

УДК 57.02.591.1.575.32

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЗГА ЧЕЛОВЕКА (КРАТКИЙ ОБЗОР)

© 2022 г. И. И. Полетаева*

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, биологический факультет, Москва, Россия

*e-mail: ingapoletaeva@mail.ru

Поступила в редакцию 31.07.2021 г.

После доработки 20.09.2021 г.

Принята к публикации 20.09.2021 г.

Рассматриваются основные принципиальные вопросы создания линий лабораторных животных, моделирующих заболевания мозга человека. Большое число данных по экспрессии патологических признаков у лабораторных животных, воспроизводящих то или иное заболевание мозга человека, нуждается в интегральной оценке, основные подходы к которой изложены в обзоре. Рассматриваются основные требования, предъявляемые к лабораторной модели в целом, а также общие данные о подходах к формированию лабораторных моделей заболеваний ЦНС. Отдельно анализируется соотношение требований стандартизации условий проведения тестов на животных и необходимости учета уникальности каждой из соответствующих моделей. Дискуссионным, в определенной степени, оказывается и проблема благополучия экспериментальных животных при подобных экспериментах. Важным аспектом данной проблемы является также понимание общих биологических закономерностей формирования поведения животного, необходимое для адекватной интерпретации “модельных” экспериментов. Рассматривается также такой аспект создания лабораторных моделей, как оценка отдаленных последствий ранних воздействий. Кратко перечисляются генетические модели некоторых заболеваний ЦНС. В домене наших знаний о механизмах синдрома Дауна и болезни Альцгеймера имеются быстро накапливающиеся знания о возможности исправления таких дефектов ЦНС. Кратко приведены основные положения концепции эндофенотипов и концепции LEARN.

Ключевые слова: лабораторные животные, унификация тестов, требования к модели, нейрогенетика, эндофенотип, LEARN

DOI: 10.31857/S0042132422010069

“Animal models represent experimental preparations developed in one species for the purpose of studying phenomena occurring in another species. In the case of animal models of human psychopathology one seeks to develop syndromes in animals which resemble those in humans in certain ways in order to study selected aspects of human psychopathology”
(McKinney, 1984, p. 77–96).¹

ВВЕДЕНИЕ

Трансляционная медицина – это быстро развивающийся междисциплинарный подход к диагностике и к биомедицинским исследованиям сложных заболеваний человека. Его цель – ускорить разработку новых диагностических подходов и методов лечения с помощью, в частности, использования лабораторных моделей. Генетическая основа многих заболеваний мозга человека

известна достаточно давно. Описаны четкие хромосомные аномалии (например, синдром Дауна), мутации конкретных локусов хромосом (синдром Ретта, “ломкая X-хромосома”, синдромы Ангельмана и Прадера–Вилли и др.). Известны также семейные заболевания, установить генетическое определение которых не всегда просто (например, шизофрения). Четко моногенных психических заболеваний описано мало (Jacobson, Cryan, 2010).

¹ “Модели на животных представляют собой экспериментальные препараты, которые разрабатываются для одного вида с целью изучения явлений у другого вида. В случае моделирования на животных психопатологии человека обычно пытаются воспроизвести у животного такие синдромы, которые по ряду признаков были бы похожи на таковые у человека, с целью изучения определенных аспектов психопатологии человека” (McKinney, 1984, p. 77–96).

Теоретической основой создания генетических моделей заболеваний человека на лабораторных мышах является установленная гомология между геномами мыши и человека (Buchberg et al., 1989; Searle et al., 1994). Генетическая детерминированность многих патологических признаков, которые можно обнаружить у животных (например, неврологические мутации мыши, аудиогенная эпилепсия, спонтанные судороги), является важным логическим обоснованием для попыток создания адекватных генетических моделей болезней человека. Однако известно, что многие отклонения в поведении животного (нарушения эмоциональности, аномальная тревожность, стереотипии) имеют (как и у человека) сложную, не всегда идентичную генетическую детерминацию, и в связи с этим создаваемые в лабораториях модели могут сильно различаться.

На основе экспериментальных исследований последних десятилетий постепенно формируются представления о пригодности той или иной лабораторной модели для разработки путей коррекции заболевания мозга человека, в особенности в случаях, когда для моделируемого заболевания установлено генетическое определение (Schughart et al., 2013; Nadeau, Auwerx, 2019; Liu et al., 2020). Получены реальные указания на возможность коррекции неврологических отклонений и нарушений поведения у животных с генетическими отклонениями, гомологичными таковым человека. При этом можно видеть перспективы клинического использования таких разработок (De Filipis et al., 2011; Sakurai et al., 2011; Colas et al., 2013; Martínez-Cué et al., 2014; Deidda et al., 2015; Zhang, Li, 2015; El-Bakly et al., 2019 и др.).

При анализе наследования психических заболеваний, когда нет указаний на существование конкретной мутации, оценки величины наследуемости бывают очень высокими (для шизофрении – более 80%). Иными словами, в таких случаях дефект определяется действием большого числа генов с небольшими эффектами, которые суммируются с воздействием средовых факторов (Lahiri et al., 2009). Поскольку у человека невозможно контролировать эффект средовых факторов, перспективным подходом такого направления оказывается разработка лабораторных моделей на животных.

Очевидным источником скептицизма в перспективности использования животных для создания таких моделей является невозможность анализировать у них сложные нарушения психики человека. Однако важны и основные постулаты подобного моделирования: консервативность функции гена (в разных организмах), наличие функционального полиморфизма такого гена у модели и у человека, в также обоснованность выбора организма для создания модели. Важная

проблема разработки моделей болезней человека на лабораторных животных – это выявление адекватных биомаркеров.

Рассмотреть, даже кратко, все данные по этой теме практически невозможно из-за очень большого объема сведений, а также в силу быстрого развития этой области нейробиологии и разнообразия подобных моделей. Это можно проиллюстрировать заведомо неполным перечислением моделей некоторых генетических заболеваний мозга человека: болезнь Альцгеймера, синдром Дауна, синдром Ретта, алкоголизм, ADHD (attention deficit hyperactivity syndrome, синдром дефицита внимания и гиперактивности), расстройства аутистического спектра, микроцефалия, мегенцефалия, болезнь Хантингтона, болезнь Паркинсона, болезнь Шарко–Мари–Тута, биполярное расстройство, шизофрения, депрессия, наркомания, дислексия, синдром ломкой X-хромосомы, эпилепсия, нарколепсия, синдром Вильямса–Берена, синдромы Ангельмана и Прадера–Вилли, анемия Фанкони, синдром Коффин–Лоури, синдром Дравета, мышечная дистрофия Дюшена и др.

ЛАБОРАТОРНАЯ МОДЕЛЬ И ТРЕБОВАНИЯ, К НЕЙ ПРЕДЪЯВЛЯЕМЫЕ

Универсальное определение понятия “модель” (от латинского *modulus* – мера, аналог, образец) – упрощенное воспроизведение реального объекта и процессов, в нем происходящих.

Создаваемые лабораторные модели заболеваний мозга человека (как частный случай биологических моделей) должны отвечать следующим трем главным критериям (Belzung, Lemoine, 2011). Это, во-первых, внешнее сходство (*face validity*). И условия проведения тестов, и получаемые результаты должны быть похожими на моделируемый признак человека. Во-вторых, это сходство механизмов возникновения изучаемой патологии у человека и у животного, представляющего собой модель данного заболевания (*construct validity*), то есть сходство путей развития исследуемых отклонений (Maximino et al., 2010). В-третьих, модель должна обладать предсказательной силой (*predictive validity*). Исследование предполагаемой модели не только должно показать сходство симптома заболевания человека и данных некоего единичного теста на животных. Оно также должно давать адекватные результаты и при использовании иных, чем рассматриваемый метод анализа, тестов (которые также адресованы оценке исследуемого признака).

В настоящее время считаются важными еще два требования. Это дискриминантность данной модели (*discriminant validity*), то есть модель должна быть точной, воспроизводящей именно моделируемый признак, в отличие от других,

близких к нему (например, требуется оценка у животного именно тревожности, но не страха). Это также и конвергентность модели (convergent validity), то есть проявление в данной модели сходных по биологическому содержанию показателей разных тестов. Например, особенности показателей теста приподнятого крестообразного лабиринта и теста открытого поля должны быть сходными по “рисунку” (McOmish et al., 2014) (что, конечно, совпадает и с требованиями predictive validity).

Важным положением общих представлений о биологических моделях является возможность (и даже необходимость) создания именно генетических моделей сложных заболеваний ЦНС человека. Создание таких моделей базируется не только на знаниях, касающихся данного моделируемого заболевания, но и на понимании основных механизмов поведения животных (см. ниже). Однако очевидно, что в случае большинства заболеваний мозга человека (и в особенности психических болезней) выявить конкретные гены не всегда возможно. Для многих случаев знания об общих закономерностях формирования конкретных элементов поведения и их прогрессивное развитие в условиях патологии могут быть достаточно важны.

ОБЩИЕ ДАННЫЕ О ЛАБОРАТОРНЫХ МОДЕЛЯХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЗГА ЧЕЛОВЕКА

Важность использования биологических моделей (и генетических моделей в частности) для исследования заболеваний мозга человека сомнений не вызывает (Kas et al., 2011; Mitchell et al., 2011; McOmish et al., 2014; Geschwind, Flint, 2015; Lloyd et al., 2016; Nadeau, Auwerx, 2019). На больших выборках больных с психическими отклонениями показано, что можно обнаружить группы генов, общих для разных заболеваний, то есть “перекрытие” (overlap) таких списков. Это показано, например, для шизофрении и биполярного расстройства, а также для случаев расстройства внимания при разных психических заболеваниях (O’Donovan, Owen, 2016; Witt et al., 2017; Hamerschlag et al., 2020; Yamada et al., 2020). Высказывается предположение, что в основе такой универсальности участия одних и тех же генетических элементов в формировании патологии лежит достаточно большая эволюционная древность нейробиологических основ поведения (Swarup et al., 2019). Сведения об эволюционных корнях многих проявлений поведения имеют большую фундаментальную ценность, но они пока мало продвигают наши знания о нейрофизиологических отклонениях, лежащих в основе аномалий мозга человека, индуцирующих психические заболевания (Wahlsten, 2012). Для изучения механизмов развития таких отклонений психики человека, и для

апробации новых терапевтических подходов требуются данные, полученные на соответствующих биологических моделях. Сложность в исследовании функций ЦНС заключается в том, что для оценки соответствия модели изучаемому признаку (см. выше) нужно рассматривать процессы в системах разных уровней (внутригеномного, эпигенетического, нейрофизиологического). Следует также учитывать особенности строения нервной системы животных разного уровня развития (Wolf, Linden, 2012; Soden et al., 2014; Witte et al., 2014), поскольку ряд ценных данных получают и на достаточно простых организмах (круглые черви, насекомые, рыба *Danio rerio*).

В соответствии с развивающимся представлением о сигнальных путях в реализации функции клетки, то есть о последовательной активации внутриклеточных каскадов, участие таких каскадов продемонстрировано и на лабораторных моделях заболеваний мозга человека. Такие данные получены преимущественно для моделей заболеваний аутистического спектра и болезни Альцгеймера. Оказывается, что нарушения разных звеньев такой цепи (касающиеся функции разных генов и, соответственно, разных структурных белков или регуляторных факторов) могут нередко закончиться практически идентичным или очень сходным нарушением поведения (Cattaneo, Calissano, 2012; Guan et al., 2013 и др.), а иногда и неожиданным эффектом (Dere et al., 2008). В таких случаях, по аналогии с основополагающим положением Ч. Шеррингтона, можно сказать, что нарушение поведения — это реализация “общего конечного пути” некоего процесса (или группы связанных между собой процессов), при котором могут быть изменены разные этапы последовательной цепи событий.

В реакциях лабораторных животных на психофармакологические препараты описана индивидуальная изменчивость реакций, иногда весьма значительная (Lathe, 2004; Dietz et al., 2008; Chadman, 2011; Hager et al., 2014; Näslund et al., 2016 и др.). Такая изменчивость была одной из причин выведения многочисленных инбредных линий лабораторных грызунов (то есть особей с генотипом, сходным почти на 100%). Были проведены исследования, выявившие генетические элементы, связанные с реакцией на фармакологические препараты (Hoffman et al., 2001; Novatta et al., 2007; Reed et al., 2021). Выявление индивидуальных различий в поведении было основой и для создания путем селекции линий, различающихся по конкретным признакам поведения (Garlan, Kelly, 2006; Giorgi et al., 2007 и др.).

Следует также упомянуть о сложностях такого подхода. В работе (Careau et al., 2012) показано, что в разных сериях опытов характер корреляции идентичных признаков поведения оказался раз-

ным у мышей нескольких инбредных линий и у мышей, селективированных на разный уровень активности при беге в колесах. Иными словами, существуют какие-то, пока мало изученные, особенности организации поведения, определяющие его общий рисунок, тогда как конкретное исполнение отдельных признаков поведения может сильно различаться. Это лишний раз иллюстрирует сложность изучаемых феноменов.

В настоящее время эффекты фармакологических препаратов часто оценивают у животных с контрастными реакциями на вещества определенных химических групп (Crawley, Davis, 1982; Phillips et al., 1998; Crabbe et al., 2010; Phillips, Shabani, 2015), как правило, на линиях, выведенных путем селекции. Широко используются также линии с искусственно измененной экспрессией определенных генов (Castilla-Ortega et al., 2010; Merve Fred et al., 2019; Palmer et al., 2021 и др.). Подобные модельные группы не всегда воспроизводят всю сложную феноменологию заболевания человека, однако в ряде случаев подобный подход оказывается успешным. Например, оказалось, что мутантные мыши *VTBR T+tf/J* – удачная модель аутизма (Crawley, Davis, 1982; Ramos et al., 2008; Ellegood, Crawley, 2015; McFarlane et al., 2016 и др.).

Следует, однако, отметить важный для исследования моделей заболеваний мозга человека феномен. Эффекты фармакологических препаратов в условиях нормы, то есть у животных, не имеющих каких-либо особенностей (или дефектов) функции ЦНС, могут отличаться от таковых, полученных на лабораторных моделях патологии (Würbel, 2002; Cryan, Slattery, 2007; Bouwknecht, Paylor, 2008; van der Staay et al., 2009; Jacobson, Cryan, 2010). Это подчеркивает важность моделирования именно дисфункций ЦНС. В случае лабораторных моделей тревожности это проявляется особенно четко (Bouwknecht, Paylor, 2008).

Проект “Геном человека” и разработка новых генетических и молекулярно-биологических методов позволили выявить особенности генетического определения ряда сложных признаков, лежащих в основе дисфункции мозга человека (Kas et al., 2007; Rogaev, 2012; Geschwind, Flint, 2015; Liu et al., 2020 и др.). Многие авторы отмечают, что данные, которые можно получить на человеке, недостаточны для получения полной картины влияния генотипа на развитие болезни (Phillips et al., 2002; Schughart et al., 2013; Liu et al., 2020 и др.).

Исследования на модельных организмах, преимущественно на мышах, необходимы не только для установления генетической основы заболеваний, но и для поиска возможных путей их коррекции (Cornel et al., 2019). Они проводятся в рамках подходов “прямой” и “обратной” генетики (Palmer, Phillips, 2002; Schughart et al., 2013; Na-

deau, Auwerx, 2019). Это важный источник принципиально новых данных по целому ряду болезней ЦНС человека (Anagnostopoulos et al., 2001; Crawley, 2008; Winston, Koshland, 2016 и др.).

Еще один существенный аспект проблемы создания лабораторных моделей – это взаимодействие генотипа и среды, предполагающее участие эпигенетических механизмов в детерминации признаков поведения, как у лабораторных животных, так и у человека (Crabbe et al., 1999; Lahiri et al., 2009; Lahiri, Maloney, 2012). Современный метод GWAS (Genome Wide Association Study, полногеномное исследование ассоциации), позволяющий проводить количественную оценку экспрессии генов в разных отделах мозга у животных разных генотипов, также чрезвычайно важен для данной проблемы (Mohajeri, Giese, 2012).

Существует мнение, что оценку валидности конкретной модели заболевания человека следует рассматривать не только на уровнях генотипа и фенотипа, но и учитывать “энвайротип” (envirotypе), то есть оценивать экспрессию признака в разных условиях среды. Это относится и к описанию фенотипа моделируемого заболевания человека *per se* (McOmish et al., 2014). В то же время некоторые авторы полагают, что исследований популяций человека и культур клеток в соединении с компьютерным моделированием достаточно для прогресса в этой области, и привлечения данных по лабораторным моделям не требуется (FitzGerald et al., 2018). Однако сложность феноменологии даже простых элементов поведения может говорить в пользу важности анализа патологических признаков на моделях.

В настоящее время существуют лабораторные модели, воспроизводящие нарушения в выполнении животными условно простых реакций. Это могут быть, например, особенности моторики, судорожные состояния (Kelly et al., 2010; Löscher, 2016), аномалии эмоциональной сферы (депрессия и патологическая тревожность) (Kalueff et al., 2007; Ramos et al., 2008; Slattery, Cryan, 2014), а также различия в общей возбудимости (Cerbone et al., 1993a,b; Viggiano et al., 2002). Наиболее трудными для воспроизведения в моделях на животных и для интерпретации результатов оказываются сложные проявления поведения, связанные с его полигенной генетической основой (Belknap et al., 2001; Phillips et al., 2002; Flint, Munafo, 2013; Huckans et al., 2017; Harrison et al., 2020; Palmer et al., 2021). Именно к этой категории относятся социальное поведение животных (Oddi et al., 2013) и способность к научению и решению логических задач, то есть когнитивная деятельность мозга (Brennan, 2004; Kalueff, Murphy, 2007; Jacobson et al., 2007; Gubner et al., 2010; Stewart, Kalueff, 2012; Blum et al., 2015).

Таким образом, важная часть методологии генетического подхода – это использование линий мышей и крыс с контрастными показателями признаков поведения как в “фоне”, так и при ана-

лизе реакций на фармакологические препараты (Anagnostopoulos et al., 2001; Crawley, 2008; Toledo et al., 2019 и др.). Как говорилось выше, использование GWAS позволяет сравнивать наборы генов, экспрессирующихся в разных отделах мозга, у животных разных генотипов (в частности, у потомков гибридов нескольких инбредных линий) (Letwin et al., 2006; Solberg et al., 2019). Естественно, что при этом проводится и сопоставление таких особенностей с выявляемыми различиями в поведении.

Хромосомное картирование локусов, участвующих в определении признаков поведения (quantitative trait loci, QTL), – также неотъемлемая часть современного генетического подхода в выяснении дифференциального участия некоторых генов в определении количественных признаков, в частности, признаков поведения у животных (Littrell et al., 2018).

Очевидно, что многие из достаточно популярных моделей слишком просты, чтобы быть перспективными объектами исследований в качестве полноценных моделей заболеваний ЦНС человека, но молекулярно-генетические основы некоторых признаков на таких моделях успешно анализируются. Примерами таких упрощенных моделей могут быть нематода *Caenorhabditis elegans* и рыбка *Danio rerio* (моделирование болезни Альцгеймера, процесса старения и др.) (Кротова и др., 2019; Stewart, Kalueff, 2012; Griffin et al., 2017; Nigon, Félix, 2017). Эта информация позволяет подойти к анализу молекулярно-генетических нарушений в подобных моделях (Ramos et al., 2008).

Интерпретация нейробиологических данных, полученных на лабораторных моделях заболеваний мозга человека, встречает, разумеется, и большие трудности, связанные с межвидовыми различиями модельных животных и со сложностью моделируемых феноменов, например, при оценке уровня тревожности животных (Jacobson, Cryan, 2010). Важна и стандартизация проведения лабораторных тестов на предполагаемых моделях.

СТАНДАРТИЗАЦИЯ УСЛОВИЙ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОВЕДЕНИЯ НА ЖИВОТНЫХ – МОДЕЛЯХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЗГА ЧЕЛОВЕКА²

Преคลินิกеские испытания новых фармакологических препаратов для неврологии и психиатрии представляют собой важное звено в оценке эффективности таких веществ. Подобные исследования, а также описание особенностей поведения тех животных, которые используются как модели заболеваний мозга человека, – это повседневная практика современной неврологии. Для получения значимых результатов таких исследо-

ваний требуется их соответствие ряду достаточно строгих правил, касающихся качества лабораторных тестов и лабораторных животных. В частности поднимается вопрос о соотношении необходимой стандартизации условий эксперимента, о размахе биологической вариабельности изучаемых признаков и о биоэтических требованиях (Würbel, 2002; van der Staay, 2006; Voelkl et al., 2020; Eggel, Würbel, 2021; Voelkl, Würbel, 2021).

Для формирования полной и биологически обоснованной базы данных по различным моделям заболеваний мозга человека важна унификация процедур тестирования (Harrison et al., 2020). Исследования поведения требуют использования тщательно выверенных экспериментальных методик. Интерпретация результатов тестирования поведения животного в лаборатории – это сложная проблема, в которой немалую роль играют не всегда очевидные детали. В важной обзорной статье (Bouwknicht, Paylor, 2008) этот вопрос рассмотрен подробно с анализом данных по тревожности, с учетом процедуры тестирования (разные процедуры могут оценивать признак по-разному) и молекулярно-генетического исследования тревожности животных. Как известно, тест “приподнятый крестообразный лабиринт” был достаточно давно предложен для измерения изменений тревожности в ответ на введение производных бензодиазепаина. В серии специальных исследований такое снижение тревожности наблюдали как у мышей C57BL дикого типа, так и у этой линии при “точечных” мутациях в генах $\alpha 1$ и $\alpha 3$ подтипов ГАМК-А-рецептора. Однако выключение рецепторов $\alpha 2$ -подтипа такого эффекта не вызывало (Fiorelli et al., 2008). В то же время при анализе вызванной испугом реакции вздрагивания (startle-response) и при условно-рефлекторной реакции страха выявился иной характер участия рецепторов этих подтипов в формировании поведения. Это лишь один из большого числа примеров того, что признак “тревожность” не един, а представляет собой комплекс феноменов. Иными словами, состояние тревожности, отмечаемое у грызунов в лабораторных тестах, определить значительно сложнее, чем это представлялось ранее. Совокупность подобных свидетельств послужила основанием для разработки новых тестов для оценки этого состояния (Zorumski et al., 2019), эффективность которых еще предстоит установить. Это очевидным образом указывает и на важность стандартизации процедур, и на необходимость учета конкретных деталей эксперимента.

Следует также отметить, что помимо межвидовых различий (и их достаточно четкого воспроизведения в разных лабораториях), обнаруживаются и различия в поведении животных одной линии, содержащихся в разных питомниках (возможное влияние факторов питания, микро-

² Автор считает важным отметить лингвистическую недопустимость выражения “животные модели” при описании лабораторных моделей на животных.

климата и др.), что показано достаточно давно в ставшей “классической” статье (Crabbe et al., 1999).

Интерпретация данных, полученных в экспериментах на животных, это всегда компромисс между максимально обоснованным моделированием реальной картины патологии и формированием выводов, которые должны иметь общий характер. Очевидно, что данные экспериментов на животных следует стандартизировать (для возможности их воспроизведения в других исследованиях). В то же время известно, что данные, полученные в определенных условиях, соответствуют констелляции именно этих условий. Иными словами, “стандартизация” в определенной степени несовместима с обобщенным подходом к оценке таких результатов (Würbel, 2002; van der Staay, Steckler, 2002). Важно также знать, что искусственная мутация (нокаут или нок-ин) может обнаруживать разные эффекты в зависимости от генетического фона линии, на котором она экспрессируется (Würbel, 2002; Jacobson, Cryan, 2007, 2010; Savignac et al., 2011; Nardo et al., 2016). Это относится и к патологическим признакам, полученным на селектированных линиях (Sarkisova et al., 2017).

Еще одним существенным аспектом общего взгляда на проблему моделей является необходимость исследования роли эпигенетических процессов в формировании патологии как при анализе экспрессии определенных генов, так и при выявлении того или иного аномального признака поведения (Lahiri et al., 2009; Wolf, Linden, 2012).

БЛАГОПОЛУЧИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ И МОДЕЛИ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЗГА ЧЕЛОВЕКА

Особенности экспериментов по формированию модели заболевания мозга человека на животных и последовательные стадии такой работы систематично практически не описаны, несмотря на достаточно долгое время их использования (van der Staay et al., 2009). Процесс создания модели включает в себя целый ряд последовательных этапов. Это многократное повторение экспериментов, которому предшествует описание нейрофизиологических предпосылок, позволяющих сформулировать цель создания модели. И создание модели (с выполнением соответствующих требований), и ее последующее тестирование требуют, очевидным образом, мультидисциплинарного подхода, а также четкого понимания биоэтического аспекта такой работы (Jegstrup et al., 2003; Bailoo et al., 2014). Существует мнение, что понятие “благополучие животного” — не достаточно четкое (Holden, 2000; Mertens, Rülcke, 2007). Это затрудняет адекватную оценку соответствующих исследований, хотя не снимает важности контроля уровня испытываемой животным

боли и общего дискомфорта применительно к работам по созданию таких моделей.

ФОРМИРОВАНИЕ ЛАБОРАТОРНОЙ МОДЕЛИ И БИОЛОГИЯ ПОВЕДЕНИЯ

Упомянутая выше важность формирования адекватных моделей заболеваний мозга человека — это определение “места” анализируемого признака (или группы признаков) в общем континуме феноменов поведения животного. При таком анализе делаются попытки выявления конкретных последовательностей двигательных актов с последующим созданием автоматической системы их выявления в общем потоке зарегистрированных движений особи (Braun et al., 2010). Это может относиться и к повторяющимся движениям насекомых (Braun et al., 2010), и к стереотипным движениям чистки шерсти (груминга) у грызунов (Kalueff et al., 2016). Однако в целом для формирования и перспективного использования лабораторных моделей заболеваний мозга человека важно иметь четкое представление и о структуре поведенческого акта, и о закономерностях проявлений поведения. В этом плане важны знания основ этологической концепции ввиду ее универсальности и четкой связи с основными понятиями современной нейрофизиологии мозга.

Физиологические реакции, такие как, например, проявление судорог разного генеза или нарушения моторики у животных и человека достаточно просто сопоставлять между собой для определения валидности той или иной модели. В то же время в случаях более сложных проявлений поведения задача оказывается значительно более трудной. В целом, для понимания сложности соотношения поведения животного и человека (в частности при проявлении неврологической и/или психической патологии) необходимо, с нашей точки зрения, сопоставлять феномены поведения со структурой акта поведения в свете классической этологической концепции.

В соответствии с ее положениями при развитии в организме состояния той или иной мотивации животное стремится его удовлетворить. Это поиск пищи при голоде, поиск полового партнера при половом возбуждении, это стремление избежать угрожающей или опасной ситуации. Для этого животное отыскивает ключевые раздражители, реакция на которые позволяет осуществить завершающий акт, который снижает сформировавшуюся мотивацию. Это отыскание пищи (например, по запаху или по внешнему виду добычи), отыскание полового партнера (по вторичным половым признакам — внешнему виду, запаху,

и/или специфическим звукам) или отыскание безопасного места (например, избегание ярко освещенного пространства и уход в темную часть данного местообитания). Фазе поиска ключевого раздражителя (в русскоязычной литературе ее называют “поисковое поведение”, в англоязычной – appetitive behavior), то есть поведению, которое реализуется перед совершением инстинктивного завершающего акта, свойственна высокая пластичность и изменчивость под влиянием внешних условий. Именно к этой фазе относится формирование индивидуального опыта, то есть обучение, и решение элементарных логических задач, и привыкание к ряду стимулов окружающей среды и т.д. Разумеется, тут дается предельно упрощенное изложение данной концепции, но она может служить канвой для построения соответствия поведенческих элементов в реакциях животного и в поведении человека. Этот подход существенно важен и для определения степени соответствия элементов поведения животного, которые предполагается использовать как модель, тому или иному патологическому состоянию ЦНС человека.

ПРИМЕРЫ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЗГА ЧЕЛОВЕКА

Синдром Дауна (аномалии развития при трисомии по 21-й хромосоме) и болезнь Альцгеймера (нарастающие симптомы нарушения когнитивной сферы и адаптивного поведения) наиболее полно изучены генетически как у человека, так и на генетических моделях. Этим объясняется и значительное число работ по этим проблемам, и достаточно многочисленные исследования попыток терапии, проведенные на генетических моделях с перспективой их внедрения в клинику.

Рамки настоящего обзора не позволяют привести описание известных сегодня (и перспективных) моделей генетических заболеваний мозга человека, можно лишь упомянуть о ряде таких моделей болезни Альцгеймера (БА) и синдрома Дауна (СД). Отметим, что кластер генов, мутации которых являются одной из причин развития БА, расположен на 21-й хромосоме человека, и, следовательно, не удивительно, что у больных СД (при “трисомическом” дисбалансе экспрессии генов) в возрасте после 30 лет воспроизводится симптоматика БА. Анализ нарушений поведения мышей – моделей СД – выявил особенности их поведения, характерные и для моделей БА (Hamlett et al., 2016; Antonarakis, 2017). Иными словами, генетические модели как для СД (трисомия 21-й хромосомы), так и для БА четко указывают на

важность этой части кариотипа для нормальной функции ЦНС.

Раннее начало БА человека связано с мутациями трех генов с полной пенетрантностью. Это ген APP (белок-предшественник бета-амилоида) и гены пресенилинов (*PS1* и *PS2*), в которых происходит дисбаланс процессинга APP вследствие мутантных изменений. Показана также патогенетическая роль гиперфосфорилирования тау-белка (образование межклеточных отложений, neurofibrillary tangles), а также участие в формировании патологии при БА одного из аллелей ($\epsilon 4$) гена аполипопротеина E (*APOE*) (Lee, Han, 2014; Esquerda-Canals et al., 2017; Steubler et al., 2021). Генетические модели БА на мышах формируют путем введения в геном упомянутых выше мутантных форм генов человека, поскольку у грызунов не описано естественного развития БА. Естественно развивающиеся симптомы, характерные для БА, описаны только у мышиного лемура *Micromys murinus* (Bons et al., 2006).

Создано несколько генетических моделей СД, но ни одна из них не воспроизводит полной картины заболевания человека, поскольку, помимо аномалий в функции ЦНС, при трисомии-21 обнаруживается патологическое состояние многих органов. Создание генетической модели СД базировалось на синтении хромосом человека и мыши: в 16-й хромосоме мыши имеется большой участок, синтенированный хромосоме 21 человека. Однако мыши “трисомики-16” нежизнеспособны. Выходом из этой ситуации оказалась возможность получения мышей с частичной трисомией по 16-й хромосоме, у которых имеется 3 копии того участка, который гомологичен части хромосомы 21 человека. Мыши-химеры (то есть животные, у которых часть клеток несет трисомию-16, а часть – нормальна) также использовались в качестве модели СД. У таких генетических моделей СД описаны многочисленные аномалии поведения, в том числе снижение памяти и способности к обучению (Gupta et al., 2016; Antonarakis, 2017; Herault et al., 2017; Tayebati et al., 2020). При использовании одной из таких моделей, а именно, наиболее популярной – Ts65Dn, была обнаружена частичная компенсация дефектов ЦНС при фармакологических воздействиях. Такими воздействиями оказались: блокада ГАМК-A-рецепторов, раннее введение флуоксетина, модуляция функции *locus coeruleus* (стволовая структура, содержащая основной массив норадренергических нейронов мозга), стимуляция нейрогенеза и действие ряда других фармакологических агентов (Chakrabarti et al., 2011; Gardiner, 2014; Martínez-

Cué et al., 2014; Fortress et al., 2015; Rueda et al., 2020; Tayebati et al., 2020).

Поиск путей коррекции еще двух заболеваний человека – бокового амиотрофического склероза (БАС) и эпилепсии – также зависит от успехов в разработке соответствующих лабораторных моделей. БАС – это неоднородная группа заболеваний, общим элементом которых является дегенерация мотонейронов разных отделов головного и спинного мозга. Примерно 10% случаев БАС относят к “семейным” формам, то есть связанным с наследуемым генетическим отклонением, но большинство случаев БАС относят к “спорадическим” и имеющим различное происхождение (Riancho et al., 2019). Отмечается, что триггерами заболевания у разных больных могут быть различающиеся элементы сложных каскадов. Однако, несмотря на несхожие пути развития болезни, конечным исходом БАС является дегенерация мотонейронов, для выяснения механизма которой и используются различные модели. С их помощью (Galán, 2007; Nardo et al., 2016; Riancho et al., 2019; Bonfanti et al., 2020) анализируют относительную роль особенностей экспрессии генов разных групп в генезе БАС: белкового обмена, оксидантного стресса, нарушений аксонального транспорта, роли глиальных клеток разных групп и связи течения болезни с микроокружением нейронов.

Моделирование судорожных состояний, наиболее известными из которых являются эпилепсия и эпилептиформные припадки, имеет давнюю историю (Kandratavicius et al., 2014; Grone, Varaban, 2015). Эти модели позволяют оценивать перспективность исследования и механизмов развития судорог (например, роль дисфункции ряда ионных каналов), и эффектов про- и противосудорожных средств на лабораторных животных. Как генерализованные, так и парциальные судороги можно успешно воспроизводить в эксперименте с помощью разнообразных хемоконвульсантов, при этом наиболее часто проводят исследование моделей височной формы эпилепсии человека, анализируя так называемый феномен раскочки или киндлинга (kindling) (McIntyre et al., 2002). В то же время существует ряд линий грызунов с созданной путем селекции генетической предрасположенностью к судорогам (например, мыши линии el, см. Suzuki, 2013), и в частности линий крыс KM, GEPR и WAR с предрасположенностью к судорожным припадкам в ответ на звук (Garcia-Cairasco et al., 2017; Poletaeva et al., 2017). Важность исследований эпилептогенеза с использованием таких моделей очевидна, поскольку и у человека описана генетическая предрасположенность к этому заболеванию

(Picard, 2003; Nabbout, Scheffer, 2013; Demarest, 2018).

ОБЩИЕ КОНЦЕПЦИИ ГЕНЕЗА ПАТОЛОГИИ МОЗГА (ЭНДОФЕНОТИП И LEARn)

В создании моделей заболеваний мозга человека существует ряд эмпирических подходов – от копирования отдельных симптомов заболевания до попыток воспроизвести в модели очень сложные состояния. Вместе с тем, в стремлении создать теоретическую канву формирования таких моделей важную роль играет представление об эндофенотипах, то есть о ключевых признаках фенотипа, интересующего исследователя – создателя будущей модели. Это понятие было введено с целью заполнения пробела между сложными симптомами болезни и выявляемыми генетическими особенностями, и это иногда называют “промежуточным фенотипом”. Авторами представления об эндофенотипе были Готтесман и Гоулд (Gottesman, Gould, 2003; Gould, Gottesman, 2006). Можно сказать, что эта концепция была предложена для формирования четких программ с целью изучения генетических основ аномалий функции ЦНС человека и лабораторных моделей.

Основные положения концепции эндофенотипов:

- эндофенотип – это доступный измерению отрезок пути от гена к признаку;
- эндофенотип – это группа признаков (но не симптомов);
- эндофенотипами могут быть оцениваемые количественно комплексы нейрофизиологических, биохимических, эндокринных, нейроанатомических, когнитивных и нейропсихологических признаков;
- эндофенотипы наследуются, они стабильны и независимы от состояния;
- при создании моделей заболеваний человека на животных следует ориентироваться не на имитацию симптомов, а на выявление отчетливых групп внутренних признаков (то есть именно эндофенотипов);
- в популяции эндофенотип ассоциирован с исследуемым заболеванием;
- в семьях с исследуемым заболеванием эндофенотип и заболевание оказываются сцепленными.

Концепция эндофенотипов удобна и перспективна при исследовании генетических и общепатологических основ происхождения ряда психических заболеваний. Предполагается, что

эндофенотипы могут быть указанием на вклад продуктов определенных генов в изучаемый фенотип, то есть это частные фенотипы с четкой генетической основой. Это означает, что эндофенотип ближе к генам, чем симптом, который характерен для исследуемого заболевания (Kas et al., 2011).

Известно, что проявления заболеваний мозга человека и разнообразны, и многолики. Некоторые из них (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и ряд других) относятся к группе дегенеративных расстройств. Они проявляются преимущественно в позднем возрасте с постепенной потерей клеточных элементов мозга, сопровождающейся деменцией и др. В то же время существуют заболевания очень молодого возраста (например, аутизм), тогда как биполярное расстройство и шизофрения проявляются у взрослых молодых людей. Установлено, что у многих таких болезней имеются генетические факторы риска. Однако известно, что можно нести “аллель риска”, но не заболеть (это так называемая неполная пенетрантность, связанная с полигенным определением заболевания и влиянием внешних факторов). Интегральный подход к этой сложной проблеме намечен в концепции LEARn (Latent Early-life Associated Regulation) (Lahiri et al., 2009; Lahiri, Maloney, 2012), в соответствии с которой можно выделить 4 типа течения заболеваний, в зависимости от реакций данного генотипа на внешние воздействия, а также от момента экспозиции организма действию этих факторов. Предлагаемая схема основана на многочисленных экспериментальных данных о важной роли эпигенетических процессов, которые определяют конкретный результат взаимодействия генотипа и внешних факторов в развитии определенной болезни.

На предлагаемой авторами (рис. 1) схеме (Lahiri et al., 2009) представлены 4 варианта возможного формирования патологического состояния. Первый вариант – острое заболевание (как результат “одного удара”, single hit). Вредоносное воздействие или аномальное состояние (включая мутации) вызывает немедленный или почти немедленный эффект, провоцирующий снижение исследуемой функции, которое перерастает в симптомы заболевания. Второй вариант – хроническое заболевание (один “удар”) развивается в ответ на острое воздействие. Результат такого вредоносного воздействия и возникшего аномального состояния – немедленный или почти немедленный эффект, вызывающий снижение исследуемой функции, которое перерастает в симптомы заболевания, длящиеся всю жизнь или в течение значительного периода времени. Тре-

тий вариант – заболевание с одним “ударом” и отсроченным началом. Вредоносное воздействие и аномальное состояние вызывают немедленные или почти немедленные изменения, но проявления остаются на субклиническом уровне в течение протяженного периода. Со временем снижение функции усиливается до патологического уровня (в условиях отсутствия второго “удара”). Четвертый вариант – заболевание с двумя “ударами” и отсроченным началом. Вредоносное воздействие или аномальное состояние воздействует на организм, но болезненное состояние не развивается. Эффект такого воздействия поддерживается на протяжении жизни без видимых проявлений, если не происходит второго “удара”. Последствия второго “удара” реализуются на фоне уже измененного состояния (в результате первого “удара”), и происходит развитие заболевания.

Несмотря на формальность предлагаемой классификации, она может оказаться полезной для оценки относительной роли генотипа и особенностей (интенсивности и времени) средовых воздействий. Такая (но, может быть, и более подробная) классификация важна для выяснения сложного характера эффектов взаимодействия генотипа и среды. Решение этого вопроса в случае каждой конкретной модели заболевания мозга человека может быть важным для разработки методов коррекции генетического дефекта с учетом, в том числе, и общих нарушений метаболизма (Lahiri, Maloney, 2012). Накопленные к настоящему времени данные по этой проблеме требуют подробного и разностороннего описания (Soden et al., 2014; Liu et al., 2020). Предлагаемая схема может быть полезной для оценки и развития генетических заболеваний, и для анализа динамики формирования патологии на генетических моделях заболеваний ЦНС человека (в том числе и заболеваний с полигенным определением).

ЛАБОРАТОРНЫЕ МОДЕЛИ И ИССЛЕДОВАНИЕ ОТДАЛЕННЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ РАННИХ ВОЗДЕЙСТВИЙ

В современной медицине достаточно давно существует еще одна очень серьезная проблема. Речь идет об изменениях физического состояния и психики человека после сильного отрицательно-го воздействия на организм в период раннего развития (в пре- и в постнатальном онтогенезе) (Koehl et al., 2001). К таким воздействиям относят неблагоприятные средовые факторы (например, инфекция и/или состояние стресса матери) и воздействия, связанные с психическими заболеваниями родителей, влияющими на формирование

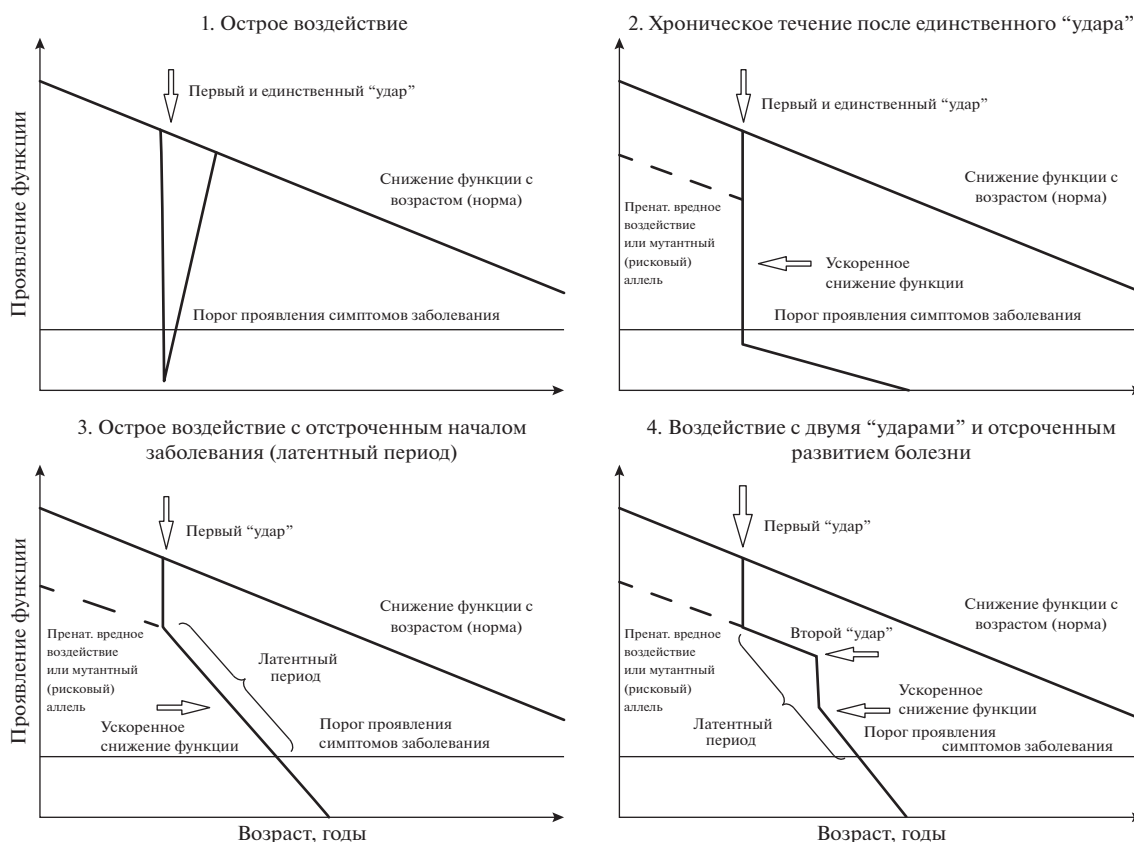


Рис. 1. Схема возможных вариантов развития заболевания во времени в условиях одного или двух “ударов” (см. текст), а также эпигенетических и/или мутационных событий (по Lahiri et al., 2009, с изменениями). Ось ординат – степень проявления некоей функции организма, ось абсцисс – возраст (годы).

психики ребенка (Heim et al., 2002). Основная информация по этому вопросу в экспериментах на животных получена при оценке отдаленных эффектов воздействия химических или физических факторов (например, гипоксия, стресс матери, введение некоторых фармакологических препаратов и т.д.) (Полетаева и др., 2012; Branchi et al., 2006; Pryce et al., 2011; Rodrigues et al., 2011; Vorhees, Makris, 2015; Houwing et al., 2019). Даже такое воздействие, как раннее прекращение материнского вскармливания вызывало у мышей во взрослом возрасте усиление агрессивности и тревожности (Kanari et al., 2005). Пример важности учета ранних средовых воздействий – это исправление неврологического дефекта у мышей с мутантным геном (модель болезни Хантингтона). Оказалось, что обогащение условий среды и тренировка локомоции у молодых животных вызвали ослабление неврологического дефекта у взрослых мышей (Mo et al., 2016).

Эпигенетическим механизмам реализации отдаленных эффектов ранних воздействий также

уделяется большое внимание, причем показано, что последствия воздействий на развивающийся организм можно увидеть не только у взрослого животного, но и у особей последующих поколений (Zucchi et al., 2012; Daskalakis et al., 2013; Gapp et al., 2014; Karen, Rajan, 2019). И экспериментальные, и клинические данные показывают важную роль индивидуальных различий и генотипа в реализации отдаленных эффектов ранних воздействий на развивающийся организм (Полетаева и др., 2012; Savignac et al., 2011; Guan et al., 2013; Boersma, Tamashiro, 2015; Umemori et al., 2015).

Очевидно, что это направление нейробиологии важно для понимания особенностей психического развития и неврологического статуса детей и подростков (Sharbaugh et al., 2003), хотя, по данным целого ряда работ, такие отдаленные эффекты могут обнаруживаться у человека и в более поздние возрастные периоды (Gilmer et al., 2003; Birn et al., 2017; Lovallo et al., 2017; Tomassi, Tosato, 2017).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Взаимодействия систем, управляющих даже относительно простыми признаками поведения, достаточно сложны, и при решении этой проблемы применяют классические экспериментальные подходы, используемые в генетике поведения. Примером этого могут быть результаты селекции мышей на разный уровень активности при “беге в колесах”, позволившие увидеть сложность генетического определения этого признака (Garlan, Kelly, 2006; Nehrenberg et al., 2010 и др.). Другой пример – выявление корреляции ряда признаков поведения с площадью проекций мшистых волокон на базальные дендриты пирамидных клеток поля CA3 гиппокампа (Lipp et al., 1989; Crusio, Schwegler, 2005). Развитие новых методов определения участия количественных признаков в поведении (рекомбинантные инбредные линии, РИЛ, Quantitative Trait Loci, QTL, Genome Wide Association Study, GWAS и др.), а также генно-инженерных технологий по усилению или ослаблению экспрессии конкретных генетических элементов значительно увеличили наши знания о роли многих генов в определении признаков поведения. Их использование позволяет выявить роль тех или иных сигнальных каскадов, определяющих проявление ряда аспектов поведения, в том числе и когнитивного (Hahn, 2016). Продукты генов-звеньев сигнальных каскадов (в активированной форме или, наоборот, их отсутствие вследствие инактивации генов) определяют работу сложных систем. При формировании генетических моделей заболеваний мозга человека функциональная роль таких систем постепенно начинает учитываться. Это четко видно при анализе реакции организма при активации стресс-системы мозга (Amin et al., 2015). Данные таких исследований дают ценный материал для понимания нейробиологических механизмов поведения животного, что важно для понимания закономерностей и механизмов развития патологических состояний мозга человека (Garlan, Kelly, 2006; Lahiri, Maloney, 2012; Eyolfson et al., 2021).

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена в рамках в рамках научного проекта государственного задания МГУ № 121032500080-8 и при поддержке Междисциплинарной научно-образовательной школы Московского университета “Мозг, когнитивные системы, искусственный интеллект”.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей и животных в качестве объектов изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Кротова Н.А., Лакстыгал А.М., Таранов А.С. и др.* Зебраданию (zebrafish) как новая перспективная модель в трансляционной нейробиологии // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2019. Т. 105. № 11. С. 1417–1435.
<https://doi.org/10.1134/S0869813919110062>
- Полетаева И.И., Перепелкина О.В., Бояришинова О.С. и др.* Неонатальные инъекции фармакологических препаратов и их генотип-зависимые отдаленные эффекты у мышей и крыс // Онтогенез. 2012. Т. 43. № 6. С. 387–400.
- Anagnostopoulos A.V., Mobraaten L.E., Sharp J.J., Davisson M.T.* Transgenic and knockout databases: behavioral profiles of mouse mutants // *Physiol. Behav.* 2001. V. 73. № 5. P. 675–689.
[https://doi.org/10.1016/s0031-9384\(01\)00525-x](https://doi.org/10.1016/s0031-9384(01)00525-x)
- Antonarakis S.E.* Down syndrome and the complexity of genome dosage imbalance // *Nat. Rev. Genet.* 2017. V. 18. № 3. P. 147–163.
<https://doi.org/10.1038/nrg.2016.154>
- Bailoo J.D., Reichlin T.S., Würbel H.* Refinement of experimental design and conduct in laboratory animal research // *ILAR J.* 2014. V. 55. № 3. P. 383–391.
<https://doi.org/10.1093/ilar/ilu037>
- Belknap J.K., Hitzemann R., Crabbe J.C. et al.* QTL analysis and genomewide mutagenesis in mice: complementary genetic approaches to the dissection of complex traits // *Behav. Genet.* 2001. V. 31. № 1. P. 5–15.
<https://doi.org/10.1023/a:1010249607128>
- Belzung C., Lemoine M.* Criteria of validity for animal models of psychiatric disorders: focus on anxiety disorders and depression // *Biol. Mood Anx. Disord.* 2011. V. 1. № 1. P. 1–14.
<https://doi.org/10.1186/2045-5380-1-9>
- Birn R.M., Roeber B.J., Pollak S.D.* Early childhood stress exposure, reward pathways, and adult decision making // *PNAS USA.* 2017. V. 114. № 51. P. 13549–13554.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1708791114>
- Blum K., Thanos P.K., Oscar-Berman M. et al.* Dopamine in the brain: hypothesizing surfeit or deficit links to reward and addiction // *J. Reward Defic. Syndr.* 2015. V. 1. № 3. P. 95–104.
<https://doi.org/10.17756/jrds.2015-016>
- Bonfanti E., Bonifacino T., Raffaele S. et al.* Abnormal up-regulation of GPR17 receptor contributes to oligodendrocyte dysfunction in SOD1 G93A mice // *Int. J. Mol.*

- Sci. 2020. V. 21. №7. P. 2395.
<https://doi.org/10.3390/ijms21072395>
- Bons N., Rieger F., Prudhomme D. et al.* *Microcebus murinus*: a useful primate model for human cerebral aging and Alzheimer's disease // *Gen. Brain Behav.* 2006. V. 5. № 2. P. 120–130.
<https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2005.00149.x>
- Boersma G.J., Tamashiro K.L.* Individual differences in the effects of prenatal stress exposure in rodents // *Neurobiol. Stress.* 2015. V. 1. P. 100–108.
- Bouwknacht J.A., Paylor R.* Pitfalls in the interpretation of genetic and pharmacological effects on anxiety-like behaviour in rodents // *Behav. Pharmacol.* 2008. V. 19. № 5–6. P. 385–402.
<https://doi.org/10.1097/FBP.0b013e32830c3658>
- Branchi I., D'Andrea I., Sietzema J. et al.* Early social enrichment augments adult hippocampal BDNF levels and survival of BRDU-positive cells while increasing anxiety- and “depression”-like behavior // *J. Neurosci. Res.* 2006. V. 83. № 6. P. 965–973.
<https://doi.org/10.1002/jnr.20789>
- Brennan F.X.* Genetic differences in leverpress escape/avoidance conditioning in seven mouse strains // *Gen. Brain Behav.* 2004. V. 3. P. 110–114.
- Braun E., Geurten B., Egelhaaf M.* Identifying prototypical components in behaviour using clustering algorithms // *PLoS One.* 2010. V. 5. № 2. P. e9361.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009361>
- Buchberg A.M., Brownell E., Nagata S. et al.* A comprehensive genetic map of murine chromosome 11 reveals extensive linkage conservation between mouse and human // *Genetics.* 1989. V. 122. P. 153–161.
- Careau V., Bininda-Emonds O.R.P., Ordonez G., Garland T. Jr.* Are voluntary wheelrunning and open-field behavior correlated in mice? Different answers from comparative and artificial selection approaches // *Behav. Genet.* 2012. V. 42. P. 830–844.
<https://doi.org/10.1007/s10519-012-9543-0>
- Castilla-Ortega E., Sánchez-López J., Hoyo-Becerra C. et al.* Exploratory, anxiety and spatial memory impairments are dissociated in mice lacking the LPA1 receptor // *Neurobiol. Learn. Mem.* 2010. V. 94. P. 73–82.
- Cattaneo A., Calissano P.* Nerve growth factor and Alzheimer's disease: new facts for an old hypothesis // *Mol. Neurobiol.* 2012. V. 46. № 3. P. 588–604.
<https://doi.org/10.1007/s12035-012-8310-9>
- 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 functions // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1993a. V. 17. № 3. P. 295–303.
[https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(05\)80013-2](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(05)80013-2)
- Cerbone A., Patacchioli F.R., Sadile A.G.* A neurogenetic and morphogenetic approach to hippocampal functions based on individual differences and neurobehavioral covariations // *Behav. Brain Res.* 1993b. V. 55. № 1. P. 1–16.
[https://doi.org/10.1016/0166-4328\(93\)90002-8](https://doi.org/10.1016/0166-4328(93)90002-8)
- Chakrabarti L., Scafidi J., Gallo V., Haydar T.F.* Environmental enrichment rescues postnatal neurogenesis defect in the male and female Ts65Dn mouse model of Down syndrome // *Dev. Neurosci.* 2011. V. 33. № 5. P. 428–441.
<https://doi.org/10.1159/000329423>
- Chadman K.K.* Fluoxetine but not risperidone increases sociability in the BTBR mouse model // *Pharm. Biochem. Behav.* 2011. V. 97. P. 586–594.
- Colas D., Chuluun B., Warriar D. et al.* Short-term treatment with the GABA_A receptor antagonist pentylentetrazole produces a sustained pro-cognitive benefit in a mouse model of Down's syndrome // *Br. J. Pharmacol.* 2013. V. 169. № 5. P. 963–973.
<https://doi.org/10.1111/bph.12169>
- Cornel M.C., Howard H.C., Lim D. et al.* Moving towards a cure in genetics: what is needed to bring somatic gene therapy to the clinic? // *Eur. J. Hum. Genet.* 2019. V. 27. P. 484–487.
<https://doi.org/10.1038/s41431-018-0309-x>
- Crabbe J.C., Wahlsten D., Dudek B.C.* Genetics of mouse behavior: interactions with laboratory environment // *Science.* 1999. V. 284. № 5420. P. 1670–1672.
<https://doi.org/10.1126/science.284.5420.1670>
- Crabbe J.C., Phillips T.J., Belknap J.K.* The complexity of alcohol drinking: studies in rodent genetic models // *Behav. Genet.* 2010. V. 40. № 6. P. 737–750.
<https://doi.org/10.1007/s10519-010-9371-z>
- Crawley J.N.* Behavioral phenotyping strategies for mutant mice // *Neuron.* 2008. V. 57. № 6. P. 809–818.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.03.001>
- Crawley J.N., Davis L.G.* Baseline exploratory activity predicts anxiolytic responsiveness to diazepam in five mouse strains // *Brain Res. Bull.* 1982. V. 8. № 6. P. 609–612.
[https://doi.org/10.1016/0361-9230\(82\)90087-9](https://doi.org/10.1016/0361-9230(82)90087-9)
- Crusio W.E., Schwegler H.* Learning spatial orientation tasks in the radial-maze and structural variation in the hippocampus in inbred mice // *Behav. Brain Funct.* 2005. V. 22. № 1. P. 3.
<https://doi.org/10.1186/1744-9081-1-3>
- Cryan J.F., Slattery D.A.* Animal models of mood disorders: Recent developments // *Curr. Opin. Psych.* 2007. V. 20. № 1. P. 1–7.
<https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e3280117733>
- Daskalakis N.P., Bagot R.C., Parker K.J. et al.* The three-hit concept of vulnerability and resilience: toward understanding adaptation to early-life adversity outcome // *Psychoneuroendocr.* 2013. V. 38. № 9. P. 1858–1873.
- De Filippis B., Fabbri A., Simone D. et al.* Modulation of RhoGTPases improves the behavioral phenotype and reverses astrocytic deficits in a mouse model of Rett syndrome // *Neuropsychopharm.* 2011. V. 37. № 5. P. 1152–1163.
<https://doi.org/10.1038/npp.2011.301>
- Deidda G., Parrini M., Naskar S. et al.* Reversing excitatory GABAAR signaling restores synaptic plasticity and

- memory in a mouse model of Down syndrome // *Nat. Med.* 2015. V. 21. № 4. P. 318–326.
<https://doi.org/10.1038/nm.3827>
- Demarest S.T., Brooks-Kayal A.* From molecules to medicines: the dawn of targeted therapies for genetic epilepsies // *Nat. Rev. Neurol.* 2018. V. 14. № 12. P. 735–745.
<https://doi.org/10.1038/s41582-018-0099-3>
- Dere E., Zlomuzica A., Viggiano D. et al.* Episodic-like and procedural memory impairments in histamine H1 receptor knockout mice coincide with changes in acetylcholine esterase activity in the hippocampus and dopamine turnover in the cerebellum // *Neurosci.* 2008. V. 157. № 3. P. 532–541.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.09.025>
- Dietz D.M., Dietz K.C., Moore S. et al.* Repeated social defeat stress-induced sensitization to the locomotor activating effects of d-amphetamine: role of individual differences // *Psychopharmacology. (Berl.)* 2008. V. 198. № 1. P. 51–62.
<https://doi.org/10.1007/s00213-008-1078-y>
- Eggel M., Würbel H.* Internal consistency and compatibility of the 3Rs and 3Vs principles for project evaluation of animal research // *Lab. Anim.* 2021. V. 55. № 3. P. 233–243.
<https://doi.org/10.1177/0023677220968583>
- Ellegood J., Crawley J.N.* Behavioral and neuroanatomical phenotypes in mouse models of autism // *Neurotherapeutics.* 2015. V. 12. P. 521–533.
<https://doi.org/10.1007/s13311-015-0360-z>
- Esquerda-Canals G., Montoliu-Gaya L., Güell-Bosch J., Villegas S.* Mouse models of Alzheimer's disease // *J. Alzheim. Dis.* 2017. V. 57. № 4. P. 1171–1183.
<https://doi.org/10.3233/JAD-170045>
- Eyolfson E., Bhatt D., Wang M. et al.* Paternal exposure to exercise and/or caffeine and alcohol modify offspring behavioral and pathophysiological recovery from repetitive mild traumatic brain injury in adolescence // *Gen. Brain Behav.* 2021. V. 20. P. e12736.
- Fiorelli R., Rudolph U., Straub C.J. et al.* Affective and cognitive effects of global deletion of alpha3-containing gamma-aminobutyric acid-A receptors // *Behav. Pharmacol.* 2008. V. 19. № 5–6. P. 582–596.
<https://doi.org/10.1097/FBP.0b013e32830dc0c7>
- FitzGerald G., Botstein D., Califf R. et al.* The future of humans as model organisms // *Science.* 2018. V. 361. P. 552–555.
- Flint J., Munafò M.R.* Candidate and non-candidate genes in behavior genetics // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2013. V. 23. № 1. P. 57–61.
<https://doi.org/10.1016/j.conb.2012.07.005>
- Fortress A.M., Hamlett E.D., Vazey E.M. et al.* Designer receptors enhance memory in a mouse model of Down syndrome // *J. Neurosci.* 2015. V. 35. № 4. P. 1343–1353.
- Galán L., Vela A., Guerrero A. et al.* Experimental models of amyotrophic lateral sclerosis // *Neurologia.* 2007. V. 22. № 6. P. 381–388.
- Gapp K., von Ziegler L., Tweedie-Cullen R.Y., Mansuy I.M.* Early life epigenetic programming and transmission of stress-induced traits in mammals. How and when can environmental factors influence traits and their transgenerational inheritance? // *Bioessays.* 2014. V. 36. № 5. P. 491–502.
<https://doi.org/10.1002/bies.201300116>
- Gardiner K.J.* Pharmacological approaches to improving cognitive function in Down syndrome: current status and considerations // *Drug Des. Dev. Ther.* 2014. V. 9. P. 103–125.
<https://doi.org/10.2147/DDDT.S51476>
- Garland T.Jr., Kelly S.A.* Phenotypic plasticity and experimental evolution // *Exp. Biol.* 2006. V. 209. Pt 12. P. 2344–2361.
<https://doi.org/10.1242/jeb.02244>
- Garcia-Cairasco N., Umeoka E.H.L., Cortes de Oliveira J.A.* The wistar audiogenic rat (WAR) strain and its contributions to epileptology and related comorbidities: history and perspectives // *Epilep. Behav.* 2017. V. 71. Pt B. P. 250–273.
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.04.001>
- Geschwind D.H., Flint J.* Genetics and genomics of psychiatric disease // *Science.* 2015. V. 349. № 6255. P. 1489–1494.
<https://doi.org/10.1126/science.aaa8954smith278>
- Gilmer W.S., McKinney W.T.* Early experience and depressive disorders: human and non-human primate studies // *J. Affect. Disord.* 2003. V. 75. № 2. P. 97–113.
[https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(03\)00046-6](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(03)00046-6)
- Giorgi O., Piras G., Corda M.G.* The psychogenetically selected Roman high- and low-avoidance rat lines: a model to study the individual vulnerability to drug addiction // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2007. V. 31. № 1. P. 148–163.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2006.07.008>
- Gottesman I.I., Gould T.D.* The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions // *Am. J. Psychiat.* 2003. V. 160. P. 636–645.
- Gould T.D., Gottesman I.I.* Psychiatric endophenotypes and the development of valid animal models // *Gen. Brain Behav.* 2006. V. 5. P. 113–119.
- Griffin E.F., Caldwell K.A., Caldwell G.A.* Genetic and pharmacological discovery for Alzheimer's disease using *Caenorhabditis elegans* // *ACS Chem. Neurosci.* 2017. V. 8. № 12. P. 2596–2606.
<https://doi.org/10.1021/acchemneuro.7b00361>
- Grone B.P., Baraban S.C.* Animal models in epilepsy research: legacies and new direction // *Nat. Neurosci.* 2015. V. 18. № 3. P. 339–343.
<https://doi.org/10.1038/nn.3934>
- Guan L., Jia N., Zhao X. et al.* The involvement of ERK/CREB/Bcl-2 in depression-like behavior in prenatally stressed offspring rats // *Brain Res. Bull.* 2013. V. 99. P. 1–8.
<https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2013.08.003>
- Gubner N.R., Wilhelm C.J., Phillips T.J., Mitchell S.H.* Strain differences in behavioral inhibition in a Go/No-go task demonstrated using 15 inbred mouse strains //

- Alc. Clin. Exp. Res. 2010. V. 34. № 8. P. 1353–1362.
<https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2010.01219.x>
- Gupta M., Dhanasekaran A.R., Gardiner K.J.* Mouse models of Down syndrome: gene content and consequences // *Mamm. Gen.* 2016. V. 27. № 11–12. P. 538–555.
<https://doi.org/10.1007/s00335-016-9661-8>
- Hager T., Jansen R.F., Pieneman A.W. et al.* Display of individuality in avoidance behavior and risk assessment of inbred mice // *Front. Behav. Neurosci.* 2014. V. 8. P. 314.
<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00314>
- Hahn L.J.* Joint attention and early social developmental cascades in neurogenetic disorders // *Int. Rev. Res. Dev. Disabil.* 2016. V. 51. P. 123–152.
<https://doi.org/10.1016/bs.irrdd.2016.08.002>
- Hamlett E.D., Boger H.A., Ledreux A. et al.* Cognitive impairment, neuroimaging, and Alzheimer neuropathology in mouse models of Down syndrome // *Curr. Alzheimer Res.* 2016. V. 13. № 1. P. 35–52.
<https://doi.org/10.2174/1567205012666150921095505>
- Hammerschlag A.R., de Leeuw C.A., Middeldorp C.M., Polderman T.J.C.* Synaptic and brain-expressed gene sets relate to the shared genetic risk across five psychiatric disorders // *Psychol. Med.* 2020. V. 50. P. 1695–1705.
<https://doi.org/10.1017/S0033291719001776>
- Harrison D.J., Creeth H.D.J., Tyson H.R. et al.* Unified behavioral scoring for preclinical models // *Front. Neurosci.* 2020. V. 14. P. 313.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00313>
- Heim C., Newport D.J., Wagner D. et al.* The role of early adverse experience and adulthood stress in the prediction of neuroendocrine stress reactivity in women: a multiple regression analysis // *Depress. Anxiety.* 2002. V. 15. № 3. P. 117–125.
<https://doi.org/10.1002/da.10015>
- Herault Y., Delabar J.M., Fisher E.M.C. et al.* Rodent models in Down syndrome research: impact and future opportunities // *Dis. Mod. Mech.* 2017. V. 10. № 10. P. 1165–1186.
<https://doi.org/10.1242/dmm.029728>
- Hoffman P.L., Yagi T., Tabakoff B. et al.* Transgenic and gene “knockout” models in alcohol research // *Alc. Clin. Exp. Res.* 2001. V. 25. P. 60S–66S.
<https://doi.org/10.1097/00000374-200105051-00011>
- Holden C.* Laboratory animals. Researchers pained by effort to define distress precisely // *Science.* 2000. V. 290. № 5496. P. 1474–1475.
<https://doi.org/10.1126/science.290.5496.1474>
- Houwing D.J., Heijkoop R., Olivier J.D.A., Snoeren E.M.S.* Perinatal fluoxetine exposure changes social and stress-coping behavior in adult rats housed in a seminatural environment // *Neuropharm.* 2019. V. 151. P. 84–97.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.03.037>
- Hovatta I., Zapala M.A., Broide R.S. et al.* DNA variation and brain region-specific expression profiles exhibit different relationships between inbred mouse strains: implications for eQTL mapping studies // *Gen. Biol.* 2007. V. 8. № 2. P. R25.
<https://doi.org/10.1186/gb-2007-8-2-r25>
- Huckans M., Wilhelm C.J., Phillips T.J. et al.* Parallel effects of methamphetamine on anxiety and CCL3 in humans and a genetic mouse model of high methamphetamine intake // *Neuropsychobiology.* 2017. V. 75. № 4. P. 169–177.
<https://doi.org/10.1159/000485129>
- Jacobson L.H., Cryan J.F.* Feeling strained? Influence of genetic background on depression-related behavior in mice: a review // *Behav. Genet.* 2007. V. 37. № 1. P. 171–213.
- Jacobson L.H., Cryan J.F.* Genetic approaches to modeling anxiety in animals // *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2010. V. 2. P. 161–201.
- Jacobson L.H., Kelly P.H., Bettler B. et al.* Specific roles of GABA(B(1)) receptor isoforms in cognition // *Behav. Brain Res.* 2007. V. 181. № 1. P. 158–162.
- Jegstrup I., Thon R., Hansen A.K., Riskes H.M.* Characterization of transgenic mice – a comparison of protocols for welfare evaluation and phenotype characterization of mice with a suggestion on a future certificate of instruction // *Lab. Anim.* 2003. V. 37. P. 1–9.
- Kalueff A.V., Murphy D.L.* The importance of cognitive phenotypes in experimental modeling of animal anxiety and depression // *Neural Plast.* 2007. V. 2007. Art. 52087.
<https://doi.org/10.1155/2007/52087>
- Kalueff A.V., Wheaton M., Murphy D.L.* What’s wrong with my mouse model? Advances and strategies in animal modeling of anxiety and depression // *Behav. Brain Res.* 2007. V. 179. P. 1–18.
- Kalueff A.V., Stewart A.M., Song C. et al.* Neurobiology of rodent self-grooming and its value for translational neuroscience // *Nat. Rev. Neurosci.* 2016. V. 17. № 1. P. 45–59.
<https://doi.org/10.1038/nrn.2015.8>
- Kandratavicius L., Balista P.A., Lopes-Aguiar C. et al.* Animal models of epilepsy: use and limitations // *Neuropsych. Dis. Treat.* 2014. V. 10. P. 1693–1705.
<https://doi.org/10.2147/NDT.S50371>
- Karen C., Rajan K.E.* Social behaviour and epigenetic status in adolescent and adult rats: the contribution of early-life stressful social experience // *Cell. Mol. Neurobiol.* 2019. V. 39. № 3. P. 371–385.
<https://doi.org/10.1007/s10571-019-00655-x>
- Kas M.J.H., Fernandes C., Schalkwyk L.C., Collier D.A.* Genetics of behavioural domains across the neuropsychiatric spectrum; of mice and men // *Mol. Psychiatry.* 2007. V. 12 (4). P. 324–330.
- Kas M.J.H., Krishnan V., Gould T.D. et al.* Advances in multidisciplinary and cross-species approaches to examine the neurobiology of psychiatric disorders // *Eur. Neuropsychopharm.* 2011. V. 21. № 7. P. 532–544.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2010.12.001>
- Kelly S.A., Nehrenberg D.L., Peirce J.L. et al.* Genetic architecture of voluntary exercise in an advanced intercross

- line of mice // *Physiol. Genom.* 2010. V. 42. P. 190–200. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00028.2010>
- Koehl M., Lemaire V., Vall M. et al.* Long term neurodevelopmental and behavioral effects of perinatal life events in rats // *Neurotox. Res.* 2001. V. 3. P. 65–83.
- Lahiri D.K., Maloney B.* The “LEARn” (latent early-life associated regulation) model: an epigenetic pathway linking metabolic and cognitive disorders // *J. Alzheim. Dis.* 2012. V. 30. Suppl. 2. P. 15–30. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-120373>
- Lahiri D.K., Maloney B., Zawia N.H.* The LEARN model: an epigenetic explanation for idiopathic neurobiological diseases // *Mol. Psychiatry.* 2009. V. 14. P. 992–1003.
- Lathe R.* The individuality of mice // *Gen. Brain Behav.* 2004. V. 3. № 6. P. 317–327.
- Lee J.E., Han P.L.* An update of animal models of Alzheimer disease with a reevaluation of plaque depositions // *Exp. Neurobiol.* 2013. V. 22. № 2. P. 84–95.
- Letwin N.E., Kafkafi N., Benjamini Y. et al.* Combined application of behavior genetics and microarray analysis to identify regional expression themes and gene-behavior associations // *J. Neurosci.* 2006. V. 26. № 20. P. 5277–5287. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4602-05.2006>
- Liu S., Rao S., Xu Y. et al.* Identifying common genome-wide risk genes for major psychiatric traits // *Hum. Genet.* 2020. V. 139. P. 185–198. <https://doi.org/10.1007/s00439-019-02096-4>
- Littrell J., Tsaih S.-W.T., Baud A. et al.* A high-resolution genetic map for the laboratory rat // *G3 (Bethesda)*. 2018. V. 8. № 7. P. 2241–2248. <https://doi.org/10.1534/g3.118.200187>
- Lipp H.-P., Schwegler H., Crusio W.E. et al.* Using genetically-defined rodent strains for the identification of hippocampal traits relevant for two-way avoidance behavior: a non-invasive approach // *Experientia.* 1989. V. 45. № 9. P. 845–859. <https://doi.org/10.1007/BF01954059>
- Lloyd K.C., Robinson P.N., MacRae C.A.* Animal-based studies will be essential for precision medicine // *Sci. Transl. Med.* 2016. V. 8. № 352. P. ed12. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaf5474>. 352ed12
- Löscher W.* Fit for purpose application of currently existing animal models in the discovery of novel epilepsy therapies // *Epilepsy Res.* 2016. V. 126. P. 157–184. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2016.05.016>
- Lovallo W.R., Enoch M.-A., Sorocco K.H. et al.* Joint impact of early life adversity and COMT Val158Met (rs4680) genotypes on the adult cortisol response to psychological stress // *Psychosom. Med.* 2017. V. 79. № 6. P. 631–637. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000481>
- McFarlane H.G., Kusek G.K., Yang M. et al.* Autism-like behavioral phenotypes in BTBR T+tf/J mice // *Gen. Brain Behav.* 2016. V. 15. № 1. P. 7–26. <https://doi.org/10.1111/gbb.12256>
- McIntyre D.C., Poulter M.O., Gilby K.* Kindling: some old and some new // *Epilepsy Res.* 2002. V. 50. № 1–2. P. 79–92. [https://doi.org/10.1016/s0920-1211\(02\)00071-2](https://doi.org/10.1016/s0920-1211(02)00071-2)
- McKinney W.T.* Animal models of depression: an overview // *Psychiatr. Dev.* 1984. V. 2. № 2. P. 77–96.
- Martínez-Cué C., Delatour B., Potier M.C.* Treating enhanced GABAergic inhibition in Down syndrome: use of GABA α 5-selective inverse agonists // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2014. V. 46. Pt 2. P. 218–227. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.12.008>
- Maximino C., de Brito T.M., da Silva Batista A.W. et al.* Measuring anxiety in zebrafish: a critical review // *Behav. Brain Res.* 2010. V. 214. № 2. P. 157–171. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.05.031>
- Mertens C., Rüllicke T.* Welfare assessment and phenotype characterization of transgenic mice // *ALTEX.* 2007. V. 24. Spec. №. P. 46–48.
- Merve F.S., Laukkanen L., Brunello C.A. et al.* Pharmacologically diverse antidepressants facilitate TRKB receptor activation by disrupting its interaction with the endocytic adaptor complex AP // *J. Biol. Chem.* 2019. V. 294. № 48. P. 18150–18161.
- McOmish C.E., Burrows E.L., Hannan A.J.* Identifying novel interventional strategies for psychiatric disorders: integrating genomics, ‘enviromics’ and gene–environment interactions in valid preclinical models // *Brit. J. Pharmac.* 2014. V. 171. P. 4719–4728.
- Mitchell K.J., Huang Z.J., Moghaddam B., Sawa A.* Following the genes: a framework for animal modeling of psychiatric disorders // *BMC Biol.* 2011. V. 9. P. 76. <http://www.biomedcentral.com/1741-7007/9/76>
- Mo C., Renoir T., Hannan A.J.* What’s wrong with my mouse cage? Methodological considerations for modeling lifestyle factors and gene–environment interactions in mice // *J. Neurosci. Methods.* 2016. V. 265. P. 99–108. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2015.08.008>
- Mohajeri M.H., Giese K.P.* Two selected models of missense mutations in mice for the study of learning behaviour // *Brain Res. Bull.* 2012. V. 88. № 5. P. 429–433. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2011.12.003>
- Nabbout R., Scheffer I.E.* Genetics of idiopathic epilepsies // *Handb. Clin. Neurol.* 2013. V. 111. P. 567–578. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52891-9.00059-2>
- Nadeau J.H., Auwerx J.* The virtuous cycle of human genetics and mouse models in drug discovery // *Nat. Rev. Drug Dis.* 2019. V. 18. P. 255–272.
- Nardo G., Trolese M.C., Tortarolo M. et al.* New insights on the mechanisms of disease course variability in ALS from mutant SOD1 mouse models // *Brain Pathol.* 2016. V. 26. № 2. P. 237–247. <https://doi.org/10.1111/bpa.12351>
- Näslund J., Studer E., Johansson E., Eriksson E.* Effects of gonadectomy and serotonin depletion on inter-individual differences in anxiety-like behaviour in male Wistar rats // *Behav. Brain Res.* 2016. V. 308. P. 160–165. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.04.015>

- Nehrenberg D.L., Wang S., Hannon R.M. et al.* QTL underlying voluntary exercise in mice: interactions with the “mini muscle” locus and sex // *J. Hered.* 2010. V. 101. № 1. P. 42–53.
<https://doi.org/10.1093/jhered/esp066>
- Nigon V.M., Félix M.A.* History of research on *C. elegans* and other free-living nematodes as model organisms // *WormBook*. 2017. V. 2017. P. 1–84.
<https://doi.org/10.1895/wormbook.1.181.1>
- O'Donovan M.C., Owen M.J.* The implications of the shared genetics of psychiatric disorders dementias // *Nat. Med.* 2016. V. 22. № 11. P. 1214–1219.
<https://doi.org/10.1038/nm.4196>
- Oddi D., Crusio W.E., D'Amato F.R., Pietropaolo S.* Monogenic mouse models of social dysfunction: implications for autism // *Behav. Brain Res.* 2013. V. 251. P. 75–84.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.01.002>
- Palmer A.A., Phillips T.J.* Effect of forward and reverse selection for ethanol-induced locomotor response on other measures of ethanol sensitivity // *Alc. Clin. Exp. Res.* 2002. V. 26. № 9. P. 1322–1329.
<https://doi.org/10.1097/01.ALC.0000029583.65878.0E>
- Palmer R.H.C., Johnson E.C., Won H. et al.* Integration of evidence across human and model organism studies: a meeting report // *Gen. Brain Behav.* 2021. V. 20. P. e12738.
<https://doi.org/10.1111/gbb.12738>
- Phillips T.J., Shabani S.* An animal model of differential genetic risk for methamphetamine intake // *Front. Neurosci.* 2015. V. 9. P. 327.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00327>
- Phillips T.J., Belknap J.K., Buck K.J., Cunningham C.L.* Genes on mouse chromosomes 2 and 9 determine variation in ethanol consumption // *Mamm. Genome.* 1998. V. 9. № 12. P. 936–941.
<https://doi.org/10.1007/s003359900903>
- Phillips T.J., Belknap J.K., Hitzemann R.J. et al.* Harnessing the mouse to unravel the genetics of human disease // *Gen. Brain Behav.* 2002. V. 1. № 1. P. 14–26.
<https://doi.org/10.1046/j.1601-1848.2001.00011.x>
- Picard F.* Epilepsy and genetics // *Rev. Med. Suisse. Roman.* 2003. V. 123. № 5. P. 317–321.
- Poletaeva I.I., Surina N.M., Kostina Z.A. et al.* The Krushinsky–Molodkina rat strain: the study of audiogenic epilepsy for 65 years // *Epilep. Behav.* 2017. V. 71. Pt B. P. 130–141.
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.04.072>
- Pryce C.R., Aubert Y., Maier C. et al.* The developmental impact of prenatal stress, prenatal dexamethasone and postnatal social stress on physiology, behaviour and neuroanatomy of primate offspring: studies in rhesus macaque and common marmoset // *Psychopharmacology.* 2011. V. 214. P. 33–53.
<https://doi.org/10.1007/s00213-010-1989-2>
- Ramos A., Pereira E., Martins G.C. et al.* Integrating the open field, elevated plus maze and light/dark box to assess different types of emotional behaviors in one single trial // *Behav. Brain Res.* 2008. V. 193. P. 277–288.
- Reed C., Stafford A.M., Mootz J.R.K. et al.* A breeding strategy to identify modifiers of high genetic risk for methamphetamine intake // *Gen. Brain Behav.* 2021. V. 20. № 2. P. e12667.
<https://doi.org/10.1111/gbb.12667>
- Rodrigues A.-J., Leão P., Carvalho M. et al.* Potential programming of dopaminergic circuits 5 by early life stress // *Psychopharmacology.* 2011. V. 214. № 1. P. 107–120.
<https://doi.org/10.1007/s00213-010-2085-3>
- Rogaev E.I.* Genomics of behavioral diseases // *Front. Genet.* 2012. V. 2. № 3. P. 45.
<https://doi.org/10.3389/fgene.2012.00045>
- Rueda N., Flórez J., Dierssen M., Martínez-Cué C.* Translational validity and implications of pharmacotherapies in preclinical models of Down syndrome // *Prog. Brain Res.* 2020. V. 251. P. 245–268.
<https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2019.10.001>
- Riancho J., Gonzalo I., Ruiz-Soto M. et al.* Why do motor neurons degenerate? Actualization in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis // *Neurologia (Engl. Ed).* 2019. V. 34. № 1. P. 27–37.
<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2015.12.001>
- Sakurai T., Dorr N.P., Takahashi N. et al.* Haploinsufficiency of *Gtf2i*, a gene deleted in Williams syndrome, leads to increases in social interactions // *Autism Res.* 2011. V. 4. № 1. P. 28–39.
<https://doi.org/10.1002/aur.169>
- Sarkisova K.Y., Fedotova I.B., Surina N.M. et al.* Genetic background contributes to the co-morbidity of anxiety and depression with audiogenic seizure propensity and responses to fluoxetine treatment // *Epilepsy Behav.* 2017. V. 68. P. 95–102.
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.12.025>
- Savignac H.M., Dinan T.G., Cryan J.F.* Resistance to early-life stress in mice: effects of genetic background and stress duration // *Front. Behav. Neurosci.* 2011. V. 5. Art. 13. www.frontiersin.org.
- Schughart K., Libert C., SYSGENET consortium, Kas M.J.* Controlling complexity: the clinical relevance of mouse complex genetics // *Eur. J. Human Genet.* 2013. V. 21 (11). P. 1191–1196.
<https://doi.org/10.1038/ejhg.2013.79>
- Searle A.G., Edwards J.H., Hall J.G.* Mouse homologues of human hereditary disease // *Med. Genet.* 1994. V. 31. P. 1–19.
- Slattery D.A., Cryan J.F.* The ups and downs of modelling mood disorders in rodents // *ILAR J.* 2014. V. 55. № 2. P. 97–309.
<https://doi.org/10.1093/ilar/ilu026>
- Soden M.E., Gore B.B., Zweifel L.S.* Defining functional gene-circuit interfaces in the mouse nervous system // *Gen. Brain Behav.* 2014. V. 13. P. 2–12.
- Solberg Woods L.C., Palmer A.A.* Using heterogeneous stocks for fine-mapping genetically complex traits //

- Meth. Mol. Biol. 2019. V. 2018. P. 233–247.
https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9581-3_11
- Stuebler V., Erdinger S., Back M.K. et al.* Loss of all three APP family members during development impairs synaptic function and plasticity, disrupts learning, and causes an autism-like phenotype // *EMBO J.* 2021. V. 40. № 12. P. e107471.
<https://doi.org/10.15252/embj.2020107471>
- Stewart A.M., Kalueff A.V.* The developing utility of zebrafish models for cognitive enhancers research // *Curr. Neuropharm.* 2012. V. 10. P. 263–271.
- Suzuki J.* Neuronal mechanism of epileptogenesis in EL mouse // *J. Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.* 2013. V. 89. № 6. P. 270–280.
<https://doi.org/10.2183/pjab.89.270>
- Swarup V., Hinz F.I., Rexach J.E. et al.* Identification of evolutionarily conserved gene networks mediating neurodegenerative dementia // *Nat. Med.* 2019. V. 25. № 1. P. 152–164.
<https://doi.org/10.1038/s41591-018-0223-3>
- Tayebati N., Flórez J., Dierssen M., Martínez-Cué C.* Translational validity and implications of pharmacotherapies in preclinical models of Down syndrome // *Prog. Brain Res.* 2020. V. 251. P. 245–268.
<https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2019.10.001>
- Toledo M.A., Wen T.H., Binder D.K. et al.* Reversal of ultrasonic vocalization deficits in a mouse model of Fragile X Syndrome with minocycline treatment or genetic reduction of MMP-9 // *Behav. Brain Res.* 2019. V. 372. P. 112068.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112068>
- Tomassi S., Tosato S.* Epigenetics and gene expression profile in first-episode psychosis: the role of childhood trauma // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017. V. 83. P. 226–237.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.10.018>
- Umemori J., Winkel F., Castren E., Karpova N.N.* Distinct effects of perinatal exposure to fluoxetine or methylmercury on parvalbumin and perineuronal nets, the markers of critical periods in brain development // *Int. J. Dev. Neurosci.* 2015. V. 44. P. 55–64.
- van der Staay F.J.* Animal models of behavioral dysfunctions: basic concepts and classifications, and an evaluation strategy // *Brain Res. Rev.* 2006. V. 52. № 1. P. 131–159.
<https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2006.01.006>
- van der Staay F.J., Steckler T.* The fallacy of behavioral phenotyping without standardization // *Gen. Brain Behav.* 2002. V. 1. P. 9–13.
- van der Staay F.J., Arndt S.S., Nordquist R.E.* Evaluation of animal models of neurobehavioral disorders // *Behav. Brain Func.* 2009. V. 5. P. 11.
<https://doi.org/10.1186/1744-9081-5-11>
- Viggiano D., Grammatikopoulos G., Sadile A.G.* A morphometric evidence for a hyperfunctioning mesolimbic system in an animal model of ADHD // *Behav. Brain Res.* 2002. V. 130. № 1–2. P. 181–189.
[https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(01\)00423-5](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(01)00423-5)
- Voelkl B., Würbel H.* A reaction norm perspective on reproducibility // *Theor. Biosci.* 2021. V. 140. P. 169–176.
<https://doi.org/10.1007/s12064-021-00340-y>
- Voelkl B., Altman N.S., Forsman A. et al.* Reproducibility of animal research in light of biological variation // *Nat. Rev. Neurosci.* 2020. V. 21. № 7. P. 384–393.
<https://doi.org/10.1038/s41583-020-0313-3>
- Vorhees C.V., Makris S.L.* Assessment of learning, memory, and attention in developmental neurotoxicity regulatory studies: synthesis, commentary, and recommendations // *Neurotoxicol. Teratol.* 2015. V. 52. Pt A. P. 109–115.
<https://doi.org/10.1016/j.ntt.2015.10.004>
- Wahlsten D.* The hunt for gene effects pertinent to behavioral traits and psychiatric disorders: from mouse to human // *Dev. Psychobiol.* 2012. V. 54. № 5. P. 475–492.
<https://doi.org/10.1002/dev.21043>
- Winston F., Koshland D.* Back to the future: mutant hunts are still the way to go // *Genetics.* 2016. V. 203. P. 1007–1010.
- Witt S.H., Streit F., Jungkunz M. et al.* Genome-wide association study of borderline personality disorder reveals genetic overlap with bipolar disorder, major depression and schizophrenia // *Transl. Psychiatry.* 2017. V. 7. № 6. P. e1155.
<https://doi.org/10.1038/tp.2017.115>
- Witte J.S., Visscher P.M., Wray N.R.* The contribution of genetic variants to disease depends on the ruler // *Nat. Rev. Genet.* 2014. V. 15. № 11. P. 765–776.
<https://doi.org/10.1038/nrg3786>
- Wolf C., Linden D.E.* Biological pathways to adaptability – interactions between genome, epigenome, nervous system and environment for adaptive behavior // *Gen. Brain Behav.* 2012. V. 11. № 1. P. 3–28.
<https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2011.00752.x>
- Würbel H.* Behavioral phenotyping enhanced – beyond (environmental) standardization // *Gen. Brain Behav.* 2002. V. 1. P. 3–8.
- Yamada Y., Matsumoto M., Iijima K., Sumiyoshi T.* Specificity and continuity of schizophrenia and bipolar disorder: relation to biomarkers // *Curr. Pharm. Des.* 2020. V. 26. № 2. P. 191–200.
<https://doi.org/10.2174/1381612825666191216153508>
- Zhang F., Li A.* Dual restoring effects of gastrodin on dopamine in rat models of Tourette's syndrome // *Neurosci. Lett.* 2015. V. 588. P. 62–66.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.12.051>
- Zorumski C.F., Paul S.M., Covey D.F., Mennerick S.* Neurosteroids as novel antidepressants and anxiolytics: GABA-A receptors and beyond // *Neurobiol. Stress.* 2019. V. 11. P. 100196.
<https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2019.100196>
- Zucchi F.C.R., Yao Y., Metz G.A.* The secret language of destiny: stress imprinting and transgenerational origins of disease // *Front. Genet.* 2012. V. 3. Art. 96.

Genetic Models of Human Brain Diseases (a Brief Overview)

I. I. Poletaeva*

Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

**e-mail: ingapoletaeva@mail.ru*

The main issues are analyzed, which concern the creation of laboratory animal strains, modelling the human brain diseases. The integral evaluation is needed for the numerous animal data, which reproduce the different types of human brain pathology, and the current approaches for this evaluation are presented. The main requirements are given for laboratory model to be adequate, as well as the general data, concerning the setting up the models of CNS diseases. The problem of experimental design standardization is described acknowledging the necessity of each model to be unique. The problem of animal welfare in experiments with models is also under the discussion as well. It is also important to understand the biological bases of behavior development, which is needed for adequate interpretation of “model” experimental data. The models for the remote effects of early treatments are also analyzed. The short list of several genetic models of CNS diseases is presented. Our data “domain”, concerning the mechanisms of Down syndrome and Alzheimer disease, accumulates new knowledge concerning the possibility of these CNS defects corrections. The endophenotype and LEARN concepts are also given briefly.

Keywords: laboratory animals, the test unification, the model requirements, neurogenetics, endophenotype, LEARN