Дата публикации: 01.12.2022
DOI: 10.51871/2588-0500_2022_06_04_1
УДК 612.821

Publication date: 01.12.2022
DOI: 10.51871/2588-0500_2022_06_04_1
UDC 612.821

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ ПОВЕДЕНИЯ ГРЫЗУНОВ В МОДЕЛЬНЫХ БИОМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ (ОБЗОР ПРОБЛЕМЫ)

В.И. Беляков[1,2], Д.С. Громова[1], Н.Р. Попова[3], Ю.В. Мякишева[1]
[1]ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара, Россия
[2]ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королёва», г. Самара, Россия
[3]Институт теоретической и экспериментальной биофизики Российской Академии Наук, г. Пущино, Россия

Аннотация. На основе имеющихся современных литературных данных и действующих методических документов проведен сравнительный анализ современных методов изучения поведения мелких грызунов в биомедицинских исследованиях. Рассмотрены основные проблемы оценки свойств высшей нервной деятельности, проанализированы методы исследования влияния лекарственных препаратов и различных моделей патологических и функциональных состояний на поведенческие паттерны. Цель настоящего обзора – систематизировать актуальную информацию о современных методах поведенческого фенотипирования лабораторных животных, а также проанализировать стратегию выбора поведенческих тестов в зависимости от цели эксперимента.
Ключевые слова: поведение животных, биомедицинские исследования, модельные эксперименты.

MODERN METHODS FOR STUDYING RODENT BEHAVIOR IN MODEL BIOMEDICAL STUDIES (PROBLEM REVIEW)

V.I. Belyakov[1,2], D.S. Gromova[1], N.R. Popova[3], U.V. Myakisheva[1]
[1]Samara State Medical University, Samara, Russia
[2]Samara National Research University, Samara, Russia
[3]Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of the Russian Academy of Sciences, Pushchino, Russia

Annotation. Based on a review of literature data and methodological documents, a comparative analysis of modern methods for studying the behavior of laboratory animals in biomedical research was carried out. We have considered main problems of assessing the properties of higher nervous activity and analyzed methods for studying the effect of drugs and various models of pathological and functional states on behavioral patterns. The purpose of this review is to systematize modern methods for studying the behavior of animals in model biomedical experiments, as well as to analyze the strategy for choosing behavioral tests depending on the purpose of the experiment.
Keywords: animal behavior, biomedical research, model experiments.

Введение. Основные задачи современной биомедицины – профилактика и лечение различных заболеваний человека. Незаменимыми помощниками ученых в их решении являются лабораторные животные, среди которых активно используются мелкие грызуны [1-2]. На грызунах были разработаны различные модели для изучения различных типов хронических болевых состояний [3-4], тревожно-депрессивных расстройств [5-8], эпилепсии [9-11], нейровоспалительного поражения мозга [12-14], нейродегенеративных расстройств [15-16].

Литературные данные свидетельствуют о том, что первыми животными, на которых проводились поведенческие тесты, были альбиносы серой крысы *Rattus norvegicus albinus* (называемые также «белая крыса»)

и домовые беспородные мыши *Mus musculus*. Однако развитие науки привело к повышению требований к воспроизводимости экспериментов. Современная физиология является мультидисциплинарной наукой, интегрированной в клинику, фармакологию, патологическую физиологию и другие прикладные науки, что требует высокой точности исследований за счет уменьшения влияния генетических различий между особями, и для этого в лабораториях используют чистые линии животных. Чистая линия – группа организмов, имеющих некоторые признаки, которые полностью передаются потомству в силу генетической однородности всех особей [17].

На сегодняшний день в научных лабораториях используется около 250 различных видов животных. Среди них выделяют традиционные лабораторные животные объекты: крысы, мыши, кролики, хомяки, обезьяны, собаки и т.д. и нетрадиционные: броненосцы, суслики, опоссумы и т.д. В современной науке наиболее используемыми в экспериментах объектами являются мыши (преимущественно в Великобритании и США) и крысы. Предпочтение отдаётся этим животным потому, что их легко содержать и разводить, они имеют низкую стоимость и небольшой размер. В настоящий момент в мире существует около 1 тыс. линий крыс и более 10 тыс. линий мышей, включая аутбредные и инбредные, а также трансгенные и нокаутные линии. Однако при проведении биомедицинских исследований используют преимущественно такие распространённые линии, как Wistar и SD у крыс и Balb/C и CD-1 у мышей.

Поведенческие тесты используют при:

- исследовании физиологических аспектов адаптации к различным условиям среды (гиперкапния, гипоксия, низкие температуры, отсутствие гравитации и т.д.);

- моделировании разнообразных патологических процессов (в том числе, нейродегенеративных и наследственных);

- выяснении особенностей организма на различных этапах онтогенеза;

- изучении механизмов реализации высших психических функций;

- тестировании медицинского оборудования;

- изучении свойств лекарственных препаратов (как вновь синтезированных, так и синтезированных с целью расширения возможностей использования уже существующих).

Цель настоящего обзора – систематизация актуальной информации о современных методах поведенческого фенотипирования лабораторных животных и анализ стратегии выбора поведенческих тестов в зависимости от цели эксперимента.

Методы и организация исследования. Обзор научно-исследовательской литературы.

Результаты исследования и их обсуждение. *Общие требования к проведению поведенческих тестов.* При проведении любых экспериментов для оценки свойств и функций высшей нервной деятельности грызунов необходимо соблюдать ряд принципов. В первую очередь, они касаются этических правил. Руководящими этическими правилами при работе с лабораторными животными следует считать принципы 3R:

- планирование и реализация эксперимента таким образом, чтобы максимально уменьшить число используемых животных и по возможности заменить их иными моделями.

- совершенствование экспериментальных методик для снижения или исключения отрицательных воздействий на животное.

- если есть возможность получить аналогичные результаты альтернативными методами, то совсем исключить животных из эксперимента.

Важное значение имеют условия, в которых проводится эксперимент. Зона, в которой располагаются поведенческие установки, должна быть отделена непрозрачными перегородками от остального интерьера комнаты. При расчете размеров отделяемой зоны (или помещения) для тестирования следует исходить из диаметра

поведенческих установок, которые там будут находиться. Внутри зоны тестирования не должно находиться никаких предметов, кроме используемой в данном эксперименте поведенческой установки. Во время поведенческого эксперимента нельзя включать в помещении какие-либо электрические приборы и разговаривать. Кроме того, следует минимизировать звуки открывания и закрывания двери, через которую проносят животных для посадки в установку. Грызуны крайне чувствительны к малейшим изменениям освещенности внешней среды, различая, в основном, соотношение свет/тень. Желательно, чтобы в комнате не было окон. Если окна есть, их следует закрыть светонепроницаемыми шторами или жалюзи, в идеале – заглушить материалом под цвет стен. Если источники света крепятся к штативам, то их следует располагать таким образом, чтобы штативы (или иные вспомогательные конструкции) не попадали в поле зрения животных. Если требуется создать рассеянное бестеневое освещение, наилучший вариант – несколько мощных источников света, укрепленных на стенах и направленных в белый матовый потолок. Если потолок неоднороден по цвету, можно повесить большой светорассеивающий экран над ареной, а источники света расположить над ним. Обязательно необходимо использовать люксметр для контроля уровня освещенности.

Все исследования с применением поведенческих методик должны записываться на видео. В некоторых методиках видеосъемку необходимо осуществлять сверху, а в некоторых – сбоку от установки. В любом случае, штативы для позиционирования видеокамеры должны находиться вне поля зрения животных.

За час до проведения поведенческих тестов исключается пересадка животных по другим группам, кормление, введение лекарственных средств, если это не предполагает дизайн самого эксперимента. Животных следует поместить в слабо освещённое, тихое место. Перемещение из домашней клетки, перегруппировка, мечение животных осуществляется не менее чем за сутки до тестирования.

Формирование экспериментальных групп. Чаще всего распределение животных происходит путём использования простой рандомизации. Простая рандомизация – равновероятное распределение животных в группы, без учета их специфики. Наиболее распространённый случай применения простой рандомизации животных в исследованиях – это использование особей с искусственно сниженной вариабельностью, то есть генетических. Однако необходимо учитывать, что близость генотипов не всегда обеспечивает сходство поведения и эндофенотипов, поскольку, например, среди мышей наблюдается иерархия, что приводит к тому, что некоторые особи подвергаются ранговому стрессу.

Второй подход предполагает использование стратифицированной рандомизации. Стратифицированную рандомизацию применяют в первую очередь с целью избежать отрицательные последствия простой рандомизации. При стратифицированной рандомизации учитывается один (максимум – два) важных признака («страт»), которые способны существенно повлиять на результаты, а, значит, должны быть равномерно распределены между группами. В доклинических исследованиях для выделения наиболее важного признака проводят предварительное (входное) тестирование всех животных по признаку, который по ранее полученным или описанным в литературе данным может быть существенным для дальнейшего эксперимента. Наиболее часто в качестве основного признака выбирают уровень эмоционально-поведенческой реактивности, который определяет реакцию животного на новизну.

В некоторых экспериментах, особенно связанных с фармакологическими исследованиями для типирования животных и последующей рандомизации, рекомендуется использовать более стрессорную «нагрузку», чем в реальном эксперименте.

В некоторых случаях предварительное тестирование демонстрирует асимметричное или полимодальное распределение по значимому признаку в получившейся выборке. В этом случае для того, чтобы избежать ложных результатов и не исключать из эксперимента «крайние» типы выраженности признака, каждому животному следует присвоить свой условный «коэффициент» и провести стратифицированную рандомизацию, сформировав новые экспериментальные группы с одинаковым числом особей, имеющих равные коэффициенты. Иногда из животных, демонстрирующих «крайние» типы поведенческих паттернов, возможно формировать отдельные экспериментальные группы, что может дать дополнительную информацию для понимания не только индивидуальной чувствительности к потенциальному лекарственному средству или воздействующим факторам, но и его механизма действия. В некоторых случаях исследователи вообще не учитывают данные по «крайним» животным при статистической обработке полученных результатов.

В связи с тем, что качественные различия чаще всего связаны с серьезными различиями генотипов или эндофенотипов, при их обнаружении более информативным является формирование двух полноценных параллельных групп.

При проведении поведенческих исследований рекомендуется применять специальное предварительное тестирование животных (пре-тест). При этом пре-тест не должен быть более стрессогенным, чем сам тест в эксперименте. Часто в качестве пре-теста используют «открытое поле», «тёмно/светлую камеру», «тёмную камеру с отверстиями».

Выбор методов для изучения поведения грызунов. По данным ряда авторов [17], целостное поведение животных состоит из нескольких компонентов, которые представляют собой пересекающиеся множества.



Рис. Паттерны поведения (по А.В. Амикишиевой, 2009) [17]

Разделение поведения на компоненты сенсорного, моторного, социального, эмоционального и «интеллектуального» типа является весьма условным, но необходимым для дифференцировки их друг от друга, особенно в условиях эксперимента. Чаще всего в поведенческих исследованиях любого уровня изучают изолированно каждый компонент поведения или отдельно его функции.

С целью оценки сенсорных функций чаще всего изучается болевая чувствительность, что объясняется наличием большого количества методик и однозначностью реакций. Для исследования зрительной и слуховой функций обычно используются неповеденческие тесты. Оценка обонятельной чувствительности основана на обнюхивании и поиске приманки в домашней клетке и не требует специального оборудования.

Исследования эмоционального поведения и его нарушений занимают ведущую роль при изучении особенностей поведения грызунов и фокусируются на изучении феноменов различных типов депрессии, повышенной тревожности, маниакально-депрессивного психоза. В классической этологии под тревожностью понимается защитная ответная реакция организма на потенциальное присутствие угрозы (в отличие от страха, вызванного реальным угрожающим стимулом). Анатомо-физиологические основы тревожности и страха различаются. Страх представляет собой адаптивную реакцию организма на потенциально опасные факторы, в то время как повышенная тревожность вызывает реакцию дезадаптации.

Депрессия – это особое состояние психики, характеризующееся снижением когнитивных функций, понижением настроения, отсутствием стремления к получению удовольствия (ангедония). В эксперименте депрессивноподобное состояние часто моделируют у животных путём длительного стрессорного воздействия, а также введением некоторых лекарственных препаратов и методами современных генетических технологий.

При изучении памяти отдельное место занимают вопросы исследования особенностей пространственной памяти грызунов, т.к. она имеет параллели с декларативной памятью человека. Пространственная память связана с деятельностью гиппокампа и ассоциирована с таким нейрональным процессом, как долговременная потенциация. У грызунов деятельность гиппокампа изучают с применением различных лабиринтов.

Несмотря на многообразие методов изучения поведения животных, традиционными для биомедицинских исследований являются следующие:

1. Тест «Открытое поле» представляет собой специальную площадку, в условиях которой можно регистрировать разнообразные поведенческие компонентов, а именно двигательную активность грызунов (как вертикальную, так и горизонтальную), уровень тревожности животных, уровень ориентировочно-исследовательского поведения. Согласно приказу Минздрава России № 281 от 30.04.2013 г., данная методика входит в перечень установок для выполнения психофармакологических тестов [18].

2. Тест Порсолта или тест принудительного плавания является классическим тестом для оценки уровня депрессивного поведения грызунов [19].

3. Тест чёрно-белая камера предназначен для оценки тревожного поведения грызунов [20].

4. Водный тест Морриса – стандартная методика для изучения некоторых свойств памяти у мелких грызунов. Этот тест используется для изучения многих нейродегенеративных и генетических заболеваний, таких как аутизм и болезнь Альцгеймера, а также последствий различных мозговых травм [21].

5. Приподнятый крестообразный лабиринт предназначен для изучения поведения экспериментальных животных в условиях переменной стрессогенности и

позволяет осуществлять оценку уровня тревожности животных. Согласно приказу Минздрава России № 281 от 30.04.2013 г., данная методика входит в перечень установок для выполнения психофармакологических тестов [22].

6. Радиальный лабиринт применяют для изучения различных видов памяти, связанных с различными типами мотивации. Согласно приказу Минздрава России № 281 от 30.04.2013 г., данная методика входит в перечень установок для выполнения психофармакологических тестов [22].

7. Лабиринт Барнс – методика, направленная на исследование процессов памяти и обучения на основе способности к навигации в пространстве. С помощью данного теста можно также исследовать различные неврологические болезни, например, болезнь Альцгеймера. Согласно приказу Минздрава России № 281 от 30.04.2013 г., Лабиринт Барнс входит в перечень установок для выполнения психофармакологических тестов [22-23].

Для оценки социального поведения грызунов традиционно используют трёхкамерный социальный тест, с помощью которого можно выявить животных с дефицитом в коммуникации и социальной новизны. Установка используется также для изучения модели расстройств аутистического спектра, особенностей родительского поведения, коммуникабельности и социальной памяти. Часто в экспериментах применяют тест «перегородка», описывающий социальное или половое поведение.

Наименее распространёнными в экспериментальной практике являются тесты на оценку «суб-интеллектуального поведения». Их особенность заключается в том, что они не требуют большого числа проб, оценка их проводится по скорости решения задачи. Решение находится всегда или случайно, благодаря комбинации многих возможных вариантов или путём инсайта – внезапного «озарения». В качестве примера можно привести тест со шприцом, тест на высвобождение и тест на построение подставок [17, 24].

Заключение. В настоящее время вопросы, связанные с изучением регуляции поведения и когнитивных функций мозга в норме и при патологии, становятся всё более актуальными. Ни одна наука биологического и медицинского профиля не может обойтись без данных об основных принципах организации и механизмах регуляции и функционирования высшей нервной деятельности. Применение батареи поведенческих тестов необходимо при изучении механизмов протекания высших психических функций на различных этапах онтогенеза, проведении доклинических испытаний лекарственных средств, описания влияния на психические функции средовых факторов и действия биологически активных веществ различного класса. Для реализации поставленных целей в биомедицинских исследованиях необходимо выбирать адекватные методы и уметь грамотным образом интерпретировать полученные данные, принимая во внимание видовые особенности поведения грызунов и условия самого поведенческого тестирования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гайдай, Е. А. Генетическое разнообразие экспериментальных мышей и крыс: история возникновения, способы получения и контроля / Е. А. Гайдай, Д. С. Гайдай // Лабораторные животные для научных исследований. – 2019. – № 4. – С. 7-21.

2. How to study anxiety and depression in rodent models of chronic pain? / M. Kremer, L. Becker, M. Barrot, I. Yalcin // Eur J Neurosci. – 2021. – № 53(1). – pp. 236-270. DOI: 10.1111/ejn.14686.

3. Animal models of rheumatoid pain: Experimental systems and insights / B. Fischer, A. Adeyemo, M. O'Leary, A. Bottaro // Arthritis Research & Therapy. – 2017. – Vol. 19. – P. 146. DOI: doi.org/10.1186/s13075-017-1361-6.

4. Kumar, A. Neuropathic pain models caused by damage to central or peripheral nervous system / A. Kumar, H. Kaur, A. Singh // Pharmacological Reports. – 2018. – Vol. 70. – pp. 206-216. DOI: https://doi.org/10.1016/j.p-harep.2017.09.009.

5. Liu, M. G. Preclinical research on pain comorbidity with affective disorders and cognitive deficits: Challenges and perspectives / M. G. Liu, J. Chen // Prog Neurobiol. – 2014. – Vol. 116. – pp. 13-32. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2014.01.003.
6. Leite-Almeida, H. Animal Models for the Study of Comorbid Pain and Psychiatric Disorders / H. Leite-Almeida, F. Pinto-Ribeiro, A. Almeida // Mod Trends Pharmacopsychiatry. – 2015. – Vol. 30. – pp. 1-21. DOI: 10.1159/0-00435929/
7. Harro, J. Animal models of depression: pros and cons / J. Harro // Cell Tissue Res. – 2019. – № 377 (1). – pp. 5-20. DOI: 10.1007/s00441-018-2973-0.
8. Lezak, K. R. Behavioral methods to study anxiety in rodents / Lezak K.R., Missig G., W. A. Jr. Carlezon // Dialogues Clin Neurosci. – 2017. – Vol. 19(2). – pp. 181-191. DOI: 10.31887/DCNS.2017.19.2/wcarlezon.
9. Доклинические исследования нейротоксических свойств новых лекарственных препаратов in vivo / Н.В. Еремина, Л.Г. Колик, Р.У. Островская, А.Д. Дурнев // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2020. – № 3. – С. 164-176.
10. Overview on Emotional Behavioral Testing in Rodent Models of Pediatric Epilepsy / Medlej Y., Salah H., Wadi L. [et al] // Methods Mol Biol. – 2019. – Vol. 2011. – pp. 345-367. DOI: 10.1007/978-1-4939-9554-7_20.
11. The pilocarpine model of mesial temporal lobe epilepsy: Over one decade later, with more rodent species and new investigative approaches / Lévesque M., Biagini G., de Curtis M. [et al] // Neurosci Biobehav Rev. – 2021. – № 130. – pp. 274-291. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2021.08.020
12. Persistent behavior deficits, neuroinflammation, and oxidative stress in a rat model of acute organophosphate intoxication / Guignet M., Dhakal K., Flannery B. M. [et al] // Neurobiol Dis. – 2020. – № 133. – pp. 104-431. DOI: 10.1016/j.nbd.2019.03.019
13. Tchang, A. The influence of an experimental model of inflammation on rats cognitive functions and behavior / Tchang A., Belyakov V., Lemba Y. // German International Journal of Modern Science. – 2021. – № 21. – pp. 10-12.
14. Tchang A. M. Modulating the effect of melatonin on behavioral responsesof rats in an experimental model of inflammation / A. M. Tchang, Y. N. Lemba, V. I. Belyakov // Opera Medica et Physiologica. – 2022. – Vol. 9. – № 3. – pp. 105-112. DOI: 10.24412/2500-2295-2022-3-105-112.
15. Kosel, F. Behavioural and psychological symptoms of dementia in mouse models of Alzheimer's disease-related pathology / F. Kosel, J. M. S. Pelley, T. B. Franklin // Neurosci Biobehav Rev. – 2020. – № 112. – pp. 634-647. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2020.02.012
16. Anxiety and Alzheimer's disease: Behavioral analysis and neural basis in rodent models of Alzheimer's-related neuropathology / Pentkowski N. S., Rogge-Obando K. K., Donaldson T. N. [et al] // Neurosci Biobehav Rev. – 2021. – № 127. – pp. 647-658. DOI: 10.1016/j
17. Лабораторные крысы: содержание, разведение, кормление и биоэтические аспекты использования в экспериментах по физиологии поведения: учеб. пособие / В.И. Беляков, Е.М. Инюшкина, Д.С. Громова, А.Н. Инюшкин. Федеральное агентство по образованию. – Самара: Изд-во «Самарский университет», 2021. – 93 с.
18. Громова, Д. С. Влияние стресса раннего периода жизни на поведенческие реакции крыс в тесте "открытое поле" / Д. С. Громова, В. И. Беляков, С. И. Павленко // В книге: Естественнонаучные основы медико-биологических знаний. Материалы III Всероссийской конференции студентов и молодых ученых с международным участием. Редколлегия: Т. Г. Авачева [и др.]. Рязань, 2021. – С. 50-51.
19. Гарибова, Т. Л. Поведенческие экспериментальные модели депрессии / Т. Л. Гарибова, В. А. Крайнева, Т. А. Воронина // Фармакокинетика и Фармакодинамика. – 2017. – № 3. – С.14-19
20. Современные методы оценки уровня тревожности грызунов в поведенческих тестах, основанных на моделях без предварительного обусловливания / Каде А. Х., Кравченко С. В., Трофименко А. И. [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – № 6. – С. 171-176.
21. Факторный анализ поведенческих моделей у экспериментальных животных с различной стрессреактивностью / А. А. Пермяков, Л. С. Исакова, Л. Я. Мохова, А. М. Филимонов // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12. – С. 106-109
22. Ковалёв, Г. И. Сравнение поведения мышей в тестах открытого поля, закрытого и приподнятого крестообразного лабиринтов с помощью факторного анализа / Г. И. Ковалёв, Е. В. Васильева, Р. М. Салимов // Журнал высшей нервной деятельности. – 2019. – № 1. – С. 123-130.

23. Evaluation of the elevated plus-maze and open-field tests for the assessment of anxiety-related behaviour in inbred mice / Carola V., D'Olimpio F., Brunamonti E. [et al] // Behav Brain Res. – 2002. – Vol. 134 (1-2). – № 21. – pp. 49-57. DOI: 10.1016-/s0166-4328(01)00452-1.
24. Беляков, В. И. Поведенческие эффекты мелатонинсодержащего лекарственного средства Вальдоксан в условиях фармакологической модели депрессии / В. И. Беляков, Д. С. Громова, К. Н. Кучеренко // Современные вопросы биомедицины. – 2018. – Т. 2. – № 4(5). – С. 37-45

REFERENCES

1. Gajdaj E.A., Gajdaj D.S. Genetic variety of laboratory mice and rats: history of occurrence, methods of obtaining and control. *Laboratory Animals for Science*, 2019, no. 4, pp. 7-21. (in Russ.)
2. Kremer M., Becker L.J., Barrot M., Yalcin I. How to study anxiety and depression in rodent models of chronic pain? *Eur J Neurosci*, 2021, no. 53 (1), pp. 236-270. DOI: 10.1111/ejn.14686.
3. Fischer B.D., Adeyemo A., O'Leary M. E., Bottaro A. Animal models of rheumatoid pain: Experimental systems and insights. *Arthritis Research & Therapy*, 2017, vol. 19, pp. 146. doi.org/10.1186/-s13075-017-1361-6.
4. Kumar A., Kaur H., Singh A. Neuropathic pain models caused by damage to central or peripheral nervous system. *Pharmacological Reports*, 2018, vol. 70, pp. 206-216. DOI: https://doi.org/10.10-16/j.pharep.2017.09.009.
5. Liu M.G., Chen J. Preclinical research on pain comorbidity with affective disorders and cognitive deficits: Challenges and perspectives. *Prog Neurobiol*, 2014, vol. 116, pp. 13-32. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2014.01.003/.
6. Leite-Almeida H., Pinto-Ribeiro F., Almeida A. Animal Models for the Study of Comorbid Pain and Psychiatric Disorders. *Mod Trends Pharmacopsychiatry*, 2015, vol. 30, pp. 1-21. DOI: 10.1159/-000435929.
7. Harro J. Animal models of depression: pros and cons. *Cell Tissue Res*, 2019, no. 377 (1), pp. 5-20. DOI: 10.1007/s00441-018-2973-0.
8. Lezak K.R., Missig G., Carlezon W.A.Jr. Behavioral methods to study anxiety in rodents. *Dialogues Clin Neurosci*, 2017, vol. 19 (2), pp. 181-191. DOI: 10.31887/DCNS.2017.19.2/wcarlezon.
9. Eremina N.V., Kolik L.G., Ostrovskaya R.U., Durnev A.D. Preclinical in vivo Neurotoxicity Studies of Drug Candidates. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*, 2020, no. 3, pp. 164-176 (in Russ.)
10. Medlej Y., Salah H., Wadi L., Saad S., Asdikian R., Karnib N., Ghazal D., Bashir B., Allam J., Obeid M. Overview on Emotional Behavioral Testing in Rodent Models of Pediatric Epilepsy. *Methods Mol Biol*, 2019, vol. 2011, pp. 345-367. DOI: 10.1007/978-1-4939-9554-7_20.
11. Lévesque M., Biagini G., de Curtis M., Gnatkovsky V., Pitsch J., Wang S., Avoli M. The pilocarpine model of mesial temporal lobe epilepsy: Over one decade later, with more rodent species and new investigative approaches. *Neurosci Biobehav Rev*, 2021, no. 130, pp. 274-291. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2021.08.020.
12. Guignet M., Dhakal K., Flannery B.M., Hobson B.A., Zolkowska D., Dhir A., Bruun D.A., Li S., Wahab A., Harvey D.J., Silverman J.L., Rogawski M.A., Lein P.J. Persistent behavior deficits, neuroinflammation, and oxidative stress in a rat model of acute organophosphate intoxication. *Neurobiol Dis*, 2020, no. 133, pp. 104-431. DOI: 10.1016/j.nbd.2019.03.019.
13. Tchang A., Belyakov V., Lemba Y. The influence of an experimental model of inflammation on rats cognitive functions and behavior. *German International Journal of Modern Science*, 2021, no. 21, pp. 10-12.
14. Tchang A.M., Lemba Y.N., Belyakov V.I. Modulating the effect of melatonin on behavioral responses of rats in an experimental model of inflammation. *Opera Medica et Physiologica*, 2022, vol. 9, no. 3, pp. 105-112. DOI: 10.24412/2500-2295-2022-3-105-112.
15. Kosel F., Pelley J.M.S., Franklin T.B. Behavioural and psychological symptoms of dementia in mouse models of Alzheimer's disease-related pathology. *Neurosci Biobehav Rev*, 2020, no. 112, pp. 634-647. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2020.02.012
16. Pentkowski N.S., Rogge-Obando K.K., Donaldson T.N., Bouquin S.J., Clark B.J. Anxiety and Alzheimer's disease: Behavioral analysis and neural basis in rodent models of Alzheimer's-related neuropathology. *Neurosci Biobehav Rev*, 2021, no. 127, pp. 647-658. DOI: 10.1016/j
17. Belyakov V.I., Inyushkina E.M., Gromova D.S., Inyushkin A.N. Laboratory rats: maintenance, breeding, feeding and bioethical aspects for usage in experiments on the behavior physiology: a learning guide. Federal Agency for Education. Samara: Samara University Publishing House, 2021. 93 p. (in Russ.)
18. Gromova D.S., Belyakov V.I., Pavlenko S.I. Influence of early life stress of behavioral responses in rats in the open field test. From the collection: Natural science Foundations of Biomedical

Knowledge. Materials of the III All-Russian Conference of Students and Young Scientists with International Participation. Editorial Board: T.G. Avacheva [et al]. Ryazan, 2021. pp. 50-51. (in Russ.)
19. Garibova T.L., Kraineva V.A., Voronina T.A. Animal models of depression. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 2017, no. 3, pp. 14-19. (in Russ.)
20. Kade A.Kh., Kravchenko S.V., Trofimenko A.I., Polyakov P.P., Lipatova A.S., Ananyeva E.I., Chaplygina K.Yu., Uvarova E.A., Tereshchenko O.A. Modern methods of anxiety assessment of rodents by tests based on unconditional behavior models. *Kubanskij nauchnyj meditsinskij vestnik*, 2018, no. 6, pp. 171-176. (in Russ.)
21. Permyakov A.A., Isakova L.S., Mokhova L.Ya., Filimonov A.M. Behavioral model factor analysis in experimental animals with different stress reactivity. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*, 2019, no. 12, pp. 106-109. (in Russ.)
22. Kovalev G.I., Vasilyeva E.V., Salimov R.M. Comparison of mouse behavior in the open field, closed and elevated cross-maze tests by the use of factor analysis. *IP Pavlov Journal of Higher Nervous Activity*, 2019, no. 1, pp. 123-130. (in Russ.)
23. Carola V., D'Olimpio F., Brunamonti E., Mangia F., Renzi P. Evaluation of the elevated plus-maze and open-field tests for the assessment of anxiety-related behaviour in inbred mice. *Behav Brain Res*, 2002, vol. 134 (1-2), no. 21, pp. 49-57. DOI: 10.1016/s0166-4328(01)00452-1.
24. Belyakov V.I., Gromova D.S., Kucherenko K.N. behavioral effects of Valdoxan medicines with melatonin in the pharmacological model of depression. *Modern Issues of Biomedicine*, 2018, № 4, pp. 37-45. (in Russ.)

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:
Владимир Иванович Беляков – кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры физиологии с курсом безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; доцент кафедры физиологии человека и животных ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королёва», Самара, e-mail: vladbelakov@mail.ru.
Дарья Сергеевна Громова – старший преподаватель кафедры общей и молекулярной биологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, e-mail: d.s.gromova@samsmu.ru.
Нелли Рустамовна Попова – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории изотопных исследований Институт теоретической и экспериментальной биофизики Российской Академии Наук, Пущино, e-mail: nellipopovaran@gmail.com.
Юлия Валерьевна Мякишева – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой общей и молекулярной биологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, e-mail: yu.v.myakisheva@samsmu.ru.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Vladimir Ivanovich Belyakov – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Physiology with the Life Safety and Emergency Medicine Course, Samara State Medical University, Samara; Associate Professor of the Department of Human and Animal Physiology, Samara National Research University, Samara, e-mail: vladbelakov@mail.ru.
Daria Sergeevna Gromova – Senior Lecturer of the Department of General and Molecular Biology, Samara State Medical University, Samara, e-mail: d.s.gromova@samsmu.ru.
Nelli Rustamovna Popova – Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher of the Isotope Research Laboratory, Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of the Russian Academy of Sciences, Pushchino, e-mail: nellipopovaran@gmail.com.
Yulia Valer'evna Myakisheva – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of General and Molecular Biology, Samara State Medical University, Samara, e-mail: yu.v.myakish eva@samsmu.ru.

Для цитирования: Современные методы изучения поведения грызунов в модельных биомедицинских исследованиях (обзор проблемы) / В.И. Беляков, Д.С. Громова, Н.Р. Попова, Ю.В. Мякишева // Современные вопросы биомедицины. – 2022. – Т. 6. – № 4. DOI: 10.51871/2588-0500_2022_06_04_1

For citation: Belyakov V.I., Gromova D.S., Popova N.R., Myakisheva Yu.V. Modern methods for studying rodent behavior in model biomedical studies (problem review). *Modern Issues of Biomedicine*, 2022, vol. 6, no. 4. DOI: 10.51871/2588-0500_2022_06_04_1