

---

## НЕЙРОНАУКИ NEUROSCIENCES

---

### Моделирование заболеваний мозга человека в экспериментах на грызунах (краткий обзор)

**Перепелкина О.В.,**

кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, кафедра высшей нервной деятельности биологического факультета, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия,  
o\_perpel73@mail.ru

**Полетаева И.И.,**

доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник, кафедра высшей нервной деятельности биологического факультета, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия,  
ingapoletaeva@mail.ru

**Тарасова А.Ю.,**

аспирант, кафедра высшей нервной деятельности биологического факультета  
Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия,  
odrima@yandex.ru

В обзоре дается краткая сводка успехов и трудностей в создании и использовании биологических моделей заболеваний мозга человека, относящихся к важным проблемам прикладной нейробиологии. В обзоре упоминаются и попытки теоретического осмысления относительной роли генотипа, влияний среды и их динамического взаимодействия (концепция LEARN). Рассматриваются примеры разработанных генетических моделей болезней человека (болезнь Альцгеймера, синдром Дауна, аутизм и др.). Уделено внимание сложной проблеме «нормы» и «патологии» при создании моделей тревожных расстройств человека, а также важности учета и глубокого понимания видоспецифических особенностей поведения животных видов, используемых в качестве биологических моделей такого рода.

**Ключевые слова:** нейрогенетика, генетика поведения, генетические модели, заболевания мозга человека, модели тревожных расстройств, взаимодействие генотип–среда.

#### Для цитаты:

Перепелкина О.В., Тарасова А.Ю., Полетаева И.И. Моделирование заболеваний мозга человека в экспериментах на грызунах (краткий обзор) [Электронный ресурс] / Перепелкина О.В., Тарасова А.Ю., Полетаева И.И. // Современная зарубежная психология. 2016. Т. 5. № 4. С. 13–23. doi: 10.17759/jmfp.2016050402

For citation:

Perpelkina O.V., Poletaeva I.I., Tarasova A.Yu. Modeling of human brain diseases in experiments on rodents (brief overview) [Elektronnyi resurs]. *Journal of Modern Foreign Psychology*, 2016. Vol. 5, no. 4, pp. 13–23. doi: 10.17759/jmfp.2016050402 (In Russ., Abstr. in Engl.).

#### Введение

В настоящее время нет сомнений в важности использования биологических моделей для исследования механизмов заболеваний мозга человека. Сколько-нибудь полный обзор данных по этой теме практически невозможен и из-за очень большого объема сведений, полученных при исследовании моделей, и в силу «динамичности» этой области нейробиологии, поскольку новые сведения стремительно пополняют этот банк данных.

В настоящем обзоре приведены примеры как удачного воспроизведения заболеваний человека в лабораторных моделях на животных, так и трудностей, с которыми исследователи встречаются при анализе данных по моделям заболеваний человека на лабораторных грызунах [17; 19; 28; 46].

Заболевания мозга человека, симптомы которых необходимо воспроизвести в той или иной модели, могут затрагивать и выполнение простых действий (моторика, судорожные состояния) [33], и эмоциональную сферу [26] и когнитивные функции [36].

Для оценки эффектов важных для неврологии и психиатрии фармакологических агентов лабораторные мыши и крысы используются уже много десятилетий.

Практически с самого начала подобных работ было обнаружено, что в реакциях этих животных на психофармакологические препараты обнаруживаются индивидуальные различия (иногда весьма значительные). Значительная часть подобных различий имеет генетическую природу. Однако часто ситуация

оказывается значительно сложнее [8; 28; 20], поскольку изменения поведения при «выключении» или усилении экспрессии какого-либо гена могут иметь неспецифическую природу. Следовательно, в этом случае нельзя говорить о моделировании конкретной группы признаков, связанных с соответствующим заболеванием человека.

Группы животных, проявляющие контрастные реакции на фармакологические препараты, успешно используются (это могут быть инбредные или селектированные линии или же животные с искусственно измененной экспрессией определенных генетических элементов).

Очевидно, что многие из таких «модельных» групп слишком просты, чтобы быть перспективными объектами исследований; однако в ряде случаев использование подобных моделей успешно, а пионерские работы в этом направлении [13] послужили основой для углубленных исследований [26].

Важно также отметить, что результаты тестирования фармакологических препаратов в условиях «нормы», т. е. на животных, не имеющих каких-либо особенностей или дефектов функции ЦНС, могут отличаться от результатов, полученных на лабораторных «моделях» [8; 28].

Неврологические нарушения человека достаточно разнообразны и многолики. Некоторые из них (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона) проявляются преимущественно в позднем возрасте, с постепенной потерей клеточных элементов ЦНС, деменцией и другими явлениями. В то же время существуют «болезни развития» (например, аутизм), а такие заболевания, как биполярное расстройство и шизофрения, проявляются и в молодом возрасте.

В настоящем обзоре, в силу ограниченности его объема, не будут рассматриваться вопросы моделей эпилепсии, генетическая модель которой была подробно рассмотрена нами ранее [50].

Практически у большинства заболеваний мозга человека имеются «генетические факторы риска». Однако достаточно четко установлено, 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') [30], в соответствии с которой можно выделить четыре типа течения заболеваний, находящиеся в зависимости от специфических реакций данного генотипа на внешние воздействия, а также от времени экспозиции организма в поле действия этих факторов. Существуют серьезные основания предполагать, что в развитии психических заболеваний человека важную роль играют эпигенетические процессы, которые определяют конкретный рисунок взаимодействия генотипа и внешних факторов в течении заболевания [43].

### Определения понятия «модель» в психофармакологических исследованиях

По достаточно «классическому» определению [38], модели на животных – это экспериментальные «препараты», разработанные на животных одного вида для анализа явлений, которые происходят в организме другого вида.

При создании моделей психопатологии человека исследователи пытаются отыскать у животных такие синдромы, которые напоминали бы такие же синдромы у человека, с целью их подробного исследования.

В настоящее время сформулированы основные требования, которым должна отвечать подобная модель: 1) внешнее сходство с моделируемым феноменом (face validity), например, предрасположенность к судорогам; 2) сходство механизмов развития моделируемого признака (construct validity); 3) наличие у данной модели прогностической пригодности (predictive validity).

Модели на животных, использующиеся в настоящее время, можно условно разделить на несколько категорий. Это могут быть нормальные, здоровые животные, у которых оцениваются реакции как на разные химические агенты, так и на определенные внешние воздействия.

Исследователи справедливо отмечают, что при создании лабораторных моделей важно обращать внимание на различия между «нормальными», т. е. адекватными контексту, элементами поведения тревоги, с одной стороны, и тревожными расстройствами, выражающимися, в частности, в генетических особенностях бензодиазепиновых рецепторов [5], с другой стороны.

Другой группой моделей могут быть животные, у которых фармакологическим путем формируют аномальное состояние ЦНС, коррекция которого и является предметом исследования.

Отдельную, весьма перспективную, группу лабораторных моделей составляют генетически различающиеся животные (инбредные и селектированные линии).

### Примеры генетических моделей заболеваний человека

С развитием молекулярной и биохимической генетики постепенно возрастает известное нам число редких точечных мутаций, определяющих многие заболевания ЦНС человека.

Мутации отдельных генов, как правило, достаточно успешно воспроизводятся на лабораторных животных (преимущественно на мышах), что дает возможность получать модели, имеющие большую ценность в установлении причин наблюдаемых дефектов, т. е. обладающих «этиологической валидностью (обоснованностью, аргументированностью, доказанностью)» (etiological validity, по [20]).

Однако для обоснования данных, получаемых на лабораторных моделях, т. е. для корректного и безошибочного выявления сходства соответствующих патологических механизмов, необходимо описать разные

уровни проявления патологии. Это означает, что исследователю следует выявить и продемонстрировать не только сходство фенотипических проявлений модели с патологией, наблюдаемой в клинике, но и сравнить более тонкие ключевые нейробиологические элементы, такие как фенотипические особенности клеток, участвующих в реализации патологических механизмов, их возрастные траектории (траектории развития), участие определенных нервных сетей на макро- и микроуровне и другие.

Более того, внешний параллелизм в особенностях поведения грызуна и человека может быть обманчив, и исследователь вправе ожидать, что исследуемый генетический дефект может обнаруживаться не как упрощенный вариант «face validity», а как видоспецифические изменения поведения, что, в свою очередь, требует знаний о биологии и этологических характеристиках вида животного-модели [25].

В целом, исследование таких генетических моделей может служить важной основой для разработки более эффективных, чем существующие сейчас, средств лечения заболеваний мозга и психики человека [20].

Однако большое число заболеваний человека имеют «полигенную природу», т. е. определяются не мутациями одиночных генов, а участием заведомо большого числа генетических элементов в реализации дефекта. Сложностью механизмов, лежащих в основе таких состояний, можно, видимо, объяснить и часто встречающуюся «коморбидность» многих патологий, т. е. ассоциацию ряда патологических симптомов (например, эпилепсии и депрессии, депрессии и тревожных расстройств).

К заболеваниям, имеющим четкую генетическую природу, но сложный характер определения, относятся, в частности, синдром Дауна, болезнь Альцгеймера, синдром Вильямса–Берена [23] и другие достаточно четкие «генетически» определяемые состояния.

В целом, создание моделей подобных состояний — заведомо сложная задача. В модели на мышах удалось достаточно успешно воспроизвести проявления аутизма (autism spectrum disorders, симптом целого ряда генетических заболеваний). Особенностью поведения мышей *VTBR T1tf/J* [3; 47] является проявляющаяся, и при аутизме человека четко выраженная, «асоциальность» — избегание контактов с конспецификами. Эту модель активно исследуют с целью отыскания методов коррекции, как фармакологических, так и связанных со средовыми воздействиями [34; 10].

Создано несколько генетических моделей синдрома Дауна на мышах. Это, например, мыши с частичной трисомией по участку хромосомы 16 (синтенному хромосоме 21 человека), а также мыши с усиленной экспрессией гена *DYRK1A* [1].

У мышей *Ts65Dn* размер мозга меньше (как и у людей с синдромом Дауна) за счет меньшего числа нейронов в структурах переднего мозга. На мышах этих линий было показано корректирующее влияние ряда веществ. Снижение тормозных влияний со стороны

ГАМК-ергической системы достигали путем воздействия на ГАМК-ергическую передачу. Это было либо введение антагониста ГАМК-рецептора пентилентетразола [48], либо действие селективных антагонистов  $\alpha 5$ -субъединицы рецептора, что улучшало показатели научения и памяти у этих животных. Эти данные говорят о хорошей перспективе клинических испытаний такого рода препаратов [35; 44]. Установлено, что, хотя синдром Дауна нельзя вылечить, но можно найти пути ослабления присущих ему аномалий, в частности, анализируя тонкие взаимодействия между ГАМК и ГЛУ-системами [40].

Экспрессия гена *DYRK1A* (кодирующего регулирующую фосфорилированием тирозина киназу 1A) играет важную роль в развитии ЦНС и одновременно рассматривается как важный фактор в развитии синдрома Дауна и болезни Альцгеймера.

Оказалось, что фармакологические агенты, подавляющие экспрессию этого гена (на модели с усилением его экспрессии), позитивно сказываются на фенотипическом проявлении патологических признаков болезни Альцгеймера. Ген *DYRK1A* участвует в фосфорилировании ряда белков-участников патогенеза болезни Альцгеймера, а также в формировании патологии по типу и синдрома Дауна, как на модели *mini-brain* (дрозофила), так и у мышей [1].

На моделях болезни Альцгеймера, разработанных на мышах (*Tg2576*, *APP23*, *APP/PS1* и др.), также успешно оцениваются новые терапевтические стратегии [6].

В настоящее время существует большая база данных по успешному использованию генетических моделей целого ряда заболеваний мозга человека. Однако, как признают многие авторы, на пути успешного использования таких моделей для перспектив будущих терапевтических подходов имеется много трудностей, связанных главным образом со сложностью моделируемых процессов, но также (что часто недооценивается) с существованием серьезных межвидовых различий в «этологической структуре» поведения.

Можно также упомянуть исследования по функции гена *Foxp2*, мутация которого определяет нарушения речи человека.

Отсутствие нормальной функции одного из аллелей этого гена у человека вызывает специфические нарушения речи, сопровождающиеся также (по данным МРТ) нарушением корково-стриатальных и корково-мозжечковых связей [17]. *FOXP2* — это достаточно универсальный транскрипционный фактор, имеющий специфический «паттерн» экспрессии в мозге.

Мыши, гомозиготные по нокауту гена *Foxp2*, обнаруживали сниженную жизнеспособность, двигательные нарушения и отсутствие ультразвуковой вокализации в ответ на разлучение с матерью [2].

Мыши, гетерозиготные по искусственно введенному в их геном мутантному аллелю этого гена человека, были фенотипически нормальными, но с отклонениями в морфологии нейронов стриатума [17].

Однако этот вопрос рассматривается преимущественно в аспекте происхождения речи человека, в предположении, что в эволюции человека произошел отбор специфических вариантов этого эволюционно консервативного гена [17], хотя проблема коррекции генетических нарушений речи человека остается актуальной.

Генетический подход к формированию моделей нарушений психики человека включает также использование традиционных методов генетики поведения — сравнение показателей поведения у мышей разных инбредных линий, а также селекционные эксперименты — отбор животных на контрастные значения признаков поведения.

В масштабном эксперименте [14], проведенном одновременно в трех лабораториях США, у мышей нескольких стандартных инбредных линий оценивали локомоцию, тревожность, научение, реакции на этанол и кокаин. Оказалось, что на некоторые из этих признаков влияли и генотип, и средовые условия (тестирование в определенной лаборатории), однако сильные различия в поведении были одинаковыми в трех лабораториях.

Из многочисленных селекционных экспериментов следует упомянуть выведение линий мышей и крыс на высокие и низкие показатели тревожности в тесте ПКЛ (линии НАВ и LAB, [31; 11]). Однако данные, полученные при разностороннем тестировании поведения и нейрохимических показателей мозга мышей линий НАВ и LAB, дают главным образом сведения, позволяющие более подробно анализировать собственно поведение грызунов, тогда как ценность этих линий как моделей тревожных расстройств человека пока оказывается недооцененной [42].

Так, например, была показана ассоциация числа копий ряда генетических элементов, связанных с личностной тревожностью (trait anxiety). При этом данные были получены на селектированных линиях мышей НАВ-LAB, но подтверждены на ассоциации поведения и числа копий генов при сопоставлении индивидуальных различий в аутбредной линии мышей CD-1 [12].

В целом, такие данные могут помочь в выявлении генов, непосредственно связанных с проявлением тревожности.

Селекция мышей на высокую и низкую агрессивность в межсамцовых столкновениях имела результатом не только различия по селектируемому признаку, но и изменения в уровне тревожности — более агрессивные мыши обнаружили более высокий уровень тревожности (по показаниям нескольких тестов) [4].

Такие же данные были получены и при сравнении поведения мышей инбредных линий [22].

Исследования, в которых продемонстрирована роль конкретных генов в реализации тревожного поведения, не всегда просты для интерпретации.

В частности, для такой интерпретации необходимы знания о нейрофизиологических основах этого поведения. Так, например, установление важной роли префронтальных отделов коры позволило выявить кон-

кретный генетический элемент, выключение которого снижает уровень тревожности у генетически измененных мышей с «патологическим страхом» [24; 21].

В то же время можно высказать предположение, пока не привлекающее внимания исследователей, анализирующих эффективность моделей заболеваний на животных. Исходя из того, что в настоящее время уже описано достаточно много генов, выключение которых вызывает усиление тревожности, можно предположить, что во многих случаях выключение генов, важных для метаболизма (метаболизма мозга, в частности), сопровождается общим нарушением баланса биохимических процессов в мозге и вызывает связанный с этим общий дискомфорт животного, проявляющийся и в нарушении общей адаптации. Очевидно, что помещение такого животного в условия теста может вызвать усиление тревожности, которое в данном случае следует отнести не за счет специфического влияния на структуры, реализующие это поведение, а за счет общего дисбаланса состояния организма. Примером может быть эффект выключения гена, кодирующего такой фермент «общего действия», как Na(+)/K(+)-ATPase [27].

Можно полагать, что общая интерпретация данных в подобных экспериментах и выводы из них должны базироваться на данных не одиночных тестов, а на показателях батарей тестов, с интерпретацией полученных данных на основе знания видоспецифического поведения животных [см.: 9; 19; 18].

### **Факторы, влияющие на проявление патологических признаков поведения**

Существует очень большая база данных по роли генотипа (мутаций отдельных генов, а также общего генетического «фона»), средовых влияний и их взаимодействия в формировании поведения, причем в ней присутствуют данные и по человеку, и по лабораторным животным.

В данном обзоре невозможно привести даже общие положения современной нейрогенетики, однако одно общее замечание сделать необходимо.

В формировании поведения животных важная роль принадлежит особенностям реализации отдаленных изменений поведения, которые обнаруживаются после воздействий, полученных организмом в период раннего развития (как в пре-, так и в постнатальный периоды). Эти исследования проводятся как в рамках оценки нейротоксичности целого ряда агентов [51], так и для исследования физиолого-генетических механизмов реализации подобных отдаленных эффектов [16].

Моделирование изменений когнитивных функций человека в ранний период развития, как результат ранних средовых влияний важно для физиологии детей и подростков; количество исследований этих феноменов на лабораторных животных насчитывает многие десятки и продолжает увеличиваться.

Примером, иллюстрирующим важность ранних средовых воздействий, является работа на генетиче-

ской модели болезни Гентингтона на мышах. Было убедительно показано, что «обогащение» среды и тренировка локомоции у молодых животных вызывали ослабление неврологического дефекта у взрослых мышей. В то же время авторы утверждают, что для таких исследований важны как конкретные детали организации «среды» в клетке с «обогащенными условиями», временная протяженность этого воздействия, так и строгость выбора контрольных групп [39].

Даже такое воздействие, как раннее прекращение материнского вскармливания, у мышей вызывало достоверное усиление агрессивности и тревожности этих животных во взрослом возрасте [41].

Таким образом, развитие патологического состояния ЦНС у животных и человека определяется сложным взаимодействием факторов, определяющих генетическую предрасположенность к развитию заболевания, и внешними влияниями. Сложность этих взаимодействий, как свидетельствуют очень многие современные данные, определяется участием в них механизмов эпигенетического регулирования [29].

### Оценка тревожности грызунов в лабораторных тестах (трудности и противоречия)

Большое внимание исследователи уделяют моделированию нарушений когнитивных способностей (к которым относят разные типы научения, формирование представлений об окружающем пространстве, решение элементарных логических задач, а также операции мышления).

Очевидно однако, что в подобных экспериментах и для анализа выученных реакций, и для более сложных когнитивных признаков животные должны обладать целым рядом «служебных» способностей. Они должны проявлять внимание к «нужным» стимулам, запоминать (надолго или временно) констелляцию стимулов в данной обстановке и успешно их припоминать, а также обладать способностью исследовать окружающую среду, проявляя при этом необходимую осторожность.

Выполнение перечисленных условий, необходимых для решения когнитивного теста, неизбежным образом зависит и от текущего состояния животного (в частности, от уровня и «знака» текущей мотивации), и от генотипа [20], а также от взаимодействия этих факторов [39].

Это означает, что тестирование когнитивных способностей (как модели наиболее сложной из функций мозга человека) должно проводиться с учетом изменчивости целого ряда переменных.

Одной из них является состояние тревоги, развивающееся при попадании животного в обстановку, которая угрожает благополучию животного либо непосредственно (с проявлением видоспецифических защитных реакций), либо как результат предшествующего опыта (условно-рефлекторное научение) [7; 19].

Проблема выбора адекватной модели для воспроизведения патологических состояний человека особенно важна для адекватного воспроизведения симптомов

наиболее часто встречающихся заболеваний человека (шизофрении, тревожных расстройств и др.), поскольку проблема фармакологической коррекции этих состояний по-прежнему актуальна для клиники [52].

Остается открытым вопрос: следует ли исследовать особенности проявлений тревожности у нормальных животных, помещенных в экстремальные средовые условия, или проводить исследование на животных, контрастных по проявлениям тревожности (инбредные линии, селектированные линии или нокауты или нок-ины) [9].

Основные тесты, которые используются для оценки тревожности грызунов – это приподнятый крестообразный лабиринт (ПКЛ или его варианты), тест «открытого поля» (ОП) и светло-темная камера (СТК) [18; 20].

ПКЛ – это крестообразная приподнятая над полом площадка, в которой две стороны «креста» открыты, а две закрыты непрозрачными стенками. Животное, помещенное на перекрестье этих «рукавов», может пребывать либо на открытой части установки, либо уходить в темные [22; 4].

В тесте ОП животное перемещается по открытому пространству (огороженная стенкой обычно круглая площадка), в которой мышь или крыса могут бегать вдоль стенок или выходить в центр (проявляя ориентировочно-исследовательское поведение).

В тесте СТК животное стремится убежать в темную часть камеры из ярко освещенной.

По мере широкого использования упомянутых выше тестов стали накапливаться свидетельства несоответствия их показателей при тестировании одних и тех же групп животных. Это обнаруживалось, например, при сравнении поведения мышей линий C57BL/6J и BALB/c в тестах ОП и ПКЛ (Carola et al., 2002, Lalonde, Strazielle, 2010.) или при сравнении мышей двух линий в тестах ПКЛ и СТК [32].

В больших обзорах, посвященных этой проблеме, приводится много подобных примеров [9; 19; 18; 31 и др.].

Авторы, анализирующие эту проблему, сходятся во мнении, что данные лабораторных тестов в большом числе случаев трактуются неверно, поскольку тревожность мыши (крысы) в обстановке теста – это не патологическая тревожность, а проявление адаптации животного к средовым условиям и их изменениям в пределах нормы реакции данного вида.

Для животного, помещенного в любую из экспериментальных установок для оценки уровня его тревожности, биологически адекватным является пребывание в более темной или более безопасной части установки. По прошествии некоторого времени животное начинает обнаруживать ориентировочно-исследовательское поведение в виде выходов в более «опасные» части экспериментальной среды.

Наличие возможности спрятаться (в темных частях установки), стенка вокруг площадки ОП (у стенки можно находиться в большей безопасности) рассматриваются при этом как возможность проявления животным не испуга или паники, которые интересуют

исследователя, а нормальной, видоспецифической защитной реакции [19].

Из этого следует, что тревожность – это не единое унитарное состояние, а комплекс реакций, которые могут быть разными в условиях разных тестов [39; 46].

Эти критические соображения лежат в основе новых методических разработок, назначение которых – исследовать такие проявления поведения, которые в большей степени оценивали бы собственно тревожность животного.

В частности, при тестировании животных в ПКЛ предлагается обращать особое внимание не на показатели пребывания животного на открытых участках установки, а на так называемое «поведение риска» – частоте проявления напряженной, «вытянутой» позы при выглядывании животного из темного рукава, а также на уровне дефекации и общей подвижности животного [4; 33].

Более того, критически рассмотрев информативность тестов ПКЛ и ОП, А. Ennaceur, P.L. Chazot [18] предложили новую экспериментальную установку (3D maze). Она сходна (по своей основной схеме) с радиальным лабиринтом, и в ней, как и в радиальном лабиринте, животное может переходить на открытые дорожки по специальным мостикам, и при этом у животного нет возможности пребывать в безопасной части установки.

Следует также отметить, что реактивное состояние испуга–паники–тревоги физиологически связано с развитием стресс-реакции, при которой можно обнаружить и чисто физиологические изменения.

Ввиду этого помимо оценки особенностей поведения в специальных тестах существует физиологический индикатор степени испуга животного – повышение ректальной температуры его тела [8]; этот показатель может быть более надежным, чем нередко противоречивые показатели поведенческих тестов.

Отметим, что проблема реализации предрасположенности к развитию патологии ЦНС требует особого внимания в случаях, когда в исследование включают проблему формирования реакции оси гипоталамус-гипофиз-надпочечниками (т. е. реакции на стрессор, [37]). Это важно для решения актуальных проблем

неврологии и психиатрии, а моделирование этих феноменов на животных, в особенности в связи проблемой воспроизведения симптомов тревожных расстройств [49], весьма актуально.

### Заключение

Заканчивая этот, далеко не полный, обзор следует сказать следующее.

Развитие молекулярно-генетических технологий позволяет модулировать уровень экспрессии практически любого идентифицированного генетического элемента, однако вывод об участии или неучастии такого гена в сигнальных путях, специфических для развития конкретной аномалии ЦНС является отдельной и часто наиболее трудной задачей исследователя.

Для верификации роли определенных генетических элементов в выполнении определенной функции мозга, в частности, ряда признаков поведения, требуются достаточно глубокие знания о нейроанатомических и нейрофизиологических основах поведения животных данного вида.

Один из основоположников этологии, Конрад Лоренц, описал «эволюционное древо» видоспецифических фиксированных комплексов действий у большой группы видов семейства утиных.

Анализ видоспецифических движений у этих птиц, а также у некоторых видов насекомых – двукрылых (дрозофила), перепончатокрылых (осы, пчелы, муравьи) – и у представителей семейства кошачьих (работы П. Лейхаузена) показывает, что одной из непосредственных причин межвидовых различий многих инстинктивных движений являются, по-видимому, различия в порогах их провокации, т. е., условно говоря, в уровне возбудимости ЦНС.

Этот физиолого-генетический аспект проблемы нейрогенетики в настоящее время практически не привлекает внимания исследователей, хотя общепсихологические данные о механизмах врожденного поведения заставляют считать «общую возбудимость» ЦНС важным фактором, модулирующим поведение, учет которого при формировании лабораторных моделей заболеваний мозга человека достаточно важен.

### ЛИТЕРАТУРА

1. A chemical with proven clinical safety rescues Down-syndrome-related phenotypes in through DYRK1A inhibition / Kim H. [et al.] // *Disease Models & Mechanisms*. 2016. Vol. 9. P. 839–884. doi: 10.1242/dmm.025668
2. Altered ultrasonic vocalization in mice with a disruption in the Foxp2 gene / Shu W. [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005. Vol. 102. № 27. P. 9643–9648. doi: 10.1073/pnas.0503739102
3. Autism-like behavioral phenotypes in BTBR T+tf/J mice / McFarlane H.G. [et al.] // *Genes, Brain and Behavior*. 2007. Vol. 7. № 2. P. 152–163. doi: 10.1111/j.1601-183X.2007.00330.x
4. Behavioral profiles of genetically selected aggressive and nonaggressive male wild house mice in two anxiety tests / Hogg S. [et al.] // *Behavior Genetics*. 2000. Vol. 30. № 6. P. 439–446. doi: 10.1023/A:1010246717180
5. *Belzung C., Le Guisquet A.M., Crestani F.* Flumazenil induces benzodiazepine partial agonist-like effects in BALB/c but not C57BL/6 mice // *Psychopharmacology*. 2000. Vol. 148. № 1. P. 24–32. doi: 10.1007/s002130050021
6. *Bilkei-Gorzo A.* Genetic mouse models of brain ageing and Alzheimer's disease // *Pharmacol Ther*. 2014. Vol. 142. № 2. P. 244–257. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.12.009

7. Blanchard R.J., Blanchard D.C. Bringing natural behaviors into the laboratory: a tribute to Paul MacLean // *Physiology & Behavior*. 2003. Vol. 79. № 3. P. 515–524. doi: 10.1016/S0031-9384(03)00157-4
8. Bouwknecht J.A., Paylor R. Behavioral and physiological mouse assays for anxiety: a survey in nine mouse strains // *Behavioural Brain Research*. 2002. Vol. 136. № 2. P. 489–501. doi: 10.1016/S0166-4328(02)00200-0
9. Bouwknecht J.A., Paylor R. Pitfalls in the interpretation of genetic and pharmacological effects on anxiety-like behaviour in rodents // *Behavioural Pharmacology*. 2008. Vol. 19. № 5–6. P. 385–402. doi: 10.1097/FBP.0b013e32830c3658
10. Chadman K.K. Fluoxetine but not risperidone increases sociability in the BTBR mouse model *Pharmacology // Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2011. Vol. 97. № 3. P. 586–594. doi: 10.1016/j.pbb.2010.09.012
11. Cognitive performance in rats differing in their inborn anxiety / Ohl F. [et al.] // *Behavioral Neuroscience*. 2002. Vol. 116. № 3. P. 464–471. doi: 10.1037/0735-7044.116.3.464
12. Connecting anxiety and genomic copy number variation: a genome-wide analysis in CD-1 Mice / Brenndörfer J. [et al.] // *PLoS One*. 2015. Vol. 10. № 5. doi: 10.1371/journal.pone.0128465
13. Crawley J.N., Davis L.G. Baseline exploratory activity predicts anxiolytic responsiveness to diazepam in five mouse strains // *Brain Research Bulletin*. 1982. Vol. 8. № 6. P. 609–612. doi: 10.1016/0361-9230(82)90087-9
14. Different data from different labs: lessons from studies of gene-environment interaction / Wahlsten D. [et al.] // *Journal of neurobiology*. 2003. Vol. 54. № 1. P. 283–311. doi: 10.1002/neu.10173
15. Display of individuality in avoidance behavior and risk assessment of inbred mice / Hager T. [et al.] // *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2014. Vol. 8. P. 1–12. doi: 10.3389/fnbeh.2014.00314
16. DNA methylation in the developing hippocampus and amygdala of anxiety-prone versus risk-taking rats / Simmons R.K. [et al.] // *Developmental neuroscience*. 2012. Vol. 34. № 1. P. 58–67. doi: 10.1159/000336641
17. Enard W. FOXP2 and the role of cortico-basal ganglia circuits in speech and language evolution // *Current Opinion in Neurobiology*. 2011. Vol. 21. № 3. P. 415–424. doi: 10.1016/j.conb.2011.04.008
18. Ennaceur A., Chazot P.L. Preclinical animal anxiety research – flaws and prejudices // *Pharmacology Research & Perspectives*. 2016. Vol. 4. № 2. P. 1–37. doi: 10.1002/prp2.223
19. Ennaceur A. Tests of unconditioned anxiety – pitfalls and disappointments // *Physiology & Behavior*. 2014. Vol. 135. P. 55–71 doi: 10.1016/j.physbeh.2014.05.032
20. Following the genes: a framework for animal modeling of psychiatric disorders / Mitchell K.J. [et al.] // *BMC Biology*. 2011. Vol. 9. № 76. P. 1–13. doi: 10.1186/1741-7007-9-76
21. Forebrain-specific loss of BMPRII in mice reduces anxiety and increases object exploration / McBrayer Z.L. [et al.] // *PLoS One*. 2015. Vol. 10. № 10. P. 1–19. doi: 10.1371/journal.pone.0139860
22. Guillot P.V., Chapouthier G. Intermale aggression and dark/light preference in ten inbred mouse strains // *Behavioural Brain Research*. 1996. Vol. 77. № 1–2. P. 211–213. doi: 10.1016/0166-4328(95)00163-8
23. Haploinsufficiency of Gtf2i, a gene deleted in Williams Syndrome, leads to increases in social interactions / Sakurai T. [et al.] // *Autism Research*. 2011. Vol. 4. P. 28–39. doi: 10.1002/aur.169
24. Infralimbic Neurotrophin-3 Infusion Rescues Fear Extinction Impairment in a Mouse Model of Pathological Fear / D'Amico D. [et al.] // *Neuropsychopharmacology*. 2017. Vol. 42. № 2. P. 462–472. doi: 10.1038/npp.2016.154
25. Insel T.R. From animal models to model animals // *Biol Psychiatry*. 2007. Vol. 62. № 12. P. 1337–1339. doi: 10.1016/j.biopsych.2007.10.001
26. Integrating the open field, elevated plus maze and light/dark box to assess different types of emotional behaviors in one single trial / Ramos A. [et al.] // *Behavioural Brain Research*. 2008. Vol. 193. № 2. P. 277–288. doi: 10.1016/j.bbr.2008.06.007
27. Isaksen T.J., Lykke-Hartmann K. Insights into the Pathology of the  $\alpha$ 2-Na(+)/K(+)-ATPase in Neurological Disorders; Lessons from Animal Models // *Frontiers in physiology*. 2016. Vol. 7. № 161. P. 44–52. doi: 10.3389/fphys.2016.00161
28. Jacobson L.H., Cryan J.F. Genetic approaches to modeling anxiety in animals // *Behavioral Neurobiology of Anxiety and Its Treatment*. Springer Berlin Heidelberg. 2009. Vol. 2. P. 161–201. doi: 10.1007/7854\_2009\_31
29. Lahiri D.K., Maloney B., Zawia N.H. The LEARN model: an epigenetic explanation for idiopathic neurobiological diseases // *Molecular psychiatry*. 2009. Vol. 14. P. 992–1003. doi: 10.1038/mp.2009.82
30. Lalonde R., Strazielle C. Relations between open-field, elevated plus-maze, and emergence tests in C57BL/6J and BALB/c mice injected with GABA- and 5HT-anxiolytic agents // *Fundamental & clinical pharmacology*. 2010. Vol. 24. № 3. P. 365–376. doi: 10.1111/j.1472-8206.2009.00772.x
31. Landgraf R., Wigger A. High vs low anxiety-related behavior rats: an animal model of extremes in trait anxiety // *Behavior Genetics*. 2002. Vol. 32. № 5. P. 301–314. doi: 10.1023/A:1020258104318
32. Long-term individual housing in C57BL/6J and DBA/2 mice: assessment of behavioral consequences / Voikar V. [et al.] // *Genes, Brain and Behavior*. 2005. Vol. 4. № 4. P. 240–252. doi: 10.1111/j.1601-183X.2004.00106.x
33. Löscher W. Fit for purpose application of currently existing animal models in the discovery of novel epilepsy therapies // *Epilepsy Research*. 2016. Vol. 126. P. 157–184. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2016.05.016
34. Mainstreaming Mice / Babineau B.A., [et al.] // *Neuropsychopharmacology*. 2012. Vol. 37. № 1. P. 300–301; doi: 10.1038/npp.2011.168

35. *Martínez-Cué C., Delatour B., Potier M.C.* Treating enhanced GABAergic inhibition in Down syndrome: use of GABA  $\alpha$ 5-selective inverse agonists // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2014. Vol. 46. № 2. P. 218–227. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.12.008
36. *Matzel L.D., Kolata S.* Selective attention, working memory, and animal intelligence // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2010. Vol. 34. № 1. P. 23–30 doi: 10.1016/j.neubiorev.2009.07.002
37. *McEwen B.S., Gray J.D., Nasca C.* 60 years of neuroendocrinology: Redefining neuroendocrinology: stress, sex and cognitive and emotional regulation // *Journal of endocrinology*. 2015. Vol. 226. № 2. P. T67–T83. doi: 10.1530/JOE-15-0121
38. *McKinney P.* Teaching model for rhinoplasty // *Plastic & Reconstructive Surgery*. 1984. Vol. 74. № 6. P. 846–846.
39. *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 // *Journal of Neuroscience Methods*. 2016. Vol. 265. P. 99–108. doi: 10.1016/j.jneumeth.2015.08.008
40. *Möhler H.* Cognitive enhancement by pharmacological and behavioral interventions: the murine Down syndrome model // *Biochemical Pharmacology*. 2012. Vol. 84. № 8. P. 994–999. doi: 10.1016/j.bcp.2012.06.028
41. Multidimensional structure of anxiety-related behavior in early-weaned rats / Kanari K., [et al.] // *Behavioural Brain Research*. 2005. Vol. 156. № 1. P. 45–52. doi: 10.1016/j.bbr.2004.05.008
42. Protein Biomarkers in a Mouse Model of Extremes in Trait Anxiety [Электронный ресурс] / Ditzgen C. [et al.] // *Molecular & Cellular Proteomics*. 2006. Vol. 5. № 10. P. 1914–1920. URL: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.575.2694&rep=rep1&type=pdf> (дата обращения: 26.12.2016).
43. *Qureshi I.A., Mehler M.F.* Epigenetics and therapeutic targets mediating neuroprotection // *Brain Research*. 2015. Vol. 1628. Part B. P. 265–272 doi: 10.1016/j.brainres.2015.07.034
44. Reducing GABAergic inhibition restores cognitive functions in a mouse model of Down syndrome / Potier M.C. [et al.] // *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2014. Vol. 13. № 1. P. 8–15. doi: 10.2174/18715273113126660185
45. Risk-taking behavior in adolescent mice: psychobiological determinants and early epigenetic influence / Laviola G. [et al.] // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2003. Vol. 27. № 1–2. P. 19–31. doi: 10.1016/S0149-7634(03)00006-X
46. *Rodgers R.J.* Animal models of 'anxiety': where next? [Электронный ресурс] // *Behavioural pharmacology*. 1997. Vol. 8. № 6–7. P. 477–496. URL: [http://journals.lww.com/behaviouralpharm/Abstract/1997/11000/Animal\\_models\\_of\\_anxiety\\_\\_where\\_next\\_.3.aspx](http://journals.lww.com/behaviouralpharm/Abstract/1997/11000/Animal_models_of_anxiety__where_next_.3.aspx) (дата обращения: 26.12.2016).
47. *Scattoni M.L., Ricceri L., Crawley J.N.* Unusual repertoire of vocalizations in adult BTBR T+tf/J mice during three types of social encounters // *Genes, Brain and Behavior*. 2011. Vol. 10. № 1. P. 44–56. doi: 10.1111/j.1601-183X.2010.00623.x
48. Short-term treatment with the GABA<sub>A</sub> receptor antagonist pentylentetrazole produces a sustained pro-cognitive benefit in a mouse model of Down's syndrome / D. Colas [et al.] // *British journal of pharmacology*. 2013. Vol. 169. № 5. P. 963–973. doi: 10.1111/bph.12169
49. The brain on stress: Insight from studies using the Visible Burrow System / McEwen B.S. [et al.] // *Physiology & Behavior*. 2015. Vol. 146. P. 47–56. doi: 10.1016/j.physbeh.2015.04.015
50. The Krushinsky-Molodkina rat strain: The study of audiogenic epilepsy for 65 years / Poletaeva I.I. [et al.] // *Epilepsy & Behavior*. 2015. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.04.072
51. *Vorhees C.V., Makris S.L.* Assessment of learning, memory, and attention in developmental neurotoxicity regulatory studies: synthesis, commentary, and recommendations // *Neurotoxicology and Teratology*. 2015. Vol. 52. Part A. P. 109–115. doi: 10.1016/j.ntt.2015.10.004
52. *Yee B.K., Singer P.* A conceptual and practical guide to the behavioural evaluation of animal models of the symptomatology and therapy of schizophrenia // *Cell and Tissue Research*. 2013. Vol. 354. № 1. P. 221–246. doi: 10.1007/s00441-013-1611-0



## Modeling of human brain diseases in experiments on rodents (brief overview)

**Perepelkina O.V.,**

*candidate of biological sciences, leading researcher, Department of higher nervous activity, Faculty of biology,  
Moscow State University by M. Lomonosov, Moscow, Russia,  
o\_perepel73@mail.ru*

**Poletaeva I.I.,**

*doctor of biological sciences, leading researcher, Department of higher nervous activity, Faculty of biology,  
Moscow State University by M. Lomonosov, Moscow, Russia,  
ingapoletaeva@mail.ru.*

**Tarasova A. Yu.,**

*PhD Student, Faculty of biology, Moscow State University by M. Lomonosov, Moscow, Russia,  
odrima@yandex.ru*

The review summarizes the successes and difficulties in creating and using biological models of the human brain diseases, which belongs to the important issues of applied Neurobiology. The review mentions and attempts to theoretically comprehend the relative role of genotype, environmental influences and their dynamic interactions (LEARN concept). The article reviews the examples of developed genetic models of human diseases (Alzheimer's, Down syndrome, Autism, etc.). When creating models of anxiety disorders the focus is made on the difficult problem of "norm" and "pathology", as well as the importance of integrating and understanding species specific behavior of animals used as biological models of this kind.

**Keywords:** neurogenetics, behavioral genetics, genetic models, human brain diseases, models of anxiety disorders, genotype-environment interaction.

## REFERENCES

1. A chemical with proven clinical safety rescues Down-syndrome-related phenotypes in through DYRK1A inhibition. Kim H., [et al.]. *Disease Models & Mechanisms*, 2016. Vol. 9, pp. 839–884. doi: 10.1242/dmm.025668
2. Shu W., et al. Altered ultrasonic vocalization in mice with a disruption in the Foxp2 gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005. Vol. 102, no. 27, pp. 9643–9648. doi: 10.1073/pnas.0503739102
3. McFarlane H.G., et al. Autism-like behavioral phenotypes in BTBR T+tf/J mice. *Genes, Brain and Behavior*, 2007. Vol. 7, no. 2, pp. 152–163. doi: 10.1111/j.1601-183X.2007.00330.x
4. Hogg S., et al. Behavioral profiles of genetically selected aggressive and nonaggressive male wild house mice in two anxiety tests. *Behavior Genetics*, 2000. Vol. 30, no. 6, pp. 439–446. doi: 10.1023/A:1010246717180
5. Belzung C., Le Guisquet A.M., Crestani F. Flumazenil induces benzodiazepine partial agonist-like effects in BALB/c but not C57BL/6 mice. *Psychopharmacology*, 2000. Vol. 148, no. 1, pp. 24–32. doi: 10.1007/s002130050021
6. Bilkei-Gorzo A. Genetic mouse models of brain ageing and Alzheimer's disease. *Pharmacol Ther*, 2014. Vol. 142, no. 2, pp. 244–257. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.12.009
7. Blanchard R.J., Blanchard D.C. Bringing natural behaviors into the laboratory: a tribute to Paul MacLean. *Physiology & Behavior*, 2003. Vol. 79, no. 3, pp. 515–524. doi: 10.1016/S0031-9384(03)00157-4
8. Bouwknecht J.A., Paylor R. Behavioral and physiological mouse assays for anxiety: a survey in nine mouse strains. *Behavioural Brain Research*, 2002. Vol. 136, no. 2, pp. 489–501. doi: 10.1016/S0166-4328(02)00200-0
9. Bouwknecht J.A., Paylor R. Pitfalls in the interpretation of genetic and pharmacological effects on anxiety-like behaviour in rodents. *Behavioural Pharmacology*, 2008. Vol. 19, no. 5–6, pp. 385–402. doi: 10.1097/FBP.0b013e32830c3658
10. Chadman K.K. Fluoxetine but not risperidone increases sociability in the BTBR mouse model *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 2011. Vol. 97, no. 3, pp. 586–594. doi: 10.1016/j.pbb.2010.09.012
11. Ohl F., et al. Cognitive performance in rats differing in their inborn anxiety. *Behavioral Neuroscience*, 2002. Vol. 116, no. 3, P. 464–471. doi: 10.1037/0735-7044.116.3.464
12. Brenndörfer J., et al. Connecting anxiety and genomic copy number variation: a genome-wide analysis in CD-1 Mice. *PLoS One*, 2015. Vol. 10, no. 5. doi: 10.1371/journal.pone.0128465
13. Crawley J.N., Davis L.G. Baseline exploratory activity predicts anxiolytic responsiveness to diazepam in five mouse strains. *Brain Research Bulletin*, 1982. Vol. 8, no. 6, pp. 609–612. doi: 10.1016/0361-9230(82)90087-9
14. Wahlsten D., et al. Different data from different labs: lessons from studies of gene-environment interaction. *Journal of neurobiology*, 2003. Vol. 54, no. 1, pp. 283–311. doi: 10.1002/neu.10173

15. Hager T., et al. Display of individuality in avoidance behavior and risk assessment of inbred mice. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 2014. Vol. 8, pp. 1–12. doi: 10.3389/fnbeh.2014.00314
16. Simmons R.K., et al. DNA methylation in the developing hippocampus and amygdala of anxiety-prone versus risk-taking rats. *Developmental neuroscience*, 2012. Vol. 34, no. 1, pp. 58–67. doi: 10.1159/000336641
17. Enard W. FOXP2 and the role of cortico-basal ganglia circuits in speech and language evolution. *Current Opinion in Neurobiology*, 2011. Vol. 21, no. 3, pp. 415–424. doi: 10.1016/j.conb.2011.04.008
18. Ennaceur A., Chazot P.L. Preclinical animal anxiety research – flaws and prejudices. *Pharmacology Research & Perspectives*, 2016. Vol. 4, no. 2, pp. 1–37. doi: 10.1002/prp2.223
19. Ennaceur A. Tests of unconditioned anxiety – pitfalls and disappointments. *Physiology & Behavior*, 2014. Vol. 135, pp. 55–71 doi: 10.1016/j.physbeh.2014.05.032
20. Mitchell K.J., et al. Following the genes: a framework for animal modeling of psychiatric disorders. *BMC Biology*, 2011. Vol. 9, no. 76, pp. 1–13. doi: 10.1186/1741-7007-9-76
21. McBrayer Z.L., et al. Forebrain-specific loss of BMPRII in mice reduces anxiety and increases object exploration. *PLoS One*, 2015. Vol. 10, no. 10, pp. 1–19. doi: 10.1371/journal.pone.0139860
22. Guillot P.V., Chapouthier G. Intermale aggression and dark/light preference in ten inbred mouse strains. *Behavioural Brain Research*, 1996. Vol. 77, no. 1–2, pp. 211–213. doi: 10.1016/0166-4328(95)00163-8
23. Sakurai T., et al. Haploinsufficiency of Gtf2i, a gene deleted in Williams Syndrome, leads to increases in social interactions. *Autism Research*, 2011. Vol. 4, pp. 28–39. doi: 10.1002/aur.169
24. D'Amico D., et al. Infralimbic Neurotrophin-3 Infusion Rescues Fear Extinction Impairment in a Mouse Model of Pathological Fear. *Neuropsychopharmacology*, 2017. Vol. 42, no. 2, pp. 462–472. doi: 10.1038/npp.2016.154
25. Insel T.R. From animal models to model animals. *Biol Psychiatry*, 2007. Vol. 62, no. 12, pp. 1337–1339. doi: 10.1016/j.biopsych.2007.10.001
26. Ramos A., et al. Integrating the open field, elevated plus maze and light/dark box to assess different types of emotional behaviors in one single trial. *Behavioural Brain Research*, 2008. Vol. 193, no. 2, pp. 277–288. doi: 10.1016/j.bbr.2008.06.007
27. Isaksen T.J., Lykke-Hartmann K. Insights into the Pathology of the  $\alpha$ 2-Na(+)/K(+)-ATPase in Neurological Disorders; Lessons from Animal Models. *Frontiers in physiology*, 2016. Vol. 7, no. 161, pp. 44–52. doi: 10.3389/fphys.2016.00161
28. Jacobson L.H., Cryan J.F. Genetic approaches to modeling anxiety in animals. *Behavioral Neurobiology of Anxiety and Its Treatment*. Springer Berlin Heidelberg. 2009. Vol. 2, pp. 161–201. doi: 10.1007/7854\_2009\_31
29. Lahiri D.K., Maloney B., Zawia N.H. The LEARN model: an epigenetic explanation for idiopathic neurobiological diseases. *Molecular psychiatry*, 2009. Vol. 14, pp. 992–1003. doi: 10.1038/mp.2009.82
30. Lalonde R., Strazielle C. Relations between open-field, elevated plus-maze, and emergence tests in C57BL/6J and BALB/c mice injected with GABA- and 5HT-anxiolytic agents. *Fundamental & clinical pharmacology*, 2010. Vol. 24, no. 3, pp. 365–376. doi: 10.1111/j.1472-8206.2009.00772.x
31. Landgraf R., Wigger A. High vs low anxiety-related behavior rats: an animal model of extremes in trait anxiety. *Behavior Genetics*, 2002. Vol. 32, no. 5, pp. 301–314. doi: 10.1023/A:1020258104318
32. Voikar V., et al. Long-term individual housing in C57BL/6J and DBA/2 mice: assessment of behavioral consequences. *Genes, Brain and Behavior*, 2005. Vol. 4, no. 4, pp. 240–252. doi: 10.1111/j.1601-183X.2004.00106.x
33. Löscher W. Fit for purpose application of currently existing animal models in the discovery of novel epilepsy therapies. *Epilepsy Research*, 2016. Vol. 126, pp. 157–184. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2016.05.016.
34. Babineau B.A., et al. Mainstreaming Mice. *Neuropsychopharmacology*, 2012. Vol. 37, no. 1, pp. 300–301; doi: 10.1038/npp.2011.168
35. Martínez-Cué C., Delatour B., Potier M.C. Treating enhanced GABAergic inhibition in Down syndrome: use of GABA  $\alpha$ 5-selective inverse agonists. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2014. Vol. 46, no. 2, pp. 218–227. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.12.008
36. Matzel L.D., Kolata S. Selective attention, working memory, and animal intelligence. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2010. Vol. 34, no. 1, pp. 23–30 doi: 10.1016/j.neubiorev.2009.07.002
37. McEwen B.S., Gray J.D., Nasca C. 60 years of neuroendocrinology: Redefining neuroendocrinology: stress, sex and cognitive and emotional regulation. *Journal of endocrinology*, 2015. Vol. 226, no. 2, pp. T67–T83. doi: 10.1530/JOE-15-0121
38. McKinney P. Teaching model for rhinoplasty. *Plastic & Reconstructive Surgery*, 1984. Vol. 74, no. 6, pp. 846–846.
39. Mo C., Renoir T., Hannan A.J. What's wrong with my mouse cage? Methodological considerations for modeling life-style factors and gene-environment interactions in mice. *Journal of Neuroscience Methods*, 2016. Vol. 265, pp. 99–108. doi: 10.1016/j.jneumeth.2015.08.008
40. Möhler H. Cognitive enhancement by pharmacological and behavioral interventions: the murine Down syndrome model. *Biochemical Pharmacology*, 2012. Vol. 84, no. 8, pp. 994–999. doi: 10.1016/j.bcp.2012.06.028
41. Kanari K., et al. Multidimensional structure of anxiety-related behavior in early-weaned rats. *Behavioural Brain Research*, 2005. Vol. 156, no. 1, pp. 45–52. doi: 10.1016/j.bbr.2004.05.008

42. Ditzen C., et al. Protein Biomarkers in a Mouse Model of Extremes in Trait Anxiety [Electronic resource]. *Molecular & Cellular Proteomics*, 2006. Vol. 5, no. 10, pp. 1914–1920. URL: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.575.2694&rep=rep1&type=pdf> (Accessed 26.12.2016).
43. Qureshi I.A., Mehler M.F. Epigenetics and therapeutic targets mediating neuroprotection. *Brain Research*, 2015. Vol. 1628, Part B, pp. 265–272 doi: 10.1016/j.brainres.2015.07.034
44. Potier M.C., et al. Reducing GABAergic inhibition restores cognitive functions in a mouse model of Down syndrome. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2014. Vol. 13, no. 1, pp. 8–15. doi: 10.2174/18715273113126660185
45. Laviola G., et al. Risk-taking behavior in adolescent mice: psychobiological determinants and early epigenetic influence. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2003. Vol. 27, no. 1–2, pp. 19–31. doi: 10.1016/S0149-7634(03)00006-X
46. Rodgers R.J. Animal models of 'anxiety': where next? [Electronic resource] *Behavioural pharmacology*, 1997. Vol. 8, no. 6–7, pp. 477–496. URL: [http://journals.lww.com/behaviouralpharm/Abstract/1997/11000/Animal\\_models\\_of\\_anxiety\\_\\_where\\_next\\_.3.aspx](http://journals.lww.com/behaviouralpharm/Abstract/1997/11000/Animal_models_of_anxiety__where_next_.3.aspx) (Accessed 26.12.2016).
47. Scattoni M.L., Ricceri L., Crawley J.N. Unusual repertoire of vocalizations in adult BTBR T+tf/J mice during three types of social encounters. *Genes, Brain and Behavior*, 2011. Vol. 10, no. 1, pp. 44–56. doi: 10.1111/j.1601-183X.2010.00623.x
48. D. Colas, et al. Short-term treatment with the GABA<sub>A</sub> receptor antagonist pentyletetrazole produces a sustained pro-cognitive benefit in a mouse model of Down's syndrome. *British journal of pharmacology*, 2013. Vol. 169, no. 5, pp. 963–973. doi: 10.1111/bph.12169
49. McEwen B.S., et al. The brain on stress: Insight from studies using the Visible Burrow System. *Physiology & Behavior*, 2015. Vol. 146, pp. 47–56. doi: 10.1016/j.physbeh.2015.04.015
50. Poletaeva I.I., et al. The Krushinsky-Molodkina rat strain: The study of audiogenic epilepsy for 65 years. *Epilepsy & Behavior*, 2015. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.04.072
51. Vorhees C.V., Makris S.L. Assessment of learning, memory, and attention in developmental neurotoxicity regulatory studies: synthesis, commentary, and recommendations. *Neurotoxicology and Teratology*, 2015. Vol. 52, Part A, pp. 109–115. doi: 10.1016/j.ntt.2015.10.004
52. Yee B.K., Singer P. A conceptual and practical guide to the behavioural evaluation of animal models of the symptomatology and therapy of schizophrenia. *Cell and Tissue Research*, 2013. Vol. 354, no. 1, pp. 221–246. doi: 10.1007/s00441-013-1611-0