул. Экспрессия генов *slo-1* и *egl-2* может усиливаться кальций / кальмодулин-зависимым образом (зависимым от протеинкиназы II), чтобы компенсировать потерю UNC-103, и, наоборот, UNC-103 может частично компенсировать потерю функции SLO-1. Таким образом, авторы работы экспериментально доказали, что взаимодействие между калиевыми каналами BK и EAG семейств обеспечивает уровни мышечной возбудимости, которые регулируют время вытягивания спикул и успех спаривания самцов.

На дрозофиле в 70-е гг. прошлого века начали получать и изучать двигательные мутации. Так, мутации типа *shaker*, индуцированные в X хромосоме половых клеток самцов стандартной линии *Canton-S* этилметансульфонатом (ЭМС), вызывали подергивание лапок при впадении мух в эфирный наркоз [98].

Д. Сузуки с соавт. изучал у дрозофилы температуро-чувствительные нейрологические мутации, вызывающие паралич при температуре 29 °C и выше [159–161]. Получение и исследование мутантов подобного типа показало, что многие из них несут мутантные аллели генов, ответственных за функционирование ионных каналов, экспрессируемых в нервной системе [166]. Например, мутация *eag* (специфическая чувствительность к эфиру) приводит к нарушению функционирования одной из субъединиц калиевых каналов, вызывает нарушение в синаптической передаче и способность к выработке условно-рефлекторных реакций [88]. Показано, что мутанты *eag* CaMBD уменьшают вызванное высвобождение Ca²⁺ из пресинаптических окончаний мотонейронов личинок и демонстрируют снижение притока Ca²⁺ в стимулированные пресинаптические окончания нейронов у имаго, что согласуется с увеличением K⁺-проводимости. Снижение секреции на личиночной стадии приводит к компенсаторному увеличению соматической возбудимости мотонейронов. Такая нарушенная регуляция синаптической и соматической возбудимости приводит к дефектам формирования ассоциативной памяти у взрослого организма [68].

Каналы ether-à-go-go (EAG) млекопитающих также представляют собой потенциалзависимые K⁺-каналы. Они кодируются семейством генов *KCNH* и делятся на три подсемейства: *eag* (Kv10), *erg* (ген, родственный *eag*; Kv11) и *elk* (*eag*-подобный; Kv12). Все подтипы каналов EAG экспрессируются в головном мозге, где они эффективно модулируют возбудимость нейронов. Erg-токи в нейронах участвуют в поддержании потенциала покоя, установлении порога потенциала действия и аккомодации частоты. Они могут поддерживать высокочастотную активацию, предотвращая вызванную деполяризацией блокировку каналов Na⁺. Каналы EAG модулируются дифференциально, например *eag*-каналы — за счет внутриклеточного Ca²⁺, *erg*-каналы — за счет внеклеточных K⁺ и GPCR, а каналы *elk* — за счет изменений pH. С помощью селективных блокаторов в нейронах зарегистрированы токи, опосредованные *erg*-каналами. Результаты на мышах КО указывают на физиологическую роль токов *eag1* в синаптической передаче и участие токов *eag2* в когнитивных функциях. Мутации, связанные с усилением функции *eag1* и *eag2* человека лежат в основе синдромов, связанных с эпилепсией [62].

Использование трансгенных линий дрозофилы, полученных на основе генов с измененной функцией Ca²⁺/кальмодулин-зависимой протеинкиназы, позволило продемонстрировать, что специфическим субстратом для нее является цитоплазматический домен калиевого канала [88]. Мутация *shaker*, выделенная на основе специфической чувствительности к эфиру, изменяет ген, модулирующий альфа-субъединицу калиевого канала, при этом мутанты *shaker* дефектны по обучению [182]. Следует отметить, что обратимое антисмысловое ингибирование *shaker* подобных каналов (Kv 1.1), расположенных в дендритах пирамидных нейронов поля СА3 и гранулярных клетках зубчатой фасции, нарушает ассоциативную память у крыс и мышей [125].

Kv1.1 принадлежит к подсемейству потенциалзависимых калиевых каналов Shaker и действует как критический регулятор возбудимости нейронов в центральной и периферической нервной системе. *KCNA1* — единственный ген, который связан с эпизодической атаксией типа 1 (EA1), аутосомно-доминантным заболеванием, характеризующимся атаксией и миокимией. Итеративная характеристика дефектов каналов на молекулярном, сетевом и организменном уровнях способствовала выяснению функциональных последствий мутаций *KCNA1* и демонстрации того, что атаксические атаки и нейромитония являются результатом изменений мозжечка и двигательных нервов. Дисфункции канала Kv1.1 также связаны с эпилепсией, а мыши с нокау-

том *kcnal* считаются моделью внезапной неожиданной смерти при эпилепсии. Тканеспецифическая ассоциация Kv1.1 с другими членами Kv1, вспомогательными и взаимодействующими субъединицами усиливает физиологическую роль Kv1.1 и расширяет патогенез заболеваний, связанных с Kv1.1. Kv1.1 предложен в качестве новой и многообещающей мишени для лечения заболеваний головного мозга, характеризующихся гипервозбудимостью [76].

Сниженная способность к обучению, наравне с низкой возбудимостью показана и для мутанта дрозофилы *parats* (паралич при высокой температуре) с нарушением функционирования натриевых каналов [158]. Аналогичными свойствами обладает мутация *naps*, выделенная тем же методом и изменяющая функционирование натриевых каналов, возбудимость и обучение [75].

Мутации, влияющие на ионные каналы и возбудимость мембран нейронов, которые изменяют функции нейронов и поведение, обучение и память были выделены у дрозофилы, других организмов, включая крыс и мышей [82, 119]. Они оказывают влияние также на продолжительность жизни и жизнеспособность нейронов в зависимости от возраста. Мутации, которые снижают возбудимость мембран, а также мутации, повышающие возбудимость, в разной степени влияют на нейродегенеративные процессы у мышей, что также сказывается на реализации поведения [82].

В этой связи следует упомянуть, что в последние годы становится все более очевидной роль пластичности нейрональной возбудимости в различных физиологических и патологических процессах. Например, в системе мозг–метаболизм [99], при синдроме ломкой X-хромосомы [72], депрессивных [100, 104] и других неврологических расстройствах [63], проявлении зависимостей [102], а также в процессах обучения и памяти [87, 127, 165].

Измененная возбудимость нейронов является важным механизмом в процессах обучения и памяти. Как уже указывалось выше, возбудимость нейронов определяют свойства ионных каналов, поэтому генетическое изменение свойств ионных каналов является одним из методов, позволяющих определить, влияет ли модуляция возбудимости на обучение и память [86]. Мыши с дефицитом K(v)beta 1.1 были первыми мутантами, использованными для изучения роли измененной возбудимости в процессах обучения и памяти млекопитающих. K(v)beta 1.1 представляет собой регуляторную субъединицу с ограниченным характером экспрессии в головном мозге и обеспечивает быструю инактивацию субъединиц канала K(+). В пирамидных нейронах гиппокампа дефицит Kv-бета 1.1 приводит к снижению медленной постгиперполяризации (sAHP), модуля-

ция которой, как полагают, способствует обучению и формированию памяти [86].

В этом разделе уместно рассмотреть результаты исследования на мышах, связанного с использованием современной технологии редактирования генома CRISPR/Cas для определения путей влияния специфической возбудимости [157]. Нейроны, связанные с нейропептидом Y/агути – родственным пептидом дугообразного ядра (NPY/AgRP), управляют пищеварением. М-ток, подпороговый неинактивирующий калиевый ток, играет решающую роль в регуляции возбудимости нейронов NPY/AgRP. 17β-эстрадиол увеличивает М-ток, регулируя экспрессию мРНК субъединиц каналов Kcnq2, 3 и 5 (Kv7.2, 3 и 5) в противоположность состоянию голода. Включение KCNQ3 в гетеромерные каналы считается необходимым для создания надежного М-тока. Исследовали поведенческие и физиологические эффекты селективной делеции *Kcnq3* в нейронах NPY/AgRP с использованием аденоассоциированного вирусного вектора, содержащего рекомбиназо-зависимый *Staphylococcus aureus* Cas9 с единственной направляющей РНК для селективного удаления *Kcnq3* в нейронах NPY/AgRP. У экспериментальных животных измеряли массу тела, потребление пищи и двигательную активность для оценки нарушений энергетического баланса. Вирус снизил экспрессию мРНК *Kcnq3*, не затрагивая *Kcnq2* или *Kcnq5*. М-ток был ослаблен, в результате чего нейроны NPY/AgRP были более деполяризованы, проявляли более высокое входное сопротивление и требовали меньшего деполяризующего тока для запуска потенциалов действия, что указывает на повышенную возбудимость. Результирующее снижение М-тока значительно снизило двигательную активность. У контрольных мышей, получавших диету с высоким содержанием жиров, наблюдался усиленный М-ток и повышенная экспрессия *Kcnq2* и *Kcnq3*. М-ток оставался ослабленным у животных с нокдауном KCNQ3. Таким образом выяснили, что М-ток играет решающую роль в модуляции внутренней возбудимости нейронов NPY/AgRP, что важно для поддержания энергетического гомеостаза [157].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

И.П. Павлов подчеркивал: “Значение тонуса коры больших полушарий – факт хорошо нам известный, но его нужно подчеркнуть. Значение его настолько велико, что каждый из наших условников в каждый момент должен иметь его в голове...” [38].

Представление о генерализованной активации головного мозга, его функциональном состоянии (тонусе), которое рассматривается как фоновая активность нервных центров для реализации по-

ведения и других форм деятельности организма, где общая неспецифическая возбудимость является основной характеристикой [20], обсуждается во многих работах [21, 33, 42]. Рассмотренные в обзоре работы подтверждают и подчеркивают, что возбудимость — одно из фундаментальных свойств нервной системы является основным параметром ее функционального состояния и определяет степень функциональной активности разных ее звеньев, влияет на особенности проявления нормального и патологического поведения, имеет целый ряд физиологических, биохимических, нейроэндокринных и иммунных коррелятов, что затрагивает процессы на молекулярно-клеточном уровне, генетические и эпигенетические [6, 33]. Многолетними исследованиями убедительно доказана универсальная роль возбудимости нервной системы, ее связь с работой физиологических механизмов, сходных у животных разного филогенетического уровня, влиянием на функции мозга и поведение.

Генетическая детерминация возбудимости является сложной, полигенной в силу мультимодальности самого признака. При этом можно выделить отдельные гены, которые являются общими, гомологичными для представителей различных систематических групп животных благодаря исследованиям в широком диапазоне моделей от простейших до высших млекопитающих. Селекционные программы позволяют накопить в результате отбора генетические различия по полигенной системе, детерминирующей возбудимость, что приводит к проявлению межлинейных различий по особенностям функционирования мозга и поведения с сопутствующим комплексом скоррелированных составляющих на различных уровнях организации. Возможен плейотропный эффект влияния генов возбудимости на особенности функционирования разных отделов мозга.

Важно подчеркнуть, что от возбудимости нервной системы зависит степень реактивности организма к внешним воздействиям и ее индивидуальные особенности. Генетические и эпигенетические механизмы, лежащие в основе формирования адаптивных и патологических постстрессорных состояний, являются предметом пристального внимания исследователей в последние годы, а расширившиеся методические возможности для проведения такого анализа в нервной системе создают надежную основу для прогресса в этой области. Современные методы молекулярной генетики и геномики позволяют выделять наборы генов, ответственных за спектр корреляций и межлинейных различий, что обеспечивает вычленение определенных звеньев пути “от гена к поведению”, ведет к пониманию его физиологических механизмов и раскрывает причины индивидуальной изменчивости [40].

Работа поддержана средствами федерального бюджета в рамках государственного задания ФГБУН Институт физиологии им. И.П.Павлова РАН (№1021062411629-7-3.1.4)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александров Ю.И. Основы психофизиологии. М.: ИНФРА. 1997. 349 с.
2. Александрова Н.П., Ширяева Н.В., Кратин Ю.Г., Лопатина Н.Г. Порог активации мозга у крыс, селектированных по возбудимости нервно-мышечного аппарата // Докл. АН СССР. 1981. Т. 259. С. 1233–1235.
3. Алехина Т.А., Вайдо А.И., Ширяева Н.В., Лопатина Н.Г. Общие характеристики поведения крыс, селектированных по длительности пассивно-оборонительной реакции и порогу нервно-мышечной возбудимости // Журн. высш. нервн. деят. 1994а. Т. 44. Вып. 3. С. 597–603.
4. Алехина Т.А., Шульга В.А., Лопатина Н.Г. и др. Нейрогормональные характеристики крыс, селектированных по длительности пассивно-оборонительной реакции и порогу нервно-мышечной возбудимости // Журн. высш. нервн. деят. 1994б. Т. 44. Вып. 45. С. 837–841.
5. Вайдо А.И., Вишневца В.В., Лукашин В.Г., Ширяева Н.В. Структурно-функциональные и метаболические изменения нервной системы у низко- и высоковозбудимых крыс при лишении парадоксальной фазы сна // Журн. высш. нервн. деят. 1990. Т. 40. Вып. 3. С. 518–523.
6. Вайдо А.И., Дюжикова Н.А., Ширяева Н.В. и др. Системный контроль молекулярно-клеточных и эпигенетических механизмов долгосрочных последствий стресса // Генетика. 2009. Т. 45. № 3. С. 342–348.
7. Вайдо А.И., Енин Л.Д., Ширяева Н.В. Скорость проведения потенциалов действия по хвостовому и большеберцовому нервам у линий крыс, селектированных по возбудимости нервно-мышечного аппарата // Генетика. 1985. Т. XX1. № 2. С. 262–264.
8. Вайдо А.И., Жданова И.В., Ширяева Н.В. Реакция “эмоционального резонанса” у крыс с различным уровнем возбудимости нервной системы // Журн. высш. нервн. деят. 1987. Т. 37. Вып. 3. С. 575–577.
9. Вайдо А.И., Ситдииков М.Х. Селекция линий крыс по долгосрочному порогу возбудимости нервно-мышечного аппарата // Генетика. 1979. Т. XV. № 1. С. 144–148.
10. Вайдо А.И., Ширяева Н.В., Хиченко В.И. и др. Развитие длительной посттетанической потенциации и изменение содержания белка S-100 в срезах гиппокампа крыс с различным функциональным состоянием нервной системы // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. 1992. Т. 113. № 6. С. 645–648.
11. Вайдо А.И., Ширяева Н.В., Павлова М.Б., Левина А.С. Селектированные линии крыс с высоким и низким порогом возбудимости: модель для изучения дезадаптивных состояний, зависящих от уровня возбудимости нервной системы // Лаборат. животные для науч. исслед. 2018. № 3. С. 12–22.
12. Герасимова И.А., Флеров М.А., Вайдо А.И., Ширяева Н.В. Фосфолипидный состав синапсом коры головного мозга крыс, различающихся по порогу возбудимости нервной ткани // Нейрохимия. 2001. Т. 18. № 4.

- С. 273–278.
13. Глушенко Т.С., Ширяева Н.В., Вайдо А.И. и др. Активность Na^{++} , K^{+} АТФ-азы в структурах головного мозга невротизированных крыс, различающихся по порогу возбудимости нервной системы // Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 1992. Т. 78. № 2. С. 71–77.
 14. Дмитриев Ю.С. Локализация генов, ответственных за линейные различия по порогам нервно-мышечной возбудимости у мышей // ДАН СССР. 1981. Т. 261. С. 203–206.
 15. Дмитриев Ю.С. Изучение генетической зависимости между нейрологическими (порог возбудимости) и поведенческими особенностями у линий мышей и их гибридов // Генетика. 1983. Т. 19. С. 958–964.
 16. Дмитриев Ю.С., Вайдо А.И. Исследование некоторых параметров функционального состояния нервной системы и особенностей поведения в связи с их наследственной обусловленностью у инбредных линий мышей. Сообщение 1. Анализ наследования порога возбудимости нервно-мышечного аппарата у инбредных линий мышей // Генетика. 1981а. Т. 17. С. 282–290.
 17. Дмитриев Ю.С., Вайдо А.И. Исследование некоторых параметров функционального состояния нервной системы и особенностей поведения в связи с их наследственной обусловленностью у инбредных линий мышей. Сообщение 11. Корреляция порога нервно-мышечной возбудимости с некоторыми поведенческими показателями у мышей // Генетика. 1981б. Т. 17. С. 291–297.
 18. Дюжикова Н.А., Даев Е.В. Геном и стресс-реакция у животных и человека // Экологическая генетика. 2018. № 16 (1). С. 4–26.
 19. Ефимов С.В., Вайдо А.И., Ширяева Н.В., Шаляпина В.Г. Глюкокортикоидные рецепторы в гиппокампе у крыс с разной возбудимостью нервной системы // Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 1994. Т. 80. № 11. С. 51–55.
 20. Зимкина А.М., Лоскутова Т.Д. О концепции функционального состояния центральной нервной системы // Физиол. человека. 1976. Т. 2. С. 179–192.
 21. Зорина З.А., Полетаева И.И., Резникова Ж.И. Основы этологии и генетики поведения. 2002. Изд-во МГУ: Изд-во «Высшая школа». 383 с.
 22. Крушинский Л.В. Роль наследственности и условий воспитания в проявлении и выражении признаков поведения у собак // Изв. АН СССР. 1946. № 1. С. 69–81.
 23. Крушинский Л.В. Формирование поведения животных в норме и патологии. М.: МГУ. 1960. 264 с.
 24. Крушинский Л.В. Эволюционно-генетические аспекты поведения. М.: Наука. 1991. 256 с.
 25. Кузьмина Л.А., Лопатина Н.Г., Пономаренко В.В. О некоторых биохимических путях влияния мутации snow на нейрологические признаки медоносной пчелы // Доклады АН СССР. 1977. Т. 257. № 4. С. 955–957.
 26. Кузьмина Л.А., Лопатина Н.Г., Пономаренко В.В. Кинуренин в наследственно обусловленных нарушениях функции нервной системы и поведения медоносной пчелы // Доклады АН СССР. 1979а. Т. 245. № 4. С. 964–967.
 27. Кузьмина Л.А., Лопатина Н.Г., Пономаренко В.В. Триптофан в угнетающем поведении и функцию нервной системы эффекте мутации snow медоносной пчелы // Доклады АН СССР. 1979б. Т. 245. № 5. С. 1236–1238.
 28. Лапин И.П. Стресс. Тревога. Депрессия. Алкоголизм. Эпилепсия (Нейрокинурениновые механизмы и новые подходы к лечению). СПб.: Изд-во ДЕАН. 2004. 224 с.
 29. Левина А.С., Захаров Г.А., Ширяева Н.В., Вайдо А.И. Сравнительная характеристика поведения крыс двух линий, различающихся по порогу возбудимости нервной системы, в модели пространственного обучения в водном лабиринте Морриса // Журн. высш. нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2018. Т. 68. № 3. С. 366–377.
 30. Лопатина Н.Г. Сравнительно-генетическое изучение порогов нервно-мышечной возбудимости в связи с сигнальным поведением медоносной пчелы // Генетика. 1979. Т. 15. С. 1979–1988.
 31. Лопатина Н.Г., Медведева А.В., Павлова М.Б., Дюжикова Н.А. Иван Петрович Павлов и генетика высшей нервной деятельности в Институте физиологии им. И.П. Павлова // Интегративная физиология. 2021. Т. 2. № 3. С. 240–253.
 32. Лопатина Н.Г., Смирнова Г.П., Пономаренко В.В. Гипотеза нервной регуляции процесса реализации наследственной информации. В кн.: Проблемы высшей нервной деятельности и нейрофизиологии. Л. 1975. С. 107–121.
 33. Лопатина Н.Г., Пономаренко В.В. Исследование генетических основ высшей нервной деятельности. В кн.: Физиология поведения. Нейробиологические закономерности / Ред. А.С. Батуев. Л.: Наука. 1987. С. 9–59.
 34. Лопатина Н.Г., Пономаренко В.В., Чеснокова Е.Г. 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. 1989. Л.: Наука. С. 7–21.
 35. Муравьева Н.П. Условно-рефлекторные стереотипы. М.: Медицина. 1976. 187 с.
 36. Ордян Н.Э., Вайдо А.И., Ракицкая В.В. и др. Функционирование гипоталамо-адренокортикальной системы у крыс, селектированных по порогу чувствительности к электрическому току // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. 1998. Т. 4. С. 443–445.
 37. Павлов И.П. Лекции о работе больших полушарий головного мозга. Полн. собр. соч. Т. 4. М.; Л. 1951. с. 451.
 38. Павлов И.П. В кн. Л.А. Орбели (ред.). Павловские среды. Протоколы и стенограммы физиологических бесед. Т. 111. Стенограммы 1935–1936 гг. М.; Л. Изд-во АН СССР. 1949. С. 244–246.
 39. Павлова М.Б., Вайдо А.И., Хлебачева Д.А.-А., Даев Е.В., Дюжикова Н.А. Стрессорная дестабилизация генома в клетках префронтальной коры, гиппокампа и костного мозга крыс с контрастной возбудимостью нервной системы // Экологическая генетика. 2020. Т. 18. № 4. С. 457–465.
 40. Павлова М.Б., Смагин Д.А., Кудрявцева Н.Н., Дюжикова Н.А. Изменение экспрессии генов, ассоциированных с кальциевыми процессами в гиппокампе мышей, под влиянием хронического социального стресса // Молекулярная биология. 2023. Т. 57. № 2. С. 373–383.

41. *Поletaева И.И.* Собаки Л.В. Крушинского // Природа. 1999. № 8. С. 150–155.
42. *Поletaева И.И., Костына З.А., Сурина Н.М. и др.* Генетическая линия крыс Крушинского – Молодкиной как уникальная экспериментальная модель судорожных состояний // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2017. Т. 21. № 4. С. 427–434.
43. *Пономаренко В.В.* Исследование условно-рефлекторной деятельности некоторых форм врожденного поведения и нейрофизиологических признаков в связи с их наследственной обусловленностью у животных разных филогенетических уровней (птицы, рыбы, насекомые). Дис. ... д-ра. биол. наук. Л. 1975.
44. *Пономаренко В.В.* Генетика поведения. В кн.: Физиологическая генетика. Ред. М.Е. Лобашев, С.Г. Инге-Вечтомов. Л.: Медицина. 1976. С. 350–382.
45. *Пономаренко В.В., Лопатина Н.Г., Маршин В.Г. и др.* О реализации генетической информации, детерминирующей деятельность нервной системы и поведение животных различных филогенетических уровней. В сб.: Актуальные проблемы генетики поведения. Л.: Наука. 1975. С. 195–218.
46. *Райзе Т.Е., Ширяева Н.В., Вайдо А.И.* Изменение метаболизма фосфоинозитидов в мозгу крыс, различающихся по порогу нервно-мышечной возбудимости, невротизирующем воздействии и при действии антиоксидантов // Российский физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 1997. Т. 83. № 3. С. 122–128.
47. *Сиваченко И.Б., Павлова М.Б., Вайдо А.И. и др.* Импульсная активность и нестабильность генома нейронов миндалевидного комплекса у крыс селектированных линий с контрастной возбудимостью нервной системы в нормальных и стрессовых условиях // Журн. высш. нервной деят. 2020. Т. 70. № 5. С. 655–667.
48. *Таранова Н.П., Кленникова В.А., Вайдо А.И. и др.* Влияние нарушений сна на активность АТФ-аз нейронов и глиоцитов гиппокампа у крыс, селектированных по порогу возбудимости нервной системы // Нейрохимия. 1990. Т. 9. № 1. С. 24–31.
49. *Ходоров Б.И.* Проблемы возбудимости. Л. 1969. С. 253.
50. *Шалагинова И.Г., Тучина О.П., Туркин А.В. и др.* Влияние длительного эмоционально-болевого стресса на экспрессию генов провоспалительных цитокинов у крыс с высокой и низкой возбудимостью нервной системы // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2023. Т. 109. № 4. С. 545–558.
51. *Шалаяпина В.Г., Вайдо А.И., Лопатина Н.Г. и др.* Изменение секреции половых стероидных гормонов при стрессе у крыс с разной возбудимостью мозга // Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 1999. Т. 85. № 11. С. 1428–1433.
52. *Шалаяпина В.Г., Ефимов С.В., Вайдо А.И. и др.* Свойства глюкокортикоидных рецепторов в стриатуме и гипоталамусе крыс, селектированных по порогу возбудимости нервной системы // Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 1994. Т. 80. № 1. С. 41–46.
53. *Ширяева Н.В., Вайдо А.И., Петров Е.С. и др.* Поведение в открытом поле крыс с различным уровнем возбудимости нервной системы // Журн. высш. нерв. деят. 1987. Т. 37. Вып. 6. С. 1064–1069.
54. *Ширяева Н.В., Вайдо А.И., Левкович Ю.И., Лопатина Н.Г.* Поведение в открытом поле крыс с различным уровнем возбудимости нервной системы в разные сроки после невротизации // Журн. высш. нерв. деят. 1992а. Т. 42. № 4. С. 754–757.
55. *Ширяева Н.В., Вайдо А.И., Лопатина Н.Г. и др.* Дифференциальная чувствительность к невротизирующему воздействию линий крыс, различающихся по порогу возбудимости нервной системы // Журн. высш. нерв. деят. 1992б. Т. 42. № 1. С. 137–143.
56. *Ширяева Н.В., Вайдо А.И., Лопатина Н.Г.* Влияние невротизации спустя длительные сроки после ее окончания на поведение крыс, различающихся по возбудимости нервной системы // Журн. высш. нерв. деят. 1996. Т. 46. Вып. 1. С. 157–162.
57. *Ширяева Н.В., Лукашин В.Г., Вишневца В.В., Вайдо А.И.* Структурно- функциональные и метаболические изменения нервной системы у низко- и высоковозбудимых крыс при лишении парадоксальной фазы сна // Журн. высш. нерв. деят. 1992в. Т. 40. Вып. 3. С. 518–523.
58. *Ширяева Н.В., Семенова С.Г., Вайдо А.И., Лопатина Н.Г.* Особенности эффектов морфина и налоксона у линий крыс, различающихся по порогу возбудимости нервной системы // Журн. высш. нерв. деят. 1995. Т. 45. Вып. 5. С. 976–980.
59. *Хананашвили М.М.* Экспериментальная патология ВНД. М.: Медицина. 1978. 368 с.
60. *Ann R.S., Nelson D.L.* Protein substrates for cGMP-dependent protein phosphorylation in cilia of wild type and atlanta mutants of *Paramecium* // Cell Motil. Cytoskeleton. 1995. V. 30. № 4. P. 252–260.
61. *Aury J.M., Jaillon O., Duret L. et al.* Global trends of whole-genome duplications revealed by the ciliate *Paramecium tetraurelia* // Nature. 2006. V. 444. P. 171–178.
62. *Bauer C.K., Schwarz J.R.* Ether-à-go-go K⁺ channels: effective modulators of neuronal excitability // J. Physiol. 2018. V. 596. № 5. P. 769–783.
63. *Beck H., Yaari Y.* Plasticity of intrinsic neuronal properties in CNS disorders // Nat. Rev. Neurosci. 2008. V. 9. P. 357–369.
64. *Bignami G.* Selection for high rates and low rates of avoidance conditioning in the rat // Anim. Behav. 1965. V. 13. № 2. P. 221–227.
65. *Broadhurst Pl., Bignami G.* Correlative effects of psychogenetic selection : a study of the Roman High and Low avoidance strains of rats // Behav. Res. Ther. 1965. V. 3. P. 273–280.
66. *Brette R.* Integrative Neuroscience of *Paramecium*, a “Swimming Neuron” // eNeuro. 2021. V. 8. № 3. eNeuro.0018-21.
67. *Byrne B.J., Tanner A.P., Dietz P.M.* Phenotypic characterization of paranoiac and related mutants in *Paramecium tetraurelia*. // Genetics. 1988. V. 118. № 4. P. 619–626.
68. *Bronk P., Kuklin E.A., Gorur-Shandilya S. et al.* Regulation of Eag by Ca²⁺/calmodulin controls presynaptic excitability in *Drosophila* // Neurophysiol. 2018. V. 119. № 5. P. 1665–1680.
69. *Carrasco J., Márquez C., Nadal R. et al.* Characterization of central and peripheral components of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in the inbred Roman rat strains //

- Psychoneuroendocrinology. 2008. V. 33. № 4. P. 437–445.
70. *Cerbone A., Pellicano M.P., Sadile A.G.* Evidence for and against the Naples high- and low-excitability rats as genetic model to study hippocampal function // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1993. V. 17. № 3. P. 295–303.
 71. *Connolly J.G., Kerkut G.A.* Ion regulation and membrane potential in *Tetrahymena* and *paramecium* // *Comp. Biochem. Physiol. A Physiol.* 1983. V. 76. P. 1–16.
 72. *Contractor A., Klyachko V.A., Portera-Cailliau C.* Altered neuronal and circuit excitability in fragile X syndrome // *Neuron*. 2015. V. 87. P. 699–715.
 73. *Coppens C.M., de Boer S.F., Steimer T., Koolhaas J.M.* Impulsivity and aggressive behavior in Roman high and low avoidance rats: baseline differences and adolescent social stress induced changes // *Physiol. Behav.* 2012. V. 105. № 5. P. 1156–1160.
 74. *Coppens C.M., de Boer S.F., Steimer T., Koolhaas J.M.* Correlated behavioral traits in rats of the Roman selection lines // *Behav. Genet.* 2013. V. 43. № 3. P. 220–226.
 75. *Cowan T.M., Siegel R.W.* *Drosophila* mutations that alter ionic conduction disrupt acquisition and retention of conditioned odor avoidance response // *J. Neurogenet.* 1986. V. 3. № 4. P. 187–201.
 76. *D'Adamo M.C., Liantonio A., Rolland J.F. et al.* // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. V. 21. № 8. P. 2935.
 77. *Díaz-Morán S., Palencia M., Mont-Cardona C. et al.* Coping style and stress hormone responses in genetically heterogeneous rats: comparison with the Roman rat strains // *Behav. Brain Res.* 2012. V. 228. № 1. P. 203–210.
 78. *Driscoll P., Battig K.* Behavioral, emotional and neurochemical profiles of rats selected for extreme differences in active, two-way avoidance performance. *Genetics of the brain.* Amsterdam: Elsevier. 1982. P. 96–123.
 79. *Eckert R.* Bioelectric control of ciliary activity // *Science.* 1972. V. 176. P. 473–481.
 80. *Eckert R., Brehm P.* Ionic mechanisms of excitation in *Paramecium* // *Annu. Rev. Biophys. Bioeng.* 1979. V. 8. P. 353–383.
 81. *Febvre-Chevalier C., Bilbaut A., Bone Q., Febvre J.* Sodium-calcium action potential associated with contraction in the heliozoan *Actinocoryne contractilis* // *J. Exp. Biol.* 1986. V. 122. P. 177–192.
 82. *Fergestad T., Ganetzky B., Palladino M.J.* Neuropathology in *Drosophila* membrane excitability mutants // *Genetics.* 2006. V. 172. № 2. P. 1031–1104.
 83. *Forte M., Saton Y., Nelson D., Kung C.* Mutational alteration of membrane phospholipid composition and voltage-sensitive ion channel function in *Paramecium* // *Roc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1981. V. 78. № 11. P. 7195–7199.
 84. *Franková S., Mikulecká A.* Ontogeny of social behavior of pups of laboratory rats genetically selected for activity level // *Act. Nerv. Super (Praha).* 1990. V. 32. № 3. P. 167–173.
 85. *Franková S., Tikal K.* Responses to the change in the environment in pairs of male rats genetically selected for activity level // *Act. Nerv. Super.* 1989. V. 31. № 4. P. 241–247.
 86. *Giese K.P., Peters M., Vernon J.* Modulation of excitability as a learning and memory mechanism: a molecular genetic perspective // *Physiol. Behav.* 2001. V. 73. № 5. P. 803–810.
 87. *Goldner A., Farruggella J., Marcy L.* cGMP mediates short- and long-term modulation of excitability in a decision-making neuron in *Aplysia* // *Neurosci. Lett.* 2018. V. 683. P. 111–118.
 88. *Griffith L.C., Wang S., Zhong Y., Wu C.F., Greenspan R.S.* Calcium / calmodulin-dependent protein kinase and potassium channel subunit eag similarly affect plasticity in *Drosophila* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1994. V. 91. № 21. P. 1044–1048.
 89. *Harz H., Hegemann P.* (1991) Rhodopsin-regulated calcium currents in *Chlamydomonas* // *Nature.* 1991. V. 351. P. 489–491.
 90. *Hayhes W.S., Vaillant B., Preston R.R., Saimi Y., Kung C.* The cloning by complementation of the PAWN-A gene in *Paramecium* // *Genetics.* 1998. V. 149. № 2. P. 947–957.
 91. *Hegmann J.P.* The response to selection for altered conduction velocity in mice // *Behav. Biol.* 1975. V. 13. № 4. P. 413–423.
 92. *Hegmann J.P.* A gene-imposed nervous system difference influencing behavioral covariance // *Behav. Genet.* 1979. V. 9. № 3. P. 165–175.
 93. *Hinrichsen R.D., Schultz J.E.* *Paramecium*: a model system for the study of excitable cells // *Trends Neurosci.* 1988. V. 11. P. 27–32.
 94. *Irmis F., Radil-Weiss T., Láti J.* Individual differences in the frequency of hippocampal theta activity in relation to the nonspecific (constitutional) excitability level in rats // *Act. Nerv. Super. (Praha).* 1969. V. 11. № 4. P. 261–262.
 95. *Jedlicka P., Hoon M., Papadopoulos T. et al.* Increased dentate gyrus excitability in neuropilin-2-deficient mice in vivo // *Cereb. Cortex.* 2011. V. 21. № 2. P. 357–367.
 96. *Jegda T., Salkoff L.* Molecular evolution of K⁺ channels in primitive eukaryotes // *Soc. Gen. Physiol. Ser.* 1994. V. 49. P. 213–222.
 97. *Jepson J., Sheldon A., Shahidullah M. et al.* Cell-specific fine-tuning of neuronal excitability by differential expression of modulator protein isoforms // *J. Neurosci.* 2013. V. 33. № 42. P. 16767–16777.
 98. *Kaplan W.D., Trout W.E.* The behavior of four neurological mutants of *Drosophila* // *Genetics.* 1969. V. 61. № 2. P. 399–409.
 99. *Katsu-Jiménez Y., Alves R.M.P., Giménez-Cassina A.* Food for thought: impact of metabolism on neuronal excitability // *Exp. Cell. Res.* 2017. V. 360. P. 41–46.
 100. *Kim J.I., Cho H.Y., Han J.H., Kaang B.K.* Which neurons will be the engram-activated neurons and/or more excitable neurons? // *Exp. Neurobiol.* 2016. V. 25. P. 55–63.
 101. *Kinosita H., Dryl S., Naitoh Y.* Relation between the magnitude of membrane potential and ciliary activity in *Paramecium* // *J. Fac. Sci. Univ. Tokyo.* 1964b. Sect. IV. № 10. P. 303–309.
 102. *Kourrich S., Calu D.J., Bonci A.* Intrinsic plasticity: an emerging player in addiction // *Nat. Rev. Neurosci.* 2015. V. 16. P. 173–184.
 103. *Kralj J.M., Hochbaum D.R., Douglass A.D., Cohen A.E.* Electrical spiking in *Escherichia coli* probed with a fluorescent voltage-indicating protein // *Science.* 2011. V. 333. P. 345–348.
 104. *Ku S.M., Han M.H.* HCN channel targets for novel antidepressant treatment // *Neurotherapeutics* 2017. V. 14. P. 698–715.
 105. *Kung C.* Genic mutants with altered system of excitation in *Paramecium aurelia*. II. Mutagenesis, screening and

- genetic analysis of the mutants // *Genetics*. 1971. V. 69. № 1. P. 29–45.
106. Kung C. Genetic dissection of the excitable membrane of *Paramecium* // *Genetics* (Suppl). 1975. V. 79. P. 423–431.
 107. Kung C. Genie mutants with altered system of excitation in *Paramecium aurelia*. I. Phenotypes of the behavioral mutants // *Z. Vergl. Physiol*. 1971. V. 71. № 2. P. 142–164.
 108. Kung C, Eckert R. Genetic modification of electric properties in an excitable membrane // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1972. V. 69. P. 93–97.
 109. Kung C., Preston R.R., Maley M.E. et al. In vivo *Paramecium* mutants show that calmodulin orchestrates membrane responses to stimuli // *Cell Calcium*. 1992. V. 13 (6–7). P. 413–425.
 110. Kung C., Saimi Y., Haynes W.J. et al. Recent advances in the molecular genetics of *Paramecium* // *Eukaryot Microbiol*. 2000. V. 47 (1). P. 11–14.
 111. Lapin I.P. Kynurenines as probable participants of depression // *Pharmakopsychiatrie – Neuro-Psychopharmacologie*. 1973. V. 6. № 6. P. 273–279.
 112. Lát J. The analysis of habituation // *Acta Neurobiol. Exp* (Wars). 1973. V. 33. № 4. P. 771–789.
 113. Lát J. The theoretical curve of learning and of arousal // *Act. Nerv. Super* (Praha). 1976. V. 18. № 1–2. P. 36–43.
 114. Lát J. The law of activation and psychosis // *Act. Nerv. Super* (Praha). 1978. V. 20. № 1. P. 34–35.
 115. Lát J., Gollova-Hemon E. Permanent effects of nutritional and endocrinological intervention in early ontogeny on the level of nonspecific excitability and on lability (emotionality) // *Ann. NY Acad. Sci.*. 1969. V. 59. № 3. P. 710–720.
 116. Lát J., Holecková E. The effect of intermittent feeding and fasting on the non-specific excitability level of the central nervous system in the rat // *Physiol. Bohemoslov*. 1971. V. 20. № 5. P. 441–445.
 117. Lát J., Pavlík A., Jaboušek B. Interrelations between individual differences in excitability levels, habituation-rates and in the incorporation of ¹⁴C-leucine into brain and nonbrain proteins in rats // *Physiol. Behav*. 1973. V. 11. № 2. P. 131–137.
 118. Le Boeuf B, Garcia LR. Cell excitability necessary for male mating behavior in *Caenorhabditis elegans* is coordinated by interactions between big current and ether-a-go-go family K(+) channels // *Genetics*. 2012. V. 190. № 3. P. 1025–1041.
 119. Lee J., Wu C.F. Genetic modifications of seizure susceptibility in *Drosophila* Na(+) and K(+) channel mutants // *J. Neurophysiol*. 2006. V. 96. № 5. P. 2465–2478.
 120. Li L., Sun H., Ding J. et al. Selective targeting of M-type potassium Kv 7.4 channels demonstrates their key role in the regulation of dopaminergic neuronal excitability and depression-like behaviour // *Br. J. Pharmacol*. 2017. V. 174. № 23. P. 4277–4294.
 121. Lodh S., Yano J., Valentine M.S., Van Houten J.L. Voltage-gated calcium channels of *Paramecium cilia* // *J. Exp. Biol*. 2016. V. 219. P. 3028–3038.
 122. Masneuf S., Lowery-Gionta E., Colacicco G. et al. Glutamatergic mechanisms associated with stress-induced amygdala excitability and anxiety-related behavior // *Neuropharmacology*. 2014. V. 85. P. 190–197.
 123. McGrath C.L., Gout J.F., Doak T.G. et al. Insights into three whole-genome duplications gleaned from the *Paramecium caudatum* genome sequence // *Genetics*. 2014. V. 197. P. 1417–1428.
 124. McGuire TR, Tully T.J. Food-search behavior and its relation to the central excitatory state in the genetic analysis of the blow fly *Phormia regina* // *Comp. Psychol*. 1986. V. 100. № 1. P. 52–58.
 125. Meiri N., Ghelardini C., Tesko G. et al. Reversible antisense inhibition of Shaker-like Kv 1.1 potassium channel expression impairs associative memory in mouse and rat // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1997. V. 94. № 9. P. 4430–4434.
 126. Moreno M., Cardona D., Gómez M.J. et al. Impulsivity characterization in the Roman High- and Low-avoidance rat strains: behavioral and neurochemical differences // *Neuropsychopharmacology*. 2010. V. 35. № 5. P. 1198–1208.
 127. Mozzachiodi R., Byrne J.H. More than synaptic plasticity: role of nonsynaptic plasticity in learning and memory // *Trends Neurosci*. 2010. V. 33. P. 17–26.
 128. Naitoh Y., Eckert R. Electrical properties of *Paramecium caudatum*: modification by bound and free cations // *Z. Vergl. Physiol*. 1968a. V. 61. № 4. P. 427–452.
 129. Neumann I.D., Veenema A.H., Beiderbeck D.I. Aggression and anxiety: social context and neurobiological links // *Front. Behav. Neurosci*. 2010. V. 4. № 12. P. 1–16.
 130. Oliver D.K., Intson K., Sargin D. et al. Chronic social isolation exerts opposing sex-specific consequences on serotonin neuronal excitability and behaviour // *Neuropharmacology*. 2020. V. 168. P. 108015.
 131. Oliverio A., Eleftheriou B.E., Bailey D.W. A gene influencing active avoidance performance in mice // *Physiol. Behav*. 1973. V. 11. № 4. P. 497–501.
 132. Papa M., Pellicano M.P., Cerbone A. et al. Immediate early genes and brain DNA remodeling in the Naples high- and low-excitability rat lines following exposure to a spatial novelty // *Brain Res. Bull*. 1995. V. 37. № 2. P. 111–118.
 133. Pellicano M.P., Sadile A.G. Differential alcohol drinking behaviour and dependence in the Naples low- and high-excitability rat lines // *Behav Brain Res*. 2006. V. 171. № 2. P. 199–206.
 134. Piras G., Giorgi O., Corda M.G. Effects of antidepressants on the performance in the forced swim test of two psychogenetically selected lines of rats that differ in coping strategies to aversive conditions // *Psychopharmacology* (Berl). 2010. V. 211. № 4. P. 403–414.
 135. Piras G., Piludu M.A., Giorgi O., Corda M.G. Effects of chronic antidepressant treatments in a putative genetic model of vulnerability (Roman Low-avoidance rats) and resistance (Roman High-avoidance rats) to stress-induced depression // *Psychopharmacology* (Berl). 2014. V. 231. № 1. P. 43–53.
 136. Platner H., Verkhatsky A. The remembrance of the things past: conserved signalling pathways link protozoa to mammalian nervous system // *Cell Calcium*. 2018. V. 73. P. 25–39.
 137. Preston R.R., Hammond J.A. Long-term adaptation of Ca²⁺-dependent behaviour in *Paramecium tetraurelia* // *J. Exp. Biol*. 1998. V. 201. Pt. 11. P. 1835–1846.

138. Ramoino P., Gallus L., Beltrame F. et al. Endocytosis of GABAB receptors modulates membrane excitability in the single-celled organism *Paramecium* // J. Cell Sci. 2006. V. 119. Pt. 10. P. 2056–2064.
139. Rosenkranz J.A., Venheim E.R., Padival M. Chronic stress causes amygdala hyperexcitability in rodents // Biol. Psychiatry. 2010. V. 67. № 12. P. 1128–1136.
140. Rossinia P.M., Ferreri F. Neurophysiological techniques in the study of the excitability, connectivity and plasticity of the human brain // Suppl. Clin. Neurophysiol. 2013. V. 62. P. 1–17.
141. Ruocco L.A., Di Pizzo A., Carnevale U.A. et al. Excitatory amino acids in the forebrain of the Naples high-excitability rats: neurochemical and behavioural effects of subchronic D-aspartate and its diethyl ester prodrug // Behav. Brain Res. 2009a. V. 198. № 1. P. 37–44.
142. Ruocco L.A., Gironi Carnevale U.A., Sadile A.G. et al. Elevated forebrain excitatory L-glutamate, L-aspartate and D-aspartate in the Naples high-excitability rats // Behav Brain Res. 2009b. V. 198. № 1. P. 24–28.
143. Ruocco L.A., Romano E., Treno C. et al. Emotional and risk seeking behavior after prepuberal subchronic or adult acute stimulation of 5-HT7-Rs in naples high excitability rats // Synapse. 2014a. V. 68. № 4. P. 159–167.
144. Ruocco L.A., Treno C., Carnevale U.A. et al. Prepuberal stimulation of 5-HT7-R by LP-211 in a rat model of hyper-activity and attention-deficit: permanent effects on attention, brain amino acids and synaptic markers in the fronto-striatal interface // PLoS One. 2014b. V. 9. № 4. P. e83003.
145. Ruocco L.A., Treno C., Gironi Carnevale U. et al. Prepuberal intranasal dopamine treatment in an animal model of ADHD ameliorates deficient spatial attention, working memory, amino acid transmitters and synaptic markers in prefrontal cortex, ventral and dorsal striatum // Amino Acids. 2014c. V. 46. № 9. P. 2105–2122.
146. Sabariego M., Gómez M.J., Morón I., Torres C. et al. Differential gene expression between inbred Roman high-(RHA-I) and low-(RLA-I) avoidance rats // Neurosci Lett. 2011. V. 504. № 3. P. 265–270.
147. Sadile A.G., Pellicano M.P., Sagvolden T., Sergeant J.A. NMDA and non-NMDA sensitive [L-3H] glutamate receptor binding in the brain of the Naples high- and low-excitability rats: an autoradiographic study // Behav. Brain Res. 1996. V. 78. № 2. P. 163–174.
148. Satinder K.P. Sensory responsiveness and avoidance learning in rats // J. Comp. Physiol. Psychol. 1976. V. 90. № 10. P. 946–957.
149. Satinder K.P., Hill K.D. Effects of genotype and postnatal experience on activity, avoidance, shock threshold, and open-field behavior of rats // J. Comp. Physiol. Psychol. 1974. V. 86. № 2. P. 363–374.
150. Satow Y., Kung C. A mutant of *Paramecium* with increased resting potassium permeability // J. Neurobiol. 1976. V. 7. № 4. P. 325–338.
151. Schein S.J., Bennett M.V.L., Katz G.M. Altered calcium conductance in pawn behavioral mutants of *Paramecium aurelia* // J. Exp. Biol. 1976. V. 65. № 3. P. 699–724.
152. Shalaginova I.G., Tuchina O.P., Sidorova M.V. et al. Effects of psychogenic stress on some peripheral and central inflammatory markers in rats with the different level of excitability of the nervous system // PLoS One. 2021. V. 16. № 7. P. e0255380.
153. Shcherbinina V., Vaido A., Khlebaeva D. et al. Genome response of hippocampal cells to stress in male rats with different excitability of the nervous system // Bio Comm. 2022. V. 67. № 1. P. 12–18.
154. Schein S.J., Bennett M.V.L., Katz G.M. Altered calcium conductance in pawn behavioral mutants of *Paramecium aurelia* // J. Exp. Biol. 1976. V. 65. № 3. P. 699–724.
155. Shin D.Y., Takagi H., Hiroshima M. et al. Sphingomyelin metabolism underlies Ras excitability for efficient cell migration and chemotaxis // Cell Struct. Funct. 2023. V. 48. № 2. P. 145–160.
156. Steimer T., Escorihuela R.M., Fernández-Teruel A., Driscoll P. Long-term behavioural and neuroendocrine changes in Roman high-(RHA/Verh) and low-(RLA-Verh) avoidance rats following neonatal handling // Int. J. Dev. Neurosci. 1998. V. 16. № 3–4. P. 165–74.
157. Stincic T.L., Bosch M.A., Hunker A.C. et al. CRISPR knockdown of *Kcnq3* attenuates the M-current and increases excitability of NPY/AgRP neurons to alter energy balance // Mol. Metab. 2021. V. 49. P. 101218.
158. Stern M., Kreber R., Ganetzky B. Dosage effects of *Drosophila* sodium channel gene on behavior and axonal excitability // Genetics. 1990. V. 124. № 1. P. 133–143.
159. Suzuki D.T. Temperature sensitive mutations in *Drosophila melanogaster* // Science. 1970. V. 170. № 395. P. 695–706.
160. Suzuki D.T. Behavior in *Drosophila melanogaster*. A geneticist's view // Canad. J. Genet. Cyt. 1974. V. 16. P. 713–735.
161. Suzuki D.T., Grigliatti T.A., Williamson R. Temperature-sensitive mutations in *D. melanogaster*. VII. A mutation (para-ts) causing reversible adult paralysis // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1971. V. 68. P. 890–893.
162. Tamagnini F., Scullion S., Brown J.T., Randall A.D. Low concentrations of the solvent dimethyl sulphoxide alter intrinsic excitability properties of cortical and hippocampal pyramidal cells // PLoS One. 2014. V. 9. № 3. P. e92557.
163. Tanaka H., Ma J., Tanaka K.F., Takao K et al. Mice with altered myelin proteolipid protein gene expression display cognitive deficits accompanied by abnormal neuron-glia interactions and decreased conduction velocities // J. Neurosci. 2009. V. 29. № 26. P. 8363–8371.
164. Taylor A.R. A fast Na⁺/Ca²⁺-based action potential in a marine diatom // PLoS One. 2009. V. 4. P. e4966.
165. Titley H.K., Brunel N., Hansel C. Toward a neurocentric view of learning // Neuron. 2017. V. 95. P. 19–32.
166. Tseng-Crank J., Pollock J.A., Hayashi I., Tanouge M.A. Expression of ion channel gene in *Drosophila* // J. Neurogenet. 1991. V. 7. № 4. P. 229–239.
167. Wan K.Y., Jékely G. Origins of eukaryotic excitability // Phil. Trans. R. Soc. 2021. B 376: 20190758.
168. Wood D.C. Electrophysiology and photomovement of *Stentor*. In: Biophysics of photoreceptors and photomovements in micro-organisms, 1991. NATO ASI Series (Lenci F., Ghetti F., Colombetti G., Häder D.P., Song P.S., eds). P. 281–291. New York: Springer US.
169. Vaido A.I., Mokrushin A.A. LTD/LTP of olfactory cortex slices of rat lines selected for different nervous system

- excitability // Abstr. Forum Europ. Neurosci. 1998. Berlin. V. 10. Suppl. 10. P. 63.
170. Vargo M., Hirsch S. Selection for central excitation in *Drosophila melanogaster* // J. Comp. Psychol. 1985a. V. 99. № 1. P. 81–86.
 171. Vargo M., Hirsch S. Behavioral assesment of lines of *Drosophila melanogaster* selected for central excitation // Behav. Neurosci. 1985b. V. 99. № 2. P. 323–332.
 172. Vaydo A.I., Shiryayeva N.V., Lopatina N.G. Divergency of reactivity to long-term stressing of rat lines selected to the functional states of the nervous system // Behav. Genet. 1993. V. 23. P. 499–503.
 173. Vecsei L., Szalardy L., Fulop F., Toldi J. Kynurenines in the CNS: recent advances and new questions // Nat. Rev. Drug Discov. 2013. V. 12. № 1. P. 64–82.
 174. Veenema, A.H., Neumann I.D. Neurobiological mechanisms of aggression and stress coping: a comparative study in mouse and rat selection lines // Brain Behav. Evol. 2007. V. 70. P. 274–285.
 175. Viggiano D., Vallone D., Ruocco L.A., Sadile A.G. Behavioural, pharmacological, morpho-functional molecular studies reveal a hyperfunctioning mesocortical dopamine system in an animal model of attention deficit and hyperactivity disorder // Neurosci. Biobehav. Rev. 2003. V. 27. № 7. P. 683–689.
 176. Viggiano D., Vallone D., Welzl H., Sadile A.G. The Naples High- and Low- Excitability rats: selective breeding, behavioral profile, morphometry, and molecular biology of the mesocortical dopamine system // Behav. Genet. 2002. V. 32. № 5. P. 315–333.
 177. Virok D.P., Kis Z., Szegedi V. et. al. Functional changes in transcriptomes of the prefrontal cortex and hippocampus in a mouse model of anxiety // Pharmacol. Rep. 2011. V. 63. № 2. P. 348–361.
 178. Vitiello B., Stoff D. M. Subtypes of aggression and their relevance to child psychiatry // J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry. 1997. V. 36. P. 307–315.
 179. Yano J., Valentine M.S., Van Houten J.L. Novel insights into the development and function of cilia using the advantages of the *Paramecium* cell and its many cilia // Cells. 2015. V. 4. P. 297–314.
 180. Zagotta W.N., Hoshi T., Aldrich R.W. Restoration of inactivation in mutants of Shaker potassium channels by a peptide derived from ShB // Science. 1990. V. 50. № 49807. P. 568–571.

Genetically Determined Excitability of The Nervous System: Impact on Brain Function and Behavior

N. A. Dyuzhikova, N. G. Lopatina

Pavlov Institute of Physiology of the RAS, St. Petersburg, 199034 Russia

e-mail: dyuzhikova@infran.ru

Abstract – The study of connections between the action of genes and the implementation of behavior involves analyzing their influence on the structure and functions of the nervous system at different levels of its organization, among which special importance is given to the basic properties of nervous processes, the excitatory process and the excitability of the nervous system. The review is devoted to a historical examination of studies devoted to elucidating the role of hereditarily determined excitability in determining the functional characteristics of the nervous system, its influence on the brain and behavior, and revealing the physiological and genetic mechanisms of their interaction using animal models of different phylogenetic levels.

Key words: nervous system, excitability, brain, behavior, physiological and genetic analysis.