



Обзор

© CC BY 4.0

УДК 159.944.4+612.4+599.32/.324+615.357
<https://doi.org/10.56871/RBR.2025.83.69.004>

Трансляционные модели на животных в исследовании регуляции стрессового ответа и сложных механизмов действия глюкокортикоидов

Сарнг Саналович Пюрвеев^{1,2}, Алеся Сергеевна Оськина¹, София Владимировна Уланова¹¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация² Институт экспериментальной медицины, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12, Российская Федерация

Для цитирования: Пюрвеев С.С., Оськина А.С., Уланова С.В. Трансляционные модели на животных в исследовании регуляции стрессового ответа и сложных механизмов действия глюкокортикоидов. *Российские биомедицинские исследования*. 2025;10(4):58–83. <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.83.69.004>.

Поступила: 29.08.2025

Одобрена: 20.10.2025

Принята к печати: 15.12.2025

**Автор
для корреспонденции:**Сарнг Саналович
Пюрвеев
E-mail:
dr.purveev@gmail.com

РЕЗЮМЕ. На основании анализа литературы в данном обзоре авторы систематизировали сведения о реакции организма на стресс, основных структурах, участвующих в этом процессе, их поэтапном формировании, развитии и взаимосвязях, обеспечивающих регуляцию ответа на стрессовое воздействие. Отдельно раскрыта роль применения трансляционных моделей животных в изучении развития гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, преимущества и возможные ограничения, которые необходимо учитывать при планировании исследования для выбора подходящей модели. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось — сложная нейроэндокринная система, участвующая в реализации ответа на воздействие стрессора посредством многоуровневых взаимодействий. Организму необходимо пройти через несколько критических периодов развития, чтобы обеспечить правильное функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и соответствующие поведенческие и физиологические реакции на стресс во взрослом возрасте. Активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси колеблется в течение суток, эти изменения обеспечиваются водителем циркадного ритма и супрахиазматическим ядром, регулирующим суточные ритмы выработки глюкокортикоидов. Гетеродимерные гены *CLOCK/BMAL1* в совокупности с другими транскрипционными факторами отвечают за циркадные колебания экспрессии генов под контролем системы биологических часов. Ультрадианное изменение секреции зависит от пульсирующего высвобождения кортикостерона и адренокортикотропного гормона в ответ на различное время действия стимула и сигналов обратной связи в пределах гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Глюкокортикоиды воздействуют на клетки посредством геномных и негеномных механизмов. Негеномный путь обеспечивается взаимодействием с ассоциированными с плазматической мембраной изоформами глюкокортикоидного и минералкортикоидного рецепторов. Наличие этих изоформ подтверждается в лимбической системе, гиппокампе, дендритных шипиках, пре- и постсинаптических мембранах. В качестве наиболее доступных и часто используемых моделей для изучения стрессового ответа подробно рассмотрены следующие модели: рыбы Данио-рерио, крысы и мыши. В данной статье впервые проведен сравнительный анализ рыб Данио-рерио, крыс и мышей с точки зрения трансляционной нейробиологии, рассмотрены аспекты формирования их гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (строение глюкокортикоидного рецептора, течение стресс-гипореактивного периода, особенности основной стрессовой сигнальной молекулы), доступность, специфичность и другие характеристики, которые необходимо учитывать при выборе экспериментальной модели.

Ключевые слова: гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось, трансляционные модели, Данио-рерио, норные грызуны, стресс, глюкокортикоиды

© Коллектив авторов, 2025

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.



Review

<https://doi.org/10.56871/RBR.2025.83.69.004>

Translational animal models in the study of stress response regulation and complex mechanisms of glucocorticoid action

Sarng S. Pyurveev^{1,2}, Alesia S. Oskina¹, Sofia V. Ulanova¹

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russian Federation

² Institute of Experimental Medicine, 12 Akademika Pavlova str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

For citation: Pyurveev S.S., Oskina A.S., Ulanova S.V. Translational animal models in the study of stress response regulation and complex mechanisms of glucocorticoid action. *Russian Biomedical Research*. 2025;10(4):58–83. <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.83.69.004>.

Received: 29.08.2025

Revised: 20.10.2025

Accepted: 15.12.2025

Corresponding author:

Sarng S. Pyurveev

E-mail:

dr.pyurveev@gmail.com

ABSTRACT. In the literature analysis, the authors systematized information about the stress response, the main structures involved in this process, their gradual formation, development, and interrelationships that regulate the response to stress. The authors disclosed the role of using translational animal models in studying the development of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the advantages and possible limitations that must be taken into account when planning a study to select a suitable model. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis is a complex neuroendocrine system involved in responding to a stressor through multilevel interactions. The body needs to go through several critical periods of development in order to ensure the proper functioning of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and appropriate behavioral and physiological responses to stress in adulthood. The activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis fluctuates throughout the day, these changes are ensured by the driver of the circadian rhythm and the suprachiasmatic nucleus, which regulate the circadian rhythms of glucocorticoids production. The heterodimeric *CLOCK/BMAL1* genes together with other transcription factors are responsible for circadian fluctuations in gene expression under the control of the biological clock system. The ultradian change in secretion depends on the pulsating release of corticosterone and adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in response to different duration of stimulus and feedback signals within the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Glucocorticoids affect cells through genomic and non-genomic mechanisms. The non-genomic pathway is provided by interaction with plasma membrane-associated isoforms of glucocorticoid and mineralcorticoid receptors. The presence of these isoforms is confirmed in the limbic system, hippocampus, dendritic spines, pre- and postsynaptic membranes. The following models are considered as the most accessible and frequently used models for studying the stress response: zebrafish, rats and mice. The key points of the evolutionary development of these species, the features of the glucocorticoid axis formation (the structure of the glucocorticoid receptor, the course of the stress-hyporeactive period, the features of the main stress signaling molecule), which must be taken into account when choosing a model, as well as the possible limitations of each model, are formulated.

Keywords: hypothalamic-pituitary-adrenal axis, translational models, zebrafish, burrowing rodents, stress, glucocorticoids

© 2025 by the authors

Funding. This study was not supported by any external sources of funding.



ВВЕДЕНИЕ

Реакция на стресс — это реакция организма на воздействия внутренних или внешних факторов. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая (ГГН) ось — сложная нейроэндокринная система путей прямых и обратных связей, функционирующая с целью поддержания гомеостаза. ГГН ось участвует в реализации ответа на воздействие стрессора посредством многоуровневых взаимодействий [1]. Аномальное развитие ГГН оси в долгосрочной перспективе может приводить к изменениям синтеза нейропептидов и нейротрансмиттеров в центральной нервной системе, а также синтеза глюкокортикоидных гормонов на периферии [2]. В совокупности это может приводить к нарушениям в работе нейроэндокринной, поведенческой, вегетативной и метаболической функций во взрослом возрасте [2, 3].

Организму необходимо пройти через несколько критических периодов развития, чтобы обеспечить правильное функционирование ГГН оси и соответствующие поведенческие и физиологические реакции на стресс во взрослом возрасте. ГГН ось начинает свое формирование уже в период внутриутробного развития и под влиянием гормонов в период полового созревания приобретает половой диморфизм [4, 5].

При стрессе в организме нейросекреторные нейроны паравентрикулярных ядер гипоталамуса выделяют кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ), который индуцирует секрецию адренокортикотропного гормона (АКТГ) из передней доли гипофиза в общую систему кровообращения [6].

В паравентрикулярном ядре гипоталамуса находятся три типа функциональных нейронов, которые выступают центральными регуляторами стресс-реакции: крупноклеточные, мелкоклеточные и длительно-проецирующие нейроны [7].

Мелкоклеточные нейроны способны регулировать секрецию рилизинг-гормонов в гипоталамо-гипофизарную сосудистую сеть, связываясь своими аксонами с зоной срединного возвышения и обеспечивая контроль секреции соответствующих гормонов передней доли гипофиза. Крупноклеточные нейроны проецируются в нейрогипофиз, где участвуют в регуляции выброса окситоцина и вазопрессина в общий кровоток. Длинно-проецирующие нейроны аксонами проецируются в область ствола головного и спинного мозга, где контролируют вегетативную и соматосенсорную функции [8, 9].

Гипофиз реагирует в основном в ответ на высвобождение рилизинг-факторов из гипоталамуса. Аденогипофиз составляет 80% гипофиза и содержит специализированные гормонпродуцирующие клетки, способные к синтезу и секреции: соматотропного,

тиреотропного, фолликулостимулирующего, лютеинизирующего, адренокортикотропного гормонов и пролактин [10, 11].

В надпочечниках выделяют корковое и мозговое вещество. Мозговое вещество составляют хромоафинные клетки, секретирующие адреналин и норадреналин. Под влиянием симпатической нервной системы клетки мозгового вещества очень быстро реагируют на стрессоры, высвобождая адреналин и норадреналин. В результате наблюдаются изменения частоты сердечных сокращений, артериального давления, обмена веществ [12]. Кора надпочечников гистологически состоит из трех зон. Наружная клубочковая зона вырабатывает альдостерон, который участвует в водном и минеральном балансе. Промежуточная пучковая зона — самая толстая область коры надпочечников, синтезирует глюкокортикоиды (ГК) (кортизол у человека, кортикостерон у большинства грызунов) и андрогены [13, 14]. Сетчатая зона также синтезирует андрогены надпочечников. Следует отметить, что дегидроэпандростерон (ДГЭА) является наиболее распространенным циркулирующим надпочечниковым андрогеном у взрослых людей, тогда как у взрослых крыс и мышей его уровень очень низок.

Данная работа направлена на изучение строения и процесса формирования ГГН оси, а также ее роли в регуляции ответа на стресс. Также представлены и проанализированы трансляционные модели животных, используемых для изучения развития ГГН оси и воздействия стресса на организм, их преимущества и недостатки, которые важно учитывать при планировании исследования.

ИЗМЕНЕНИЯ РИТМА АКТИВНОСТИ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ ОСИ

Уровень кортизола, основного глюкокортикоида у человека, и его предшественников изменяется предсказуемым образом, в зависимости от времени, циркадных и ультрадианных режимов секреции и выведения [15–17].

Суточный ритм активности ГГН оси определяется водителем циркадного (циркадианного) ритма, супрахиазматическим ядром, которое играет важную роль для паравентрикулярного ядра гипоталамуса, регулируя суточные ритмы выработки ГК [18, 19]. Ультрадианное изменение секреции ГК зависит от пульсирующего высвобождения кортикостерона и АКТГ, которое происходит в ответ на различное время действия стимула и сигналов обратной связи в пределах ГГН оси. В отличие от циркадного ритма ультрадианный ритм не находится под центральной регуляцией супрахиазматического ядра.

матического ядра, но, вероятно, генерируется путем прямой связи гипофиз–надпочечники при постоянном введении кортиколиберина [16, 20, 21]. Более того, было показано, что введение высоких уровней кортиколиберина ведет к нарушению ультрадианного паттерна, колебания уровня кортикостерона уменьшаются. Это еще раз указывает на дозозависимое влияние кортиколиберина на паттерны секреции ГК [17, 22, 23].

Ось ГГН системы состоит из стимулирующих сигналов и механизмов отрицательной обратной связи. Под воздействием стресса активируется ГГН ось. Выброс КРГ в гипоталамусе вызывает выброс АКТГ в гипофизе и, наконец, кортизола надпочечников. Кортизол, помимо опосредования последующих физиологических эффектов, также обеспечивает отрицательную обратную связь с ГГН осью, подавляя высвобождение кортиколиберина и АКТГ, а затем и свою собственную активность [24, 25]. Этот механизм отрицательной обратной связи важен для поддержания нормального физиологического уровня циркулирующего кортизола, позволяющего организму сохранять гомеостаз в ответ на стресс или заболевание.

ГЕНЫ, РЕГУЛИРУЮЩИЕ РАБОТУ ЦИРКАДНЫХ РИТМОВ (СИСТЕМА ГЕТЕРОДИМЕРОВ CLOCK/BMAL1)

Гетеродимеры CLOCK/BMAL1, наряду с набором других факторов транскрипции, отвечают за циркадные колебания экспрессии генов под контролем системы биологических часов [17, 26, 27].

Система биологических часов состоит из центральных часов и множества периферических. В то время как центральные часы расположены в супрахиазматических ядрах гипоталамуса, периферические часы повсеместно экспрессируются во всех тканях [16, 28]. Центральные часы получают сигналы света или темноты от глаз через ретиногипоталамический тракт и взаимодействуют с периферическими часами, синхронизируя свою активность. При этом центральные и периферические часы используют один и тот же набор факторов транскрипции, включая CLOCK и BMAL1, для генерации циркадного ритма экспрессии генов [29, 30].

Глюкокортикоиды, являясь соединением, проникающим через клеточную мембрану, влияют на клетки путем взаимодействия с двумя типами цитоплазматических

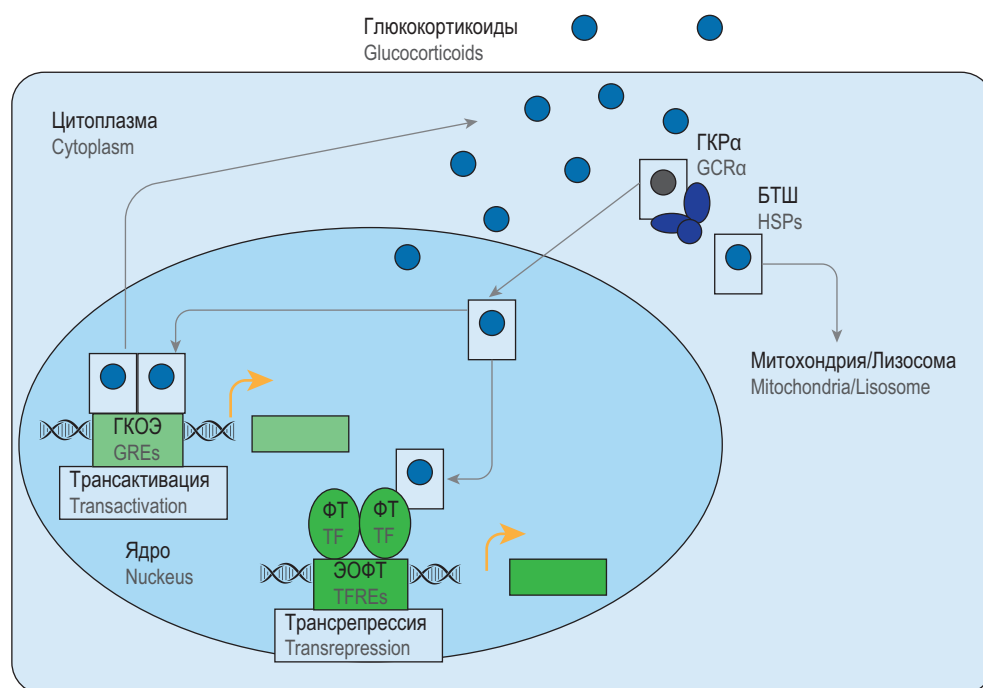


Рис. 1. Внутриклеточная циркуляция глюкокортикоидного рецептора. Циркуляция глюкокортикоидного рецептора между цитоплазмой и ядром и регуляция транскрипции генов, чувствительных к глюкокортикоидам. Глюкокортикоидный рецептор далее транслоцируется в митохондрии или лизосомы [36]. БТШ — белки теплового шока; ГКР α — глюкокортикоидный рецептор альфа; ГКОЭ — глюкокортикоид-отвечающие элементы; ФТ — фактор транскрипции; ЭОФТ/ФТОЭ — элементы ответа (отклика) факторов транскрипции / фактор транскрипции-отвечающие элементы (адаптировано из [162])

Fig. 1. Intracellular circulation of glucocorticoid receptors. The circulation of glucocorticoid receptors between the cytoplasm and the nucleus and the regulation of transcription of genes sensitive to glucocorticoids. Glucocorticoid receptors are further translocated into mitochondria or lysosomes [36]. HSPs — heat shock proteins; GCR α — glucocorticoid receptor α ; GREs — glucocorticoid response elements, TF — transcription factor, TFREs — transcription factor response elements (adapted from [162])



рецепторов: низкоаффинный глюкокортикоидный рецептор (ГР) NR3C1 и высокоаффинный рецептор минералкортикоидов (МКР) NR3C2 [30, 31]. МКР также способны связываться с другим лигандом, альдостероном. ГР и МКР существуют в цитоплазме клеток в виде белковых комплексов с дополнительными шаперонными белками. Высвобожденные комплексы транслоцируются в ядро клетки, где они подавляют или усиливают экспрессию генов посредством связывания с элементами отклика ГК в ДНК [24, 32, 33].

Элементы отклика — короткие последовательности ДНК в пределах промоторной области гена, способные связывать конкретные факторы транскрипции и регулирующие, таким образом, генную транскрипцию. В условиях стресса белок активатора транскрипции связывается с элементом отклика и стимулирует транскрипцию (рис. 1) [26, 34, 35].

ГЛЮКОКОРТИКОИД-ЗАВИСИМЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ НА УРОВНЕ ЭПИГЕНОМА

Глюкокортикоидные гормоны являются основными эффекторами в реакциях стресса, а aberrантная передача сигналов ГК связана с повышенным риском психических и аффективных расстройств, включая шизофрению, посттравматическое стрессовое расстройство и депрессию [1, 31, 37].

Новые данные свидетельствуют о том, что хронический стресс может модулировать эпигенетический «ландшафт» и влиять на функцию генов, участвующих в регуляции реакции на стресс. Эпигенетические изменения, вызванные стрессорами, сохраняются с течением времени, что приводит к повышенной восприимчивости к ряду расстройств, связанных с хроническим или сверхсильным стрессом [38, 39]. Взаимодействие ГК с их рецепторами также может оказывать эпигенетическое воздействие путем изменения состояния метилирования в определенных участках геномной ДНК. Этот способ действия ГК, по-видимому, лежит в основе длительных последствий стресса или способствует кумулятивному стрессу [11, 40].

Показано, что ГК могут формировать эпигеном с помощью четырех основных механизмов, в первую очередь включающих в себя передачу сигналов глюкокортикоидными рецепторами: ГК могут способствовать быстрому деметилированию цитозин-гуанидиндинуклеотидов в элементы ГК-ответа [9, 41, 42].

В исследовании Н. Thomassin и соавт. было выяснено, что ГК регулируют деметилирование ДНК посредством ключевого энхансера гена тирозинаминотрансферазы (*Tat*), специфичного для печени крысы [42]. Деметилирование происходит в течение 2–3 дней после быстрого (<1 ч) ремоделирования

хроматина и набора первого фактора транскрипции, HNF-3. Поскольку наблюдается более сильный последующий ответ ГК, деметилирование, по-видимому, обеспечивает память о первой стимуляции. Деметилирование происходит в пренатальном периоде, на стадии, когда ген *Tat* еще не может быть индуцирован, что позволяет подготовить энхансер для последующей стимуляции гипогликемией при рождении [42].

Механизм, лежащий в основе этого действия, связан с ГК-зависимой активацией транскрипции ферментов, которые катализируют активное деметилирование (например, ТЕТ-семейство 5-метилцитозиндиоксигеназ), а также снижение активности ДНК-метилтрансфераз (например, ДНК-метилтрансфераза 1, DNMT1) [9, 43, 44]. Хотя передача сигналов ГР во время стресса обычно ассоциируется с процессами деметилирования, действие ГР также связано с метилированием ряда генов, ГК способны индуцировать процесс модификации гистонов, например метилирование и ацетилирование гистоновых белков, посредством прямого связывания ГР или их взаимодействия с другими факторами транскрипции, рекрутирующими гистонацетилтрансферазы [1, 45, 46]. ГК могут регулировать паттерны экспрессии нескольких микроРНК, таких как miR-218, miR-124, miR-29a, возможно, через взаимодействие с ГР, учитывая, что гены, кодирующие измененные микроРНК, обогащены сайтами, определяемыми предположительно как сайты элементов ГК-ответа [38, 47].

ГК также могут приводить к ремоделированию хроматина посредством активации ГР, изменяя доступность областей генома для трансфераз. Эпигенетические изменения, вызванные ГК, могут проявляться как в определенных локусах, так и на уровне всего генома. Например, пренатальное воздействие материнской депрессии было связано с более низким уровнем деметилирования ДНК всего генома [1, 48].

В контексте стрессовых реакций или расстройств, связанных со стрессом, наиболее широко изучены эпигенетические изменения для генов *FKBP5* (506-связывающий протеин 5), *NR3C1* (ген глюкокортикоидного рецептора, nuclear receptor subfamily 3 group C member 1), *BDNF* (нейротрофический фактор мозга, Brain-derived neurotrophic factor), *SLC6A4* (также известный как *SERT*; *5-HTT*; *5-HTTLPR*, кодирует натрийзависимый трансмембранный транспортер, белок обратного захвата нейротрансмиттера серотонина) и *OXTR* (Oxytocin receptor, ген, кодирующий рецептор окситоцина) [49].

МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ НА УРОВНЕ ГЕНОМА

Фаза 1 — базальная: вне стрессового периода внутриклеточные МКР содержат низкие, «нестрессо-



вые» концентрации ГК из-за их высокой аффинности к связыванию. В период стрессового воздействия секреция ГК способствует увеличению связей ГК с их рецепторами, имеющими более низкое сродство. Таким образом, рост концентрации ГК ведет к стремительному росту числа активных рецепторов. В результате порог запуска реакции на стресс регулируется связью ГК с МКР, а кратковременная активация ГР обеспечивает быструю адаптируемость для реагирования на резкие изменения уровня ГК [50].

Фаза 2 — начальная: при запуске стрессовой реакции, угрожающей гомеостазу, кортиколиберин, выделяемый гипоталамусом, активирует секрецию ГК из коры надпочечников. Для быстрого повышения уровня внимания и распознавания угрозы мембраносвязанные минералокортикоидные рецепторы (мМКР) проходят через ряд негеномных изменений.

мМКР-индуцированная возбудимость нейронов обеспечивает восстановление памяти о предыдущих стратегиях преодоления стресса, в то время как в области миндалины активируется реакция «борьбы и бегства».

Выбор стратегии для борьбы со стрессом определяет именно лимбическая МКР-активация: незначительные стрессовые воздействия запускают стратегию «мышления» вместо стратегии «действия», которая усиливает активность миндалевидного тела [38, 51].

Фаза 3 — терминация: с последующим ростом концентрации ГК рецепторы с низкой чувствительностью к ГК в результате активации ведут к торможению реакции на стресс за счет механизма отрицательной обратной связи.

Транскрипционно-независимые и транскрипционно-зависимые механизмы ГР последовательно опосредуют отрицательную обратную связь:

- 1) быструю, на уровне гипоталамуса через ингибирование хризина (Chrysin, CHR) и гипофиза через ингибирование АКТГ (<10 мин);
- 2) промежуточную, благодаря воздействию на паравентрикулярное ядро (30 мин — 2 ч);
- 3) медленную и длительную, которая осуществляется через подавление экспрессии проопиомеланокортина (>3 ч).

Одновременно с этим ГР, благодаря механизмам регуляции транскрипции, способствуют мобилизации энергетических ресурсов организма для возвращения к базальному состоянию.

Фаза 4 — прайминг: ГР опосредуют сохранение памяти в гиппокампе об опыте полученного стресса и стратегии его преодоления, а в случае возникновения повторных стрессовых воздействий благодаря МКР полученный опыт прочно закреплен в памяти [52].

На стадии прайминга ГР индуцируют активацию пути инфламмосомы NF-κB NLRP3, который может

потенцировать нейровоспалительный ответ на следующий провоспалительный стимул. Этот механизм был предложен для объяснения парадоксального провоспалительного действия ГК, традиционно рассматриваемых как противовоспалительные агенты [38].

Было показано, что подъем концентрации ГК в сыворотке крови, индуцированный иммобилизационным стрессом, не меняет плотность рецепторов IL-1 в гиппокампе мыши в покое или после периферической инъекции липополисахаридов [34, 53]. Важно, что IL-1 и IL-6 также не влияли на экспрессию глюкокортикоидных и минералокортикоидных рецепторов. В то же время экспрессия гиппокампальных ГР была значительно снижена после инъекции TNFα. То есть уровни рецептора IL-1 в гиппокампе относительно резистентны к модулированию циркулирующими ГК, в то время как TNFα значительно влияет на активность ГН оси в ходе иммунных или воспалительных процессов [30, 54, 55].

Кроме того, ГК проявляют негеномное действие на клеточные функции, не зависящее от транскрипции генов и синтеза белков посредством взаимодействия с ассоциированными с плазматической мембраной изоформами ГР и МКР. Наличие этих изоформ ГР и МКР было подтверждено в лимбической системе, в особенности в гиппокампе, дендритных шипиках, пре- и постсинаптических мембранах. Такая локализация изоформ ГР и МКР позволяет предположить, что существует прямое воздействие ГК на синаптическую передачу и формирование дендритных шипиков [50, 56, 57].

Таким образом, в физиологических условиях ГК служит главным регулятором стрессовых реакций, способствуя адаптации организма. Однако повторяющиеся или сильные стрессы могут нарушать механизм ответной реакции, регулируемой глюкокортикоидами, приводя к потере организмом способности противостоять внутренним и внешним стрессорам, тем самым повышая уязвимость к заболеваниям иотягощая существующие патологии.

ФИЗИОЛОГИЯ И ЭМБРИОНАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ ОСИ У РАЗНЫХ ОРГАНИЗМОВ

Особенности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси у Данио-рерио

Считается, что на эволюцию позвоночных большое влияние оказали дупликации всего генома, причем первые две из них произошли за период эволюции позвоночных — 530 и 560 миллионов лет



назад, а третья произошла конкретно у древних рыб 320–350 миллионов лет назад [58]. Третья дупликация всего генома привела к появлению ряда дублирующих генов, которые сегодня существуют исключительно у костистых особей — это значит, что геном данных рыб содержит два гена, кодирующих ГР [59]. Полученные изоформы называются ГР1 и ГР2. Оба ГР являются функциональными рецепторами, тем не менее предполагается, что они активны при разных концентрациях кортизола *in vivo* [58, 60].

После полной дупликации генома большинство дублирующих генов возвращаются в отдельные генные системы в результате нефункциональных мутаций, приводящих к образованию псевдогенов. Однако в некоторых случаях дублирующие гены сохраняются и подвергаются субфункционализации, когда оба гена берут на себя функции исходного гена, или неофункционализации, то есть берут на себя новую функцию [61]. Дублирующие гены также могут быть сохранены для обеспечения генетической устойчивости [62].

Однако рыбы Данио-рерио в отличие от большинства костных рыб обладают лишь одной копией гена ГР, у этого вида были обнаружены два варианта сплайсинга гена, ГР α и ГР β [61]. ГР α связывает кортизол с высокой аффинностью и является транскрипционно активным, в то время как ГР β не связывает кортизол и не обладает теми же трансактивационными свойствами. Было также показано, что ГР β ингибирует активность ГР α рыбок Данио, отличающий их от других костистых рыб, что делает этот вид отличной моделью для исследования ГК в исследовании регуляции стрессового ответа [63].

Рыбки Данио-рерио являются единственными известными костистыми рыбами, обладающими одним геном ГР. На основании этого можно предположить, что передача сигналов ГР имеет решающее значение для активации ГГН оси после вылупления. Геномная передача сигналов кортизола может играть также ключевую роль в организации обмена веществ и перераспределении энергии на критическом этапе первого кормления и роста рыбок Данио-рерио, а также в преодолении стресса. Это предположение подтверждается более высокой способностью тканей к метаболизму и метаболизму глюкозы в ответ на геномную передачу сигналов кортизола у костистых, а также отсутствием реакции на кортизоловый стресс до вылупления [64].

У рыб секреция кортизола регулируется осью стресса, аналогичной таковой у млекопитающих (рис. 2). Однако существуют анатомические различия между рыбами и млекопитающими. Надпочечник у млекопитающих гомологичен интерренальной железе у рыб — структуре, встроенной в переднюю часть

почки. Гипоталамус и гипофиз на личиночных стадиях сформированы вдоль передней/задней оси в отличие от аналогичных структур у млекопитающих, которые сформированы вдоль дорсальной/вентральной оси.

Более того, гипофиз Данио-рерио расположен ближе к гипоталамусу по сравнению с гипофизом млекопитающих.

При возникновении стрессового воздействия гипоталамус инициирует реакцию на стресс, секретируя КРГ. У эмбрионов Данио-рерио при использовании тотальной гибридизации *in situ* КРГ-положительные клетки впервые были обнаружены через 24 часа после оплодотворения в преоптической области (Данио-рерио вылупляются примерно через 48 часов после оплодотворения). Существуют ограниченные доказательства касательно увеличения содержания мРНК КРГ между 1-м и 5-м днями после оплодотворения с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией, что предполагает развитие механизмов восприятия стресса, приводящих к активации ГГН оси в этот период у Данио-рерио [65].

Однако еще предстоит определить, отражает ли эта возможная регуляция транскриптов КРГ повышенную чувствительность к воздействию стрессора в этот период развития.

У рыб нейроны гипоталамуса, секретирующие КРГ, заканчиваются в передней доле гипофиза, в частности в областях кортикотропных и меланотропных клеток. В ответ на стимуляцию КРГ кортикотрофы выделяют АКТГ в кровоток (рис. 2).

АКТГ образуется путем посттрансляционного расщепления белка, кодируемого геном проопиомеланокортина (ПОМК) [66]. ПОМК впервые обнаруживается в зачатке гипофиза на 24-м часу после оплодотворения и достигает пика своей концентрации между передним и задним доменами между 48-м и 64-м часами после оплодотворения [63, 67]. В настоящее время неизвестно, зависит ли развитие кортикотропных клеток от сигнализации гипоталамуса и КРГ. Поскольку транскрипты КРГ, ПОМК и АКТГ присутствуют на 48-м часу после оплодотворения, гипоталамус и гипофиз, по-видимому, готовы контролировать интерренальную продукцию кортизола сразу после вылупления и даже инициировать реакцию на стресс, если это необходимо [68].

Одним из самых ранних маркеров развития интерренальной ткани у эмбрионов зебровых рыб является экспрессия *ff1b* на 22-м часу после оплодотворения. Этот ген является ядерным фактором транскрипции и гомологом стероидогенного фактора млекопитающих 1 (*SF1*), лиганды которого включают сфинголипиды и фосфолипиды. Для интерренальной дифференциации требуется *ff1b*, и этот фактор транскрипции напрямую стимулирует экспрессию расщепления

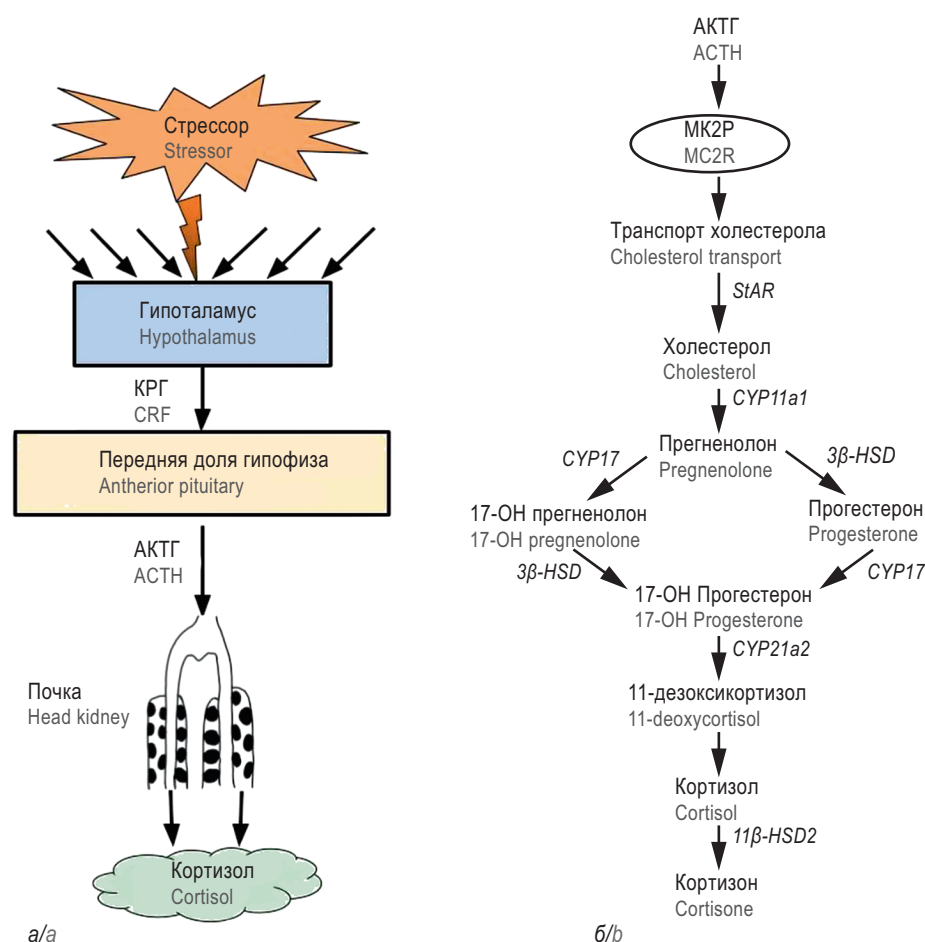


Рис. 2. Схема строения ГГН-оси и синтеза кортизола: а — схематичное строение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и сигнального каскада; б — синтез кортизола в интерренальных клетках стимулируется связыванием АКТГ с MC2R. MC2R — рецепторы меланокортина-2; StAR — стероидогенный острый регуляторный белок (StAR) (адаптировано из [64])

Fig. 2. Scheme of the HPA axis and cortisol synthesis: a — schematic representation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and signaling cascade; b — cortisol synthesis in the interrenal cells is stimulated by the binding of ACTH to MC2R. MC2R — melanocortin-2 receptors; StAR — steroidogenic acute regulatory protein (adapted from [64])

боковой цепи цитохрома P450 (P450_{sc}), что является ограничивающим фактором скорости этапов в стероидогенезе [65, 69].

Яйцеклетки рыбок Данио-рерио содержат кортизол материнского происхождения. Такой же вид кортизола был обнаружен у нескольких других видов костистых рыб. Считается, что определенный уровень кортизола необходим для развития эмбриона, поскольку его синтез *de novo* начинается примерно в период вылупления [70]. Однако точные функции кортизола в эмбриональном и раннем развитии ни у одного позвоночного до конца не изучены. Несмотря на то что личинки способны синтезировать кортизол сразу после вылупления, острое воздействие стресса не вызовет повышения уровня кортизола в этот период [64, 69, 71]. Поскольку КРГ экспрессируется в преоптической области уже через 24 часа после рож-

дения, гипоталамус способен реагировать на стрессовые сигналы на ранних стадиях развития [70, 71].

До конца не изучено, является ли период гипореактивности к стрессу во время эмбриогенеза и после вылупления критическим для развития, особенно с учетом того, что было показано, что кортизол влияет на развитие черепа и сомитогенез у рыбок Данио-рерио [70, 72].

Процесс биосинтеза глюкокортикоидов у рыбок Данио-рерио полностью функционирует во время вылупления [73]. Более конкретно: уровень кортизола не увеличивается после воздействия стрессора на 25, 49 или 73 часа после оплодотворения. Реакция кортизола на стресс была впервые обнаружена на 97-м часу после оплодотворения, через 2 дня после вылупления. Отсутствие реакции, опосредованной стрессором, может быть связано не с отсутствием



MC2R, поскольку транскрипты этого рецептора были повышены между 25-м и 49-м часами после оплодотворения [65, 69, 74]. Из этого можно заключить, что отсутствие сигнала от высших центров (гипофиз/гипоталамус) может быть ограничивающим фактором, ведущим к отсроченной активации кортизоловой стрессовой оси во время развития у костистых рыб. Присутствие АКТГ в гипофизе сразу после вылупления предполагает, что ограничивающие факторы могут находиться на уровне гипоталамуса.

Поскольку КРГ также экспрессируется в преоптической области уже на 24-м часу после оплодотворения, то гипоталамус может иметь способность реагировать на стрессовые сигналы на ранних стадиях развития. Это приводит нас к предположению, что развитие сенсорных ворот для гипоталамуса, критических для восприятия стресса и выделения КРГ, также является временно ограничивающим этапом для отсроченной активации стрессовой реакции кортизола во время развития у Данио-рерио. Однако еще предстоит выяснить, является ли этот период гипочувствительным к стрессу во время эмбриогенеза и критическим для дальнейшего развития после вылупления [64, 74].

Подводя итоги, путь биосинтеза кортикостероидов начинает полноценно функционировать примерно с момента вылупления у Данио-рерио. Кроме того, передающие информацию о стрессовом воздействии сигналы гипоталамуса и гипофиза (КРГ и АКТГ) обнаруживаются на 48-м часу после оплодотворения [75, 76].

Нельзя заключить, что ГГН ось является функционально зрелой к моменту вылупления, так как стрессовая ось кортизола, опосредованная стрессовым воздействием, не активируется *in vivo* в течение еще двух дней (в течение 97 часов после оплодотворения) [70, 77].

В течение периода эмбрионального развития транскрипты ГР снижались (с 1,5 до 25 часов после оплодотворения), что позволяет предположить, что сигнализация ГР не имеет решающего значения в этот период [72, 78]. Однако с 49-го часа после оплодотворения и далее количество транскриптов ГР восстановилось и стабилизировалось. Рост ГР коррелирует с более высокой способностью синтеза кортизола в этот период, что привело к предположению о том, что сигнализация ГР имеет решающее значение для активации ГГН оси после вылупления [72, 73, 79].

Итак, геномная сигнализация кортизола играет ключевую роль в метаболической организации и перераспределении энергии в течение критического периода первого кормления и роста во время развития Данио-рерио, а также в преодолении стресса [74, 80]. Это представление подтверждается более высокой

метаболической емкостью тканей и метаболизмом глюкозы в ответ на геномную сигнализацию кортизола у костистых рыб и отсутствием реакции на стресс кортизола до вылупления [76, 77, 81].

В отличие от ГР, транскрипты МКР быстро увеличивались с 1,5 до 25 часов после оплодотворения и продолжали увеличиваться до 97 часов после оплодотворения, что позволяет предположить, что сигнализация МКР важна для эмбриогенеза [78, 82]. Кортизол является лигандом с высоким сродством к МКР, и для того чтобы МКР мог связываться с другими лигандами, он ко-экспрессируется с 11β -HSD2, который метаболизирует кортизол в кортизон. Однако в период с 1,5 по 25-й час после оплодотворения в эмбрионе присутствует очень мало транскриптов 11β HSD2, что указывает на отсутствие способности эмбрионов инактивировать кортизол. Итак, связывание материнского кортизола с МКР может обеспечить ключевую сигнализацию для развития Данио-рерио, включая регуляцию ГР после вылупления [64, 74, 80, 83].

Особенности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси у норных грызунов

У людей основным ГК является кортизол, а у норных грызунов, таких как крысы и мыши, — кортикостерон, при этом в организме человека кортикостерон вырабатывается минорно, и человеческие рецепторы ГК имеют низкую аффинность к нему (рис. 3). Аналогичная ситуация для кортизола наблюдается у мелких млекопитающих, у которых основным глюкокортикоидом является кортикостерон, а кортизол минорен [89, 90].

В соответствии с циркадными ритмами повышение ГК происходит перед началом активного периода у млекопитающих. Для человека подъем ГК характерен утром, до пробуждения, в отличие от них у ночных животных подъем уровня ГК происходит вечером, непосредственно перед началом их периода ночной активности. Такой подъем ГК способствует мобилизации энергетических ресурсов организма, важных для поддержания активности [91, 92].

В организме ГК секретируются отдельными пиками, формируя ультрадианный ритм. Активация и ингибирование ГГН оси у крыс регулирует приблизительно часовой цикл выброса кортикостерона. Сигнальная трансдукция в ответ на пики выброса кортикостерона зависит от динамического взаимодействия с ГР и МКР. Принято считать, что эффекты низких базальных концентраций эндогенных ГК опосредованы МКР из-за их более высокой аффинности. Низкоаффинные глюкокортикоидные рецепторы играют ключевую роль при высоких концентрациях

эндогенных ГКС (при стрессе или дневных пиках выброса) [28, 91]. Вероятно, оптимальная функция ГК реализуется при их средних концентрациях, в то время как гипер- и гипосекреция приводит к негативным последствиям [30, 92, 93].

ГГН ось у крыс осуществляется посредством регуляторных взаимодействий с обратной связью между гипоталамусом, гипофизом и надпочечниками (рис. 4). Благодаря взаимодействию КРГ и аргинин-вазопрессина (АВП) гипоталамуса, действию КРГ на рецептор КРГ (РКРГ1), происходит стимуляция выработки АКТГ гипофиза. АКТГ, в свою очередь, расщепляется из проопиомеланокортина (ПОМК) и стимулирует надпочечники к продукции кортикостерона. Кортикостерон связывается с глюкокортикоидным рецептором (NR3C1) в головном мозге и подавляет

высвобождение КРГ благодаря механизму отрицательной обратной связи.

FK506-связывающий белок 5 (FKBP5), изменяя конформацию рецептора, способен снижать чувствительность NR3C1 к кортикостерону и к отрицательной обратной связи по ГГН оси. Окситоцин (ОТЦ) замедляет высвобождение АКТГ и кортикостерона [94, 95].

Стресс-гипореактивный период (СГП) является отличительной чертой онтогенеза стрессовой реакции у крыс и мышей. Он характеризуется нечувствительностью надпочечников к своему трофическому гормону, АКТГ и более низкой реакцией на стрессовые раздражители, что приводит к низкому и стабильному уровню кортикостерона. У мышей этот период охватывает от 1 до 12 дней, а у крыс — от 4 до 14 дней [96, 97].

Эту относительную бездеятельность адренокортикальной оси можно рассматривать как адаптивную, поскольку эта особенность нейрогенеза ограничивает катаболические процессы, инициируемые циркулирующими глюкокортикоидами, и способствует преобладанию анаболических. Мать начинает отлучать своих крысят от груди примерно в 3 недели, когда детеныш полностью вышел из СГП. В это время он демонстрирует новую уникальную реакцию на стресс: его организм не способен быстро прекратить секрецию глюкокортикоидов, демонстрируя высокие и устойчивые уровни циркулирующих ГК и АКТГ [40, 91, 98].

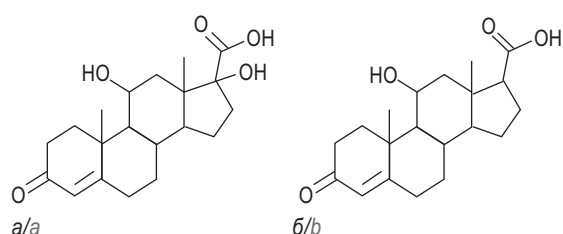


Рис. 3. Биохимическая схема кортизола (а) и кортикостерона (б) (рисунок авторов)

Fig. 3. Biochemical structure of cortisol (a) and corticosterone (b) (drawing by the authors)

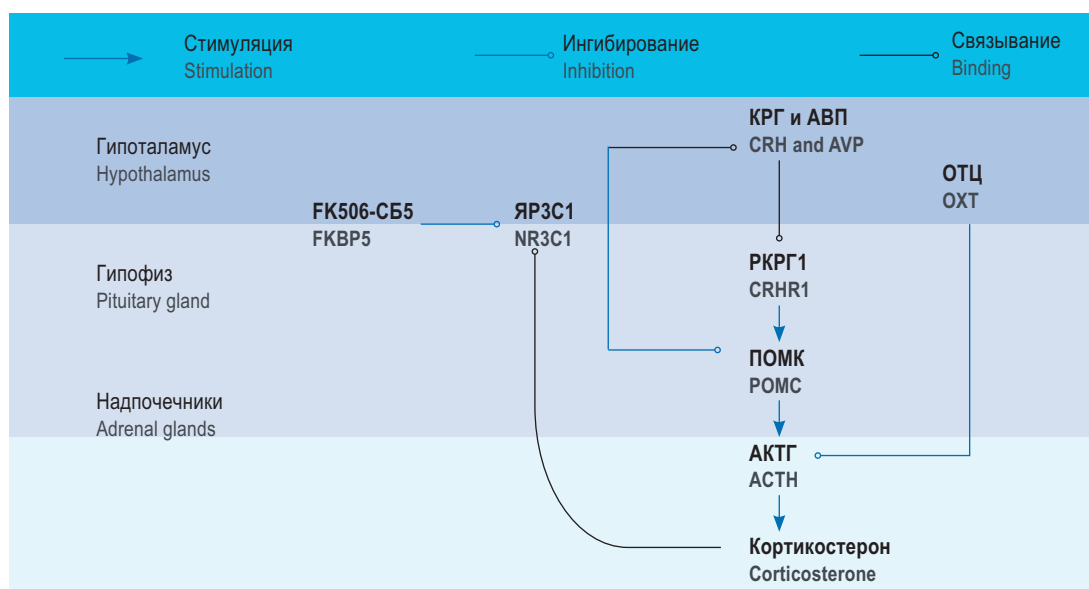


Рис. 4. Схема регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси у крыс. АВП — аргинин-вазопрессин; АКТГ — адренокортикотропный гормон; КРГ — кортикотропин-рилизинг гормон; ОТЦ — окситоцин; ПОМК — проопиомеланокортин; РКРГ1 — рецептор к кортикотропин-рилизинг гормону 1; ЯР3С1 — ядерный рецептор 3 группы C1; FK506-СБ5 — FK506-связывающий белок 5 (адаптировано из [96])

Fig. 4. Scheme of hypothalamic-pituitary-adrenal axis regulation in rats. AVP — corticotropin releasing hormone and arginine vasopressin; ACTH — adrenocorticotropin hormone; CRH — corticotropin releasing hormone; OXT — oxytocin; POMC — proopiomelanocortin; CRHR1 — CRH receptor; NR3C1 — nuclear glucocorticoid receptor; FKBP5-FK506 Binding Protein 5 (adapted from [96])



События, происходящие в период СГП, могут быть либо адаптивными, приводящими к быстрой реакции и торможению системы, или дезадаптивными, то есть приводящими к физическим последствиям или долгосрочным изменениям, повышающим чувствительность организма к стрессу и препятствующим его эффективному и быстрому прекращению стрессовой реакции в организме [96, 99].

Специфическое материнское поведение регулирует реакцию на стресс, например, кормление грудью подавляет уровень кортикостерона, а аногенитальное лизание подавляет стрессовую реакцию АКТГ. Следовательно, как у крыс, так и у мышей материнская депривация в СГП усиливает реакцию на стресс [44, 100, 101]. Повышение базального и стресс-индуцированного уровней кортикостерона наблюдается начиная с 8 часов разлуки, достигая самых высоких уровней к 24 часам и у крыс, и у мышей [102]. Так, например, три 8-часовых разлуки не оказывают аккумулятивного эффекта на уровень кортикостерона, поскольку воссоединение с матерью обнуляет полученный эффект до контрольного уровня. После материнской депривации уровни кортикостерона и адренкортикотропина на инъекцию физиологического раствора остаются повышенными в течение как минимум 2 часов [8, 102, 103].

Важно понимать, что у крыс и мышей необходимость материнского присутствия выходит за рамки питания и терморегуляции, поскольку определенное поведение может стимулировать у крысят такие физиологические процессы, как частота сердечных сокращений, двигательная активность, цикл сна-бодрствования и высвобождение гормона роста, или ингибировать другие, например реакцию адренкортикального стресса [102, 104].

Понимание механизмов, лежащих в основе формирования нормальной постнатальной (лимбико-) гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, является ключевым для дальнейшего изучения процессов, связанных со стрессом, наблюдаемых в периоде раннего детства, например таких состояний, как отсутствие прибавки в весе, потеря массы тела или депрессия [31, 105, 106].

При выборе трансляционной модели следует также учитывать пол крыс или мышей. Различия в действии ГК в зависимости от пола исследовались при оценке влияния ГК на гены, экспрессируемые в печени крыс [107]. В результате обнаруживались уникальные наборы генов, регулируемых ГК, при этом отмечалась специфичность для самок и самцов — одни гены были в большей степени индуцированы у самцов, чем у самок, и наоборот. После того, как были проанализированы пути, регулирующие экспрессию данных генов, выяснилось, что противовоспалитель-

ное действие, опосредованное ГК, было более эффективным у самцов, что связывали с подавлением гормонами яичников противовоспалительной фракции, опосредованной ГК. Хотя эти данные касались различий в регуляции генов печени, опосредованных ГК, вполне возможно, что лежащая в их основе концепция может быть выявлена и для других тканей и органов [108, 109].

ТРАНСЛЯЦИОННЫЕ МОДЕЛИ НА ЖИВОТНЫХ В ИССЛЕДОВАНИИ РЕГУЛЯЦИИ СТРЕССОВОГО ОТВЕТА

Данио-рерио как трансляционная модель для исследования воздействия стресса

Рыбка Данио-рерио стала широко популярным видом в исследовательских лабораториях по ряду причин. Эти рыбы являются асинхронными нерестниками, поэтому данный вид рыбы можно разводить в течение всего года, чтобы обеспечить постоянный запас оплодотворенных яиц. Геном рыбы Данио-рерио секвенирован и легкодоступен, кроме того, ряд прямых и обратных генетических методологий хорошо зарекомендовали себя в отношении рыбы Данио-рерио, включая трансгенез, подавление генов и химически индуцированный мутагенез.

Для изучения глюкокортикоидной оси стресса рыба Данио-рерио также обладает рядом преимуществ. В результате одного масштабного исследования описаны мутанты Данио-рерио, у которых отсутствуют гипофизарные кортикотропные клетки и, следовательно, они не способны синтезировать АКТГ [73, 77, 83, 84]. Эти мутанты предоставляют прекрасную возможность для изучения роли АКТГ в реакции на стресс и в способности рыб справляться со стрессором.

Хотя специфичная для костистых рыб дупликация генома позволяет изучать эволюцию рыб и сравнивать разные виды, дублированные гены создают трудности для других направлений исследования. Например, при проведении исследований на подавление генов при помощи инъекций морфолиновых олигонуклеотидов важно учитывать, что необходимо отключить функцию сразу двух копий гена, а значит, важно помнить и о функциях, за которые будут отвечать обе копии гена [79, 85].

Использование Данио-рерио для изучения влияния кортикоидов обходит эту проблему; Данио-рерио — единственная в настоящее время известная рыба, обладающая одним геном для всех трех компонентов ГГН оси — КРГ, АКТГ, ГР [64, 78, 84, 86].

Эволюция дублирующих компонентов ГГН оси у Данио-рерио (возврат к одногенным системам) на-



деляет Данио-рерио аналогичным каскадом стресс-сигнализации, как и у других позвоночных, включая людей [74]. Данио-рерио используются в качестве модели для многочисленных человеческих заболеваний и для исследований лекарственных средств [75, 87]. Например, в исследовании R. Barrett и соавт. (2006) использовали Данио-рерио в качестве модели, исследуя остеопороз, вызванный глюкокортикоидами [76, 84].

Кроме того, M.J. Schaaf и соавт. (2008) описывают еще одно поразительное сходство между кортикоидными системами людей и Данио-рерио; у людей есть два варианта сплайсинга, ГР α и ГР β [77, 85, 88]. ГР β не связывается с традиционными агонистами, такими как кортизол, дексаметасона, действует как отрицательный ингибитор ГР α и участвует в различных реакциях при иммунных заболеваниях. Вариант ГР β не был обнаружен ни у одного вида животных моделей на сегодняшний день (например, крыс и мышей). Однако у Данио-рерио был выявлен вариант ГР β , который имеет схожую структуру, функцию и паттерн экспрессии во взрослых тканях и в ходе развития [77, 80, 88]. Это можно назвать примером конвергентной эволюции.

Это открытие еще раз подтверждает преимущество рыбы Данио-рерио в качестве модели для понимания роли сигнализации кортизола при человеческих заболеваниях и расстройствах, связанных со стрессом.

Норные грызуны как трансляционная модель для исследования воздействия стресса

Различные характеристики стресса, такие как продолжительность его воздействия, интенсивность, способ воздействия и предсказуемость, объясняют спектр различных реакций на стресс, но, в конечном счете, порог, при котором реакция на стресс переключается с физиологической на патологическую, также зависит от нейроэндокринных, нейрохимических и генетических факторов, которые ответственны за индивидуальные различия в восприятии стресса и реакции на него. Учитывая это, представляется логичным, что для использования моделей на животных протоколы для моделирования стресса необходимо адаптировать к виду животных и даже используемому штамму [108, 110].

Хотя крысы широко используются для моделирования депрессии и множества других расстройств, связанных со стрессом, мыши обладают такими преимуществами, как доступность многочисленных генетически модифицированных штаммов, таких как трансгенные и нокаутные мыши, отмечается также, что для них требуются более низкие затраты на со-

держание по сравнению с крысами. Кроме того, что в зависимости от штамма, вида генетически модифицированных мышей, отличается их восприимчивость к стрессовым воздействиям, что стоит учитывать при использовании крыс и мышей в качестве трансляционных моделей [110, 111].

Так, например, в моделировании стресса в периоде раннего онтогенеза было показано различное влияние материнской депривации на тревожное и депрессивное поведение у разных штаммов мышей; штамм C57Bl/6, по-видимому, наиболее устойчив к стрессу по сравнению с другими штаммами, такими как штамм Balb/c [112, 113].

Таким образом, крысы и мыши в качестве экспериментальных животных широко используются при моделировании стресса и для дальнейшего понимания биохимических, генетических причин многих психических расстройств: тревоги, депрессии, расстройств настроения, зависимостей [114, 115]. Эти исследования позволяют внести большой вклад в дальнейшее изучение методов лечения заболеваний. Однако при выборе крыс и мышей в качестве модели следует учитывать ряд особенностей. Например, особенности часового цикла выброса кортикостерона, время подъема уровня ГК, понимание необходимости роли материнского присутствия и его влияния на формирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. При выборе вида/штамма необходимо также учитывать его чувствительность, восприимчивость к конкретному виду стрессора, важен и выбор пола особи [116].

Принципы валидации трансляционных моделей Данио-рерио и норных грызунов для исследования воздействия стресса

Биохимический критерий

Для исследования уровня кортизола под воздействием стресса у Данио-рерио и норных грызунов в эксперименте используются различные варианты моделей.

Уровень кортизола у Данио-рерио исследуется в случаях моделирования острого стресса как физическими методами, так и с помощью химических стрессоров, где в обоих случаях отмечают повышение уровня кортизола, дальнейший вклад в физиологические изменения между физическим и психологическим стрессом для Данио-рерио остается не до конца понятным [117, 118].

В одной из моделей острого стресса у Данио-рерио в 1-й группе использовался физический стресс — преследование с сетью в течение 2 минут с выжиданием 15 минут до забора материала, во 2-й группе —



ограничение пространства в специальной трубе в течение 15 минут, 3-я группа — контрольная. После 15-минутного воздействия каждого стрессора рыбу подвергали декапитации с удалением мозгового вещества и немедленно замораживали в жидком азоте для хранения при температуре -80°C до извлечения кортизола [119, 120].

Для модели с химическим стрессором в качестве эффектора в 1-й группе использовали кровь конспецификов (5 мл на аквариум объемом 10 л с экспозицией в течение 15 минут), во 2-й группе — феромон тревоги конспецификов (1 мл на аквариум объемом 10 л в течение 15 минут). Далее рыб также подвергали декапитации и заморозке до извлечения кортизола [118, 121–123].

При сравнении групп физического и химического стресса выявлено, что физический стресс (тест преследования с сетью, тест ограничения пространства) вызвал повышение уровня кортизола более значимое, чем в случае с химическим стрессом. После теста преследования с сетью, в сравнении с химическим тестом, уровень кортизола увеличился в 4 раза [118].

Для исследования уровня кортизола сыворотки крови у норных грызунов прибегают к использованию следующих моделей [124].

Самцов крыс Wistar в исследовании разделили на группы по 6 особей: 1-я группа — тест вынужденного плавания Порсолта (ТВП); 2-я группа — тест удерживания (ТУ); 3-я группа — контрольная. Все особи приблизительно одного веса, исследовались различия в уровне кортизола в зависимости от модели стресса, эксперимент длился 2 месяца с проведением тестов в интервале с 13:00 до 16:00 в будние дни.

В ТВП использовался плексигласовый цилиндр высотой 15 см с водой 25°C , куда помещалась особь. Имобильностью считалось, если животное плавало в воде в слегка вертикальном положении, не совершая никаких движений, за исключением попыток держать голову над поверхностью воды. В ТУ животное изолировали на 3 часа в удерживающей прозрачной трубе размером 21×7 см [125]. До и после исследования у животных в фиксированный промежуток времени осуществляли забор крови на уровень кортизола. В результате после ТВП уровень кортизола от нормального $76,22 \pm 21,05$ нг/мл вырос до $121,64 \pm 25,85$ нг/мл, после ТУ уровень кортизола в сыворотке составлял $133,85 \pm 20,83$ нг/мл. Наблюдался значительный рост уровня кортизола после обоих тестов, сходные результаты наблюдали в случаях, когда ТВП проводился до полного истощения с целью установить, когда стресс является стимулятором, а когда наоборот приведет к снижению физической выносливости [124, 126, 127].

В случае ТУ в других исследованиях также получены сходные результаты, например, в исследовании, где удержание продолжалось в течение 90 минут [128].

Однако в случае изучения уровня кортизола также следует помнить об ограничении во времени забора крови и проведения теста — в вечерний и ночной период начинается период активности норных грызунов, во время которого базальный уровень кортизола выше.

Физиологический критерий

Реакция на стресс также будет различаться в зависимости от типа применяемых стрессоров (физических или психологических). У млекопитающих психологический стресс (например, вызывающие отвращение стимулы окружающей среды или сигналы, связанные с хищниками) и физический стресс (например, кровотечение или инфекция) задействуют различные нейронные и клеточные структуры в головном мозге, где под воздействием стрессоров симпатoadренальная система обеспечивает быструю адаптацию поведения, вызывая настороженность, бдительность и поведение, направленное на оценку ситуации [129–134]. ГГН ось активируется позже, через ствол головного мозга, при этом паравентрикулярное ядро (PVN) гипоталамуса активирует или подавляет эту ось [133].

Физические стрессоры также активируют другие структуры мозга, которые регулируют вегетативные реакции на стресс, включая ядро одиночного тракта (NTS) и дорсомедиальный гипоталамус (DMH) [135].

Как и другие позвоночные, различные виды рыб демонстрируют устойчивые физиологические и поведенческие реакции на стресс, нейрохимические и нейроэндокринные механизмы которых сходны с таковыми у млекопитающих [136, 137].

В то время как рыбки Данио-рерио, подвергшиеся сильному стрессовому воздействию (например, минутному воздействию воздуха), демонстрируют неизмененную экспрессию генов интерлейкинов (IL) в мозге (IL-1 β и IL-6), нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), гамма-интерферон (IFN- γ) и фактор некроза опухоли-альфа (TNF α), более сильный острый стресс (например, 90-минутное воздействие холодной воды, яркого света, вихря, мелководья и сдержанности) усиливает экспрессию мРНК всех этих генов в мозге [138]. Таким образом, эти результаты показывают, что реакции на стресс у рыб и млекопитающих физиологически схожи, особенно потому, что на них напрямую (и схожим образом) влияют тип, интенсивность, частота и продолжительность стрессового воздействия.

В дополнение к выработке глюкокортикоидов стресс также вызывает высвобождение катехолами-



нов из хромаффинных клеток рыб, что приводит к быстрому повышению уровня глюкозы в крови, а также адреналина и норадреналина [137].

Стрессоры также могут косвенно влиять на нейромедиаторы головного мозга, такие как серотонин, дофамин и их метаболиты, поскольку у рыбок Данио-рерио, подвергнутых острой изоляции в течение 24 часов, наблюдается повышение уровня серотонина и снижение уровня его метаболита, 5-гидроксииндолуксусной кислоты, а также дофамина и его метаболита, 3,4-дигидроксифенилуксусной кислоты [137, 138].

В дополнение к изменениям в моноаминергической системе, хромаффинные клетки рыб также в меньшей степени реагируют на холинергическую стимуляцию после длительного физического стресса [139].

Помимо этого к физиологическим сходствам, рассмотренным выше, существуют также некоторые интересные различия в нейробиологических реакциях рыбок Данио-рерио на стресс и млекопитающих. Например, воздействие хронического стресса на рыбок Данио-рерио приводит к повышению уровня нейротрофического фактора головного мозга, который обычно снижается (в большинстве, но не во всех областях мозга) при хроническом стрессе у грызунов и людей, а также у пациентов с аффективными расстройствами, такими как посттравматическое стрессовое расстройство, тревожное расстройство и депрессия [140–144]. Напротив, сверхэкспрессия BDNF в мозге вызывает анксиолитический и антидепрессивный эффекты у грызунов, при этом аналогичный терапевтический эффект наблюдается после увеличения дозы BDNF клинически [145].

Последнее различие может быть результатом более высокого нейропротекторного потенциала центральной нервной системы (ЦНС) рыб (по сравнению с потенциально более «хрупкой» ЦНС млекопитающих), что также может играть роль во время стресса.

У рыбок Данио-рерио и человека кортизол вырабатывается в надпочечниках во время стресса с помощью 17- α гидроксилазы, CYP17, фермента, отсутствующего у грызунов [146]. Некоторые видовые различия в нейроэндокринологии стресса могут играть определенную роль в том, как рыбы и грызуны реагируют на острые и хронические стрессоры.

Анатомический критерий

Определенные анатомические различия в морфологии мозга, особенно в лимбической системе млекопитающих и рыб, также могут способствовать некоторым различиям в физиологических и поведенческих реакциях на стресс у этих видов [147].

Например, острый стресс удерживания, распространенный стресс-протокол, используемый для

стимулирования поведения, связанного со стрессом, по-разному влияет на лимбическую систему: у крыс увеличивается, а у рыбок Данио-рерио снижается экспрессия мРНК КРГ в паравентрикулярном ядре [148, 149]. Аналогичным образом, повреждения у грызунов передней поясной извилины и медиальной префронтальной коры головного мозга, отсутствующих у рыбок Данио, усиливают секрецию АКТГ и кортикостерона после ограничительного стресса, что невозможно у рыбок Данио-рерио из-за отсутствия префронтальной коры [150].

В совокупности это говорит о том, что нейроморфологические различия между рыбами и млекопитающими способствуют возникновению некоторых отличных физиологических и поведенческих реакций на стресс.

Поведенческий критерий

Некоторые физиологические и поведенческие реакции на стресс у рыб и млекопитающих также различаются, например, в моделях, основанных на раннем отлучении от матери [151]. В то время как у грызунов стресс раннего отлучения от матери увеличивает тревожное поведение, уровни мРНК, КРГ в гипоталамусе и кортикостерона у взрослых особей, ранняя социальная депривация, по-видимому, не влияет на исходный уровень кортизола в организме взрослых рыбок Данио-рерио [152, 153]. Кроме того, стресс у матери (голодание матери в течение 4 дней) снижает пролиферацию клеток в переднем мозге личиночного потомства через 5 дней после оплодотворения (ДПО), в то время как у эмбрионов с 10-го ДПО, рожденных от голодающей матери, уровень кортизола повышен, что указывает на то, что стресс от голодания у матери вызывает изменения в развитии нервной системы у рыбок Данио-рерио.

У рыбок Данио-рерио при остром воздействии как физических, так и химических стрессоров повышается уровень кортизола в организме, вызывая тревожное поведение. Предполагаемые физиологические различия между физическими и психологическими стрессорами остаются малоизученными. Поскольку эти два типа стрессоров могут активировать разные области мозга и различные группы ГР/МР рецепторов, это может вызывать потенциально различные поведенческие и физиологические реакции в зависимости от типа стрессора [118, 154]. У млекопитающих поведенческие реакции на острое стрессовое воздействие часто описываются как триада 3-F (fight, freeze or flee, «сражайся, замри или беги»), регулируемая стрессовым каскадом реакций, включающих области лимбической оси ГГН.

Было изложено предположение, что стрессовая реакция у грызунов может также вызывать характерное

поведение по уходу за собой как часть поведенческой тетрады «сражайся, замри, беги или груминг» [155]. В то время как важная роль груминга у грызунов и его формирование в стрессовых ситуациях широко признана и, вероятно, представляет собой эволюционно сохраняющуюся черту у многих видов, у рыб, по-видимому, отсутствует четкое аналогичное поведение [156].

Фенотипы мимики у грызунов связывают с социальной активностью, агрессией, болью, состоянием благополучия и стрессом, то есть мимика грызунов также является потенциально полезным и чувствительным биомаркером стресса у млекопитающих [157–159]. Однако, в то время как млекопитающие обладают сложными лицевыми мышцами, мало что известно о мимических реакциях рыб на стресс, что нуждается в дальнейших трансляционных исследованиях [160].

Генетический критерий

Поскольку рыбы имеют высокую генетическую гомологию генов, связанных со стрессом, с их аналогами у человека и грызунов (по оценкам, гомоло-

гия генетических последовательностей составляет 62–64% у рыбок Данио-рерио, людей и мышей), несколько других общих аспектов реакций на стресс будут проанализированы далее и сопоставлены у трех видов (рис. 5) [161].

Основные гены рыбок Данио-рерио, связанные с реакцией на стресс, и их человеческие и мышиные ортологи, изложены Национальным центром биотехнологической информации (National Center for Biotechnological Information, NCBI) на базе генетического тестирования с указанием процента гомологии, рассчитанного на основе идентификации белка.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ТРАНСЛЯЦИОННЫХ МОДЕЛЕЙ РЫБ ДАНИО-РЕРИО И НОРНЫХ ГРЫЗУНОВ: ПРЕИМУЩЕСТВА И ОГРАНИЧЕНИЯ

В таблице 1 представлен сравнительный анализ параметров рыб Данио-рерио и норных грызунов, которые стоит учитывать при выборе оптимальной трансляционной модели в исследовании реакций

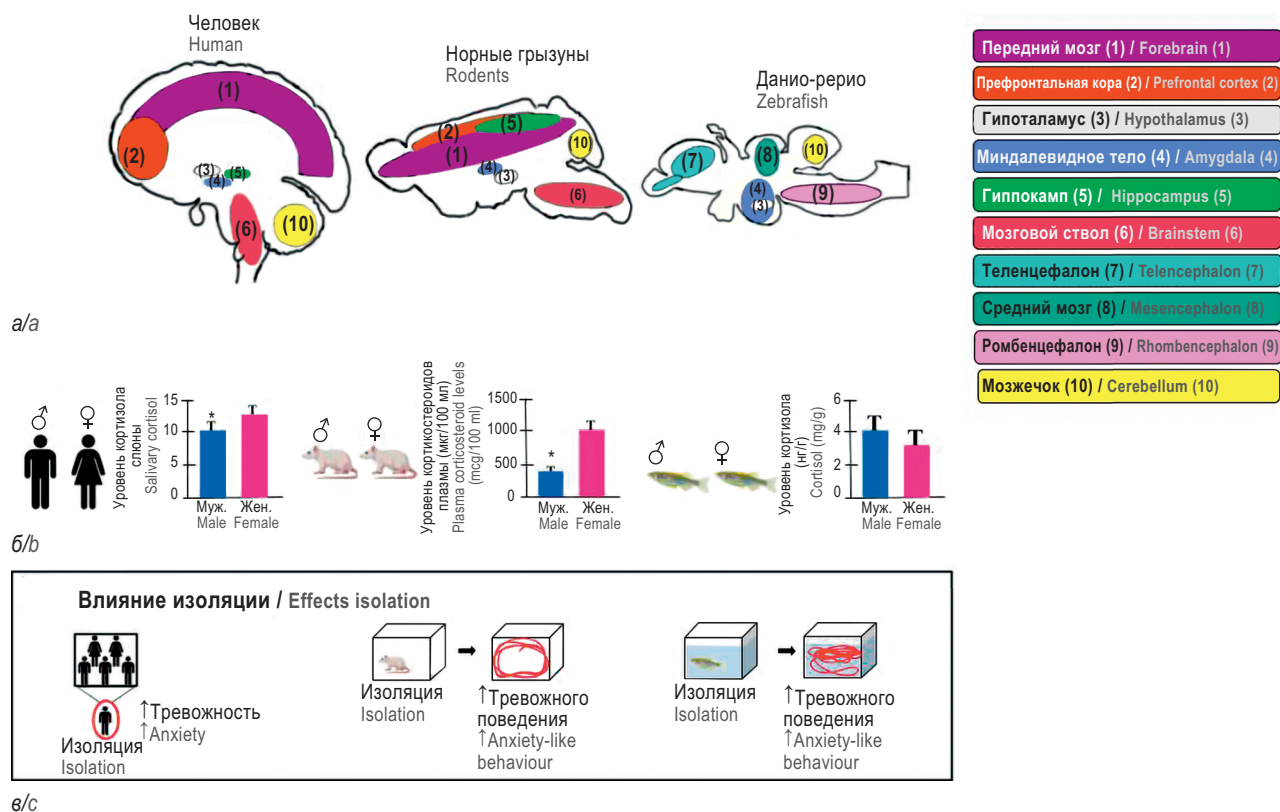


Рис. 5. Сравнение реакции на стресс у человека, норных грызунов и Данио-рерио: а — сравнение расположения основных структур головного мозга; б — изменение уровня кортизола в ответ на стресс в зависимости от пола; в — влияние изоляции на поведение (адаптировано из [163])

Fig. 5. Comparison of stress status in humans, burrowing rodents and zebrafish: а — comparison of the location of the main structures of the brain; б — changes in cortisol levels in response to stress depending on gender; в — evaluation of behavioral effectiveness (adapted from [163])



на стресс. В частности, рассмотрены особенности онтогенеза, формирования ГГН оси, доступность, анатомо-функциональные и генетические аспекты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и ответной реакции на стрессовое воздействие, а также механизмов их регуляции остается актуальным направлением для дальнейших исследований. Воспроизведение таких сложных биохимических реакций и патофизиологических процессов невозможно без использования живых организмов.

Подход к выбору модели зависит от цели исследования и от процесса, который необходимо вос-

создать в эксперименте. Таким образом, выбранный организм должен обладать параметрами и свойствами, максимально сходными с теми, которые требуется изучить у человека.

При построении трансляционной модели необходимо учитывать биологические, физиологические, поведенческие и эволюционные особенности живого организма, избранного в качестве трансляционной модели. Необоснованный выбор модели без учета вышеуказанных особенностей приводит к искаженным результатам и дальнейшим сложностям с интерпретацией полученных данных. Подобный подход к проведению исследования влечет за собой нерациональные финансовые, временные затраты, а также неоправданное использование живого ресурса.

Таблица 1

Основные различия в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и реакции на стресс у Данио-рерио, крыс и мышей (составлено авторами)

Table 1

Key differences in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and stress response in zebrafish, rats, and mice (compiled by the authors)

Критерий Criterion	Рыбы Данио-рерио Danio rerio fish	Норные грызуны (крысы и мыши) Burrowing rodents (rats and mice)
Особенности онтогенеза Features of ontogenesis	- В отличие от других рыб обладают лишь одной копией гена глюкокортикоидного рецептора, что позволяет изолированно изучать его функцию и реакцию на стрессор. - Unlike other fish, zebrafish possess only a single copy of the glucocorticoid receptor gene, allowing for the isolated study of its function and response to stressors. - Данио-рерио — единственная модель животных, обладающая вариантом сплайсинга глюкокортикоидного рецептора β со схожими структурой и паттерном экспрессии, присущими человеческому организму. - Zebrafish are the only animal model possessing a glucocorticoid receptor β splice variant with a similar structure and expression pattern to the human body	- Различия в действии глюкокортикоидов в зависимости от пола: обнаружены уникальные наборы генов, регулируемых глюкокортикоидами, при этом отмечалась специфичность для самок и самцов — одни гены были в большей степени индуцированы у самцов, чем у самок, и наоборот. - Sex-specific differences in glucocorticoid action: unique sets of glucocorticoid-regulated genes were identified, with specificity observed for females and males, with some genes being more induced in males than in females and vice versa
Первичный стрессовый гормон Primary stress hormone	Кортизол Cortisol	Кортикостерон Corticosterone
Особенности формирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси Features of the formation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis	- Секреция кортизола регулируется осью стресса, аналогичной таковой у млекопитающих. - Cortisol secretion is regulated by a stress axis similar to that found in mammals. - Связывание материнского кортизола с минералокортикоидным рецептором обеспечивает сигнализацию для развития Данио-рерио, включая регуляцию глюкокортикоидного рецептора после вылупления. - Maternal cortisol binding to the mineralocorticoid receptor provides signaling for zebrafish development, including regulation of the glucocorticoid receptor after hatching	- В организме глюкокортикоиды секретируются отдельными пиками, формируя ультрадианный ритм. Активация и ингибирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси у крыс регулирует приблизительно часовой цикл выброса кортикостерона. - In the body, glucocorticoids are secreted in discrete peaks, forming an ultradian rhythm. Activation and inhibition of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in rats regulates a roughly hourly cycle of corticosterone release. - Сигнальная трансдукция в ответ на пики выброса кортикостерона зависит от динамического взаимодействия глюкокортикоидного рецептора и минералокортикоидного рецептора [114]



Продолжение табл. 1 / Continuation of the Table 1

Критерий Criterion	Рыбы Данио-рерио Danio rerio fish	Норные грызуны (крысы и мыши) Burrowing rodents (rats and mice)
Ген глюкокортикоидного рецептора Features of the formation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis	Наличие единственной копии гена глюкокортикоидного рецептора имеет решающее значение для активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси после вылупления. The presence of a single copy of the glucocorticoid receptor gene is critical for the activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis after hatching.	Signal transduction in response to peaks in corticosterone release depends on the dynamic interaction of the glucocorticoid receptor and the mineralocorticoid receptor [114] В геноме млекопитающих присутствует один ген глюкокортикоидного рецептора. Однако альтернативный сплайсинг дает изоформы глюкокортикоидного рецептора GRα (классический) и GRβ, GRγ. The mammalian genome contains a single glucocorticoid receptor gene. However, alternative splicing produces glucocorticoid receptor isoforms GRα (classical) and GRβ, GRγ.
Время развития функционально зрелой гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси Time of development of a functionally mature hypothalamic-pituitary-adrenal axis	Развитие механизмов восприятия стресса с дальнейшей активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси происходит между 1-м и 5-м днями после оплодотворения. The development of stress perception mechanisms with further activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis occurs between the 1st and 5th days after fertilization	- Экспрессия ГР начинается с раннего эмбриогенеза. У крыс экспрессия ГР начинается с раннего эмбриогенеза (с 12-го дня эмбриогенеза) во многих областях мозга. Минералокортикоидные рецепторы начинают экспрессироваться в конце беременности — за 3 дня до родов в области гиппокампа, гипоталамуса, четверохолмия, боковой перегородки, ствола, гипофиза. - GH expression begins early in embryogenesis. In rats, GH expression begins early in embryogenesis (from day 12 of embryogenesis) in many brain regions. Mineralocorticoid receptors expression begins at the end of pregnancy — 3 days before parturition — in the hippocampus, hypothalamus, corpora quadrigemina, lateral septum, brainstem, and pituitary gland. - У крыс КРГ достигает взрослого уровня экспрессии к концу постнатального дня 7. В гипоталамусе мыши экспрессия КРГ первоначально обнаруживается на 13-й день эмбриона и, аналогично крысам, снижается перед моментом рождения (эмбриональный день 17–18 у мышей), после чего следует увеличение экспрессии гормона до взрослого уровня. - In rats, CRH reaches adult levels of expression by the end of postnatal day 7. In the mouse hypothalamus, CRH expression is initially detected on embryonic day 13 and, similarly to rats, declines just before birth (embryonic days 17–18 in mice), followed by an increase in hormone expression to adult levels
Особенности формирования стресс-гипореактивного периода Features of the formation of the stress-hyporeactive period	Личинки способны синтезировать кортизол сразу после вылупления, но острое воздействие стресса не вызовет повышение уровня кортизола в этот период и, по некоторым данным, активируется <i>in vivo</i> в течение двух дней. Larvae are capable of synthesizing cortisol immediately after hatching, but acute stress exposure will not cause an increase in cortisol levels during this period and, according to some data, is activated <i>in vivo</i> within two days	- Характеризуется нечувствительностью надпочечников к АКТГ и более низкой реакцией на стрессовые раздражители, что приводит к низкому и стабильному уровню кортикостерона. - Characterized by adrenal insensitivity to ACTH and a reduced response to stressful stimuli, resulting in low and stable corticosterone levels. - У мышей этот период охватывает от 1 до 12 дней, а у крыс — от 4 до 14 дней. - In mice, this period lasts from 1 to 12 days, and in rats, from 4 to 14 days. - После окончания стресс-гипореактивного периода (момент начала отлучения от груди) демонстрируется уникальная реакция на стресс:



Продолжение табл. 1 / Continuation of the Table 1

Критерий Criterion	Рыбы Данио-рерио Danio rerio fish	Норные грызуны (крысы и мыши) Burrowing rodents (rats and mice)
		организм не способен быстро прекратить секрецию ГК, наблюдаются высокие и устойчивые уровни циркулирующих ГК и АКТГ. After the end of the stress-hyporesponsive period (the onset of weaning), a unique stress response is demonstrated: the body is unable to quickly cease glucocorticosteroid secretion, and high and stable levels of circulating corticosteroids and ACTH are observed.
Анатомо-функциональные особенности модели Anatomical and functional features of the model	- Надпочечник у млекопитающих гомологичен интерренальной железе у рыб - The adrenal gland in mammals is homologous to the interrenal gland in fish. - Гипоталамус и гипофиз на личиночных стадиях сформированы вдоль передней/задней оси в отличие от аналогичных структур у млекопитающих, которые сформированы вдоль дорсальной/вентральной оси. - The hypothalamus and pituitary gland in the larval stages are formed along an anterior/posterior axis, unlike their mammalian counterparts, which are formed along a dorsal/ventral axis. - Гипофиз Данио-рерио расположен ближе к гипоталамусу по сравнению с гипофизом млекопитающих. - The zebrafish pituitary gland is located closer to the hypothalamus than the mammalian pituitary gland. - Нейроны гипоталамуса, секретирующие кортикотропин-рилизинг-гормон, заканчиваются в передней доле гипофиза, в частности в областях кортикотропных и меланотропных клеток. - The hypothalamic neurons that secrete corticotropin-releasing hormone terminate in the anterior pituitary gland, specifically in the corticotropin and melanotropin cell regions	- Паравентрикулярные ядра у большинства млекопитающих трудно дифференцируются на отдельные цитоархитектонические компартменты. Однако у крыс возможно выделить приблизительно 10 отдельных групп перивентрикулярных ядер. Из них дорсальная часть медиальной парвицеллюлярной части содержит КРГ нейроэндокринные нейроны. - In most mammals, the paraventricular nuclei are difficult to differentiate into distinct cytoarchitectonic compartments. However, in rats, approximately 10 distinct groups of periventricular nuclei can be identified. Of these, the dorsal portion of the medial parvicellular portion contains CRH neuroendocrine neurons.
Доступность Availability	- Асинхронные нерестники (вид разводят в течение всего года с поддержанием постоянного числа оплодотворенных яиц). - Asynchronous spawners (the species breeds year-round, maintaining a constant number of fertilized eggs). - Геном секвенирован, хорошо изучен, доступен для генетических модификаций. - The genome has been sequenced, is well-studied, and is accessible for genetic modification	- Существует множество генетически модифицированных штаммов, таких как трансгенные и нокаутные мыши. - There are many genetically modified strains, such as transgenic mice and knockout mice. - Более низкие затраты на содержание мышей по сравнению с крысами. - Mice are less expensive to maintain than rats. - В зависимости от штамма/вида мышей, отличается их восприимчивость к стрессовым воздействиям. - Depending on the strain/species of mice, their susceptibility to stress varies
Специфичность Specificity	Возможно получение мутантов для изучения механизмов работы гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (рыбы-мутанты, у которых отсутствуют гипофизарные кортикотропные клетки, следовательно, отсутствует АКТГ)	Подъем уровня глюкокортикоидов происходит вечером, непосредственно перед началом периода ночной активности (для человека подъем глюкокортикоидов характерен утром, до пробуждения)



Окончание табл. 1 / Ending of the Table 1

Критерий Criterion	Рыбы Данио-рерио Danio rerio fish	Норные грызуны (крысы и мыши) Burrowing rodents (rats and mice)
	- It is possible to create mutants to study the mechanisms of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (mutant fish that lack pituitary corticotropic cells and therefore lack ACTH). - Единственная в настоящее время известная рыба, обладающая одним геном для всех трех компонентов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси — кортикотропин-рилизинг-гормона, АКГГ, глюкокортикоидного рецептора. - The only currently known fish possessing a single gene for all three components of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis — corticotropin-releasing hormone, ACTH, and the glucocorticoid receptor	- Glucocorticoid levels rise in the evening, immediately before the onset of nocturnal activity (in humans, glucocorticoid levels typically rise in the morning, before waking). - Специфическое материнское поведение регулирует реакцию на стресс (например, кормление грудью подавляет уровень кортикостерона). - Specific maternal behaviors regulate the stress response (for example, breastfeeding suppresses corticosterone levels)

Примечание: АКГГ — аденокортикотропный гормон; ГР — глюкокортикоидный рецептор; КРГ — кортикотропин-рилизинг-гормон.

Note: ACTH — adrenocorticotrophic hormone; GR — glucocorticoid receptor; CRH — corticotropin-releasing hormone.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Эксперименты с животными проводили в соответствии с международными правилами (Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях).

ADDITIONAL INFO

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Experiments with animals were carried out in accordance with international rules (Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of the European Union of September 22, 2010 on the protection of animals used for scientific purposes).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Odaka H., Adachi N., Numakawa T. Impact of glucocorticoid on neurogenesis. *Neural Regen Res.* 2017;12(7):1028–1035. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.211174>.
- Gulyaeva N.V. Glucocorticoids orchestrate adult hippocampal plasticity: growth points and translational aspects. *Biochemistry (Moscow).* 2023;88:565–589. <https://doi.org/10.1134/S0006297923050012>. EDN: CMIINV.
- Batchelor V., Pang T.Y. HPA axis regulation and stress response is subject to intergenerational modification by paternal trauma and stress. *Gen Comp Endocrinol.* 2019;280:47–53. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2019.04.010>.
- Bassil K., Krontira A.C., Leroy T. et al. In vitro modeling of the neurobiological effects of glucocorticoids: A review. *Neurobiol stress.* 2023;23:100530. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2023.100530>. EDN: XSCZFT.
- Loi M., Mossink J.C., Meerhoff G.F. et al. Effects of early-life stress on cognitive function and hippocampal structure in female rodents. *Neuroscience.* 2017;342:101–119. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.08.024>.
- Балакина М.Е., Дегтярева Е.В., Некрасов М.С., и др. Воздействие раннего постнатального стресса на психоэмоциональное состояние и развитие склонности к чрезмерному употреблению высокоуглеводной пищи у крыс. *Российские биомедицинские исследования.* 2021;6(2):27–37. EDN: ABECPH.
- Balakina M.E., Degtyareva E.V., Nekrasov M.S., Brus T.V., Purveev S.S. Effect of early postnatal stress upon psychoemotional state and development of excessive consumption of high-carbohydrate food in rats. *Russian Biomedical Research.* 2021;6(2):27–37. (In Russian). EDN: ABECPH.
- Podgorny O.V., Gulyaeva N.V. Glucocorticoid-mediated mechanisms of hippocampal damage: Contribution of subgranular neurogenesis. *J Neurochem.* 2021;157(3):370–392. <https://doi.org/10.1111/jnc.15265>. EDN: JVEVPZ.
- Vazquez D.M. Stress and the developing limbic-hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Psychoneuroendocrinol.* 1998;23(7):663–700. [https://doi.org/10.1016/s0306-4530\(98\)00029-8](https://doi.org/10.1016/s0306-4530(98)00029-8).



9. Wang Q., Verweij E.W.E., Krugers H.J., et al. Distribution of the glucocorticoid receptor in the human amygdala; changes in mood disorder patients. *Brain Struct Funct.* 2014;219(5):1615–1626. <https://doi.org/10.1007/s00429-013-0589-4>. EDN: UUABSF.
10. Numakawa T., Odaka H., Adachi N. Actions of brain-derived neurotrophic factor and glucocorticoid stress in neurogenesis. *Int J Mol Sci.* 2017;18(11):2312. <https://doi.org/10.3390/ijms18112312>.
11. McEwen B.S., Nasca C., Gray J.D. Stress effects on neuronal structure: hippocampus, amygdala, and prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology.* 2016;41(1):3–23. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.171>.
12. Miller W.L. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis: a brief history. *Horm Res Paediatr.* 2018;89(4):212–223. <https://doi.org/10.1159/000487755>.
13. Spiga F., Walker J.J., Terry J.R., Lightman S.L. HPA axis-rhythms. *Compr Physiol.* 2014;4(3):1273–1298. <https://doi.org/10.1002/cphy.c140003>.
14. Leistner C., Menke A. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and stress. *Handb Clin Neurol.* 2020;175:55–64. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64123-6.00004-7>.
15. Sheng J.A., Bales N.J., Myers S.A. et al. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis: development, programming actions of hormones, and maternal-fetal interactions. *Front Behav Neurosci.* 2021;14:601939. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2020.601939>.
16. Nicolaides N.C., Charmandari E., Chrousos G.P., Kino T. Circadian endocrine rhythms: the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and its actions. *Ann N Y Acad Sci.* 2014;1318(1):71–80. <https://doi.org/10.1111/nyas.12464>. EDN: UVYHXJ.
17. Kinlein S.A., Karatsoreos I.N. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis as a substrate for stress resilience: Interactions with the circadian clock. *Front Neuroendocrinol.* 2020;56:100819. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2019.100819>. EDN: KOUZZH.
18. Busada J.T., Cidlowski J.A. Mechanisms of glucocorticoid action during development. *Curr Top Dev Biol.* 2017;125:147–170. <https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2016.12.004>.
19. Chetty S., Friedman A.R., Taravosh-Lahn K. et al. Stress and glucocorticoids promote oligodendrogenesis in the adult hippocampus. *Mol Psychiatry.* 2014;19(12):1275–1283. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.190>.
20. Russell G., Lightman S. The human stress response. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(9):525–534. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0228-0>.
21. Choi G.E., Chae C.W., Park M.R. et al. Prenatal glucocorticoid exposure selectively impairs neuropilin 1-dependent neurogenesis by suppressing astrocytic FGF2-neuronal FGFR1 axis. *Cell Mol Life Sci.* 2022;79(6):294. <https://doi.org/10.1007/s00018-022-04313-2>. EDN: FTOKVO.
22. Lehmann M.L., Brachman R.A., Martinowich K., Schloesser R.J., Herkenham M. Glucocorticoids orchestrate divergent effects on mood through adult neurogenesis. *J Neurosci.* 2013;33(7):2961–2972. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3878-12.2013>.
23. Van Looveren K., Van Boxelaere M., Callaerts-Vegh Z., Libert C. Cognitive dysfunction in mice lacking proper glucocorticoid receptor dimerization. *PLoS One.* 2019;14(12):e0226753. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226753>. EDN: QUICKLF.
24. Бычков Е.Р., Карпова И.В., Цикунов С.Г. и др. Действие острого психического стресса на обмен моноаминов в мезокортикальной и nigrostriальной системах головного мозга крыс. *Педиатр.* 2021;12(6):35–42. <https://doi.org/10.17816/PED12635-42>. EDN: VFATQN.
Bychkov E.R., Karpova I.V., Tsikunov S.G., Krytskaya D.V., Lebedev A.A., Tissen I.Y., Pyuruev S.S., Shabanov P.D. The effect of acute mental stress on the exchange of monoamines in the mesocortical and nigrostriatal systems of the rat brain. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2021;12(6):35–42. 2021;12(6):35–42. (In Russian). <https://doi.org/10.17816/PED12635-42>. EDN: VFATQN.
25. Scherholz M.L., Schlesinger N., Androulakis I.P. Chronopharmacology of glucocorticoids. *Adv Drug Deliv Rev.* 2019;151–152:245–261. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2019.02.004>.
26. Hörberg J., Moreau K., Tamas M.J., Reymer A. Sequence-specific dynamics of DNA response elements and their flanking sites regulate the recognition by AP-1 transcription factors. *Nucleic Acids Res.* 2021;49(16):9280–9293. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab691>. EDN: JGUWWD.
27. Amaya J.M., Viho E.M.G., Sips H.C.M. et al. Gene expression changes in the brain of a Cushing's syndrome mouse model. *J Neuroendocrinol.* 2022;34(4):e13125. <https://doi.org/10.1111/jne.13125>.
28. Pariante C.M., Lightman S.L. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends Neurosci.* 2008;31(9):464–468. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2008.06.006>.
29. Planchez B., Surget A., Belzung C. Animal models of major depression: drawbacks and challenges. *J Neural Transm.* 2019;126(11):1383–1408. <https://doi.org/10.1007/s00702-019-02084-y>. EDN: RFKNQL.
30. Большаков А.П., Третьякова Л.В., Квичанский А.А., Гуляева Н.В. Глюкокортикоиды в нейровоспалении гиппокампа: доктор Джекилл и мистер Хайд. *Биохимия.* 2021;86(2):186–199. <https://doi.org/10.31857/S0320972521020044>. EDN: KAKHFC.
Bolshakov A.P., Tretyakova L.V., Kvichansky A.A., Gulyaeva N.V. Glucocorticoids in hippocampal neuroinflammation: Dr. Jekyll and Mr. Hyde. *Biochemistry (Moscow).* 2021;86(2):186–199. (In Russian). <https://doi.org/10.31857/S0320972521020044>. EDN: KAKHFC.
31. Makara G.B., Haller J. Non-genomic effects of glucocorticoids in the neural system. Evidence, mechanisms and implications. *Progr Neurobiol.* 2001;65(4):367–390. [https://doi.org/10.1016/s0301-0082\(01\)00012-0](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(01)00012-0).
32. Perry R.J., Resch J.M., Douglass A.M. et al. Leptin's hunger-suppressing effects are mediated by the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in rodents. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116(27):13670–13679. EDN: ZFDZAE <https://doi.org/10.1073/pnas.1901795116>.
33. Oomen C.A., Girardi C.E., Cahyadi R. et al. Opposite effects of early maternal deprivation on neurogenesis in male versus female rats. *PLoS One.* 2009;4(1):e3675. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003675>.



34. Betancur C., Borrell J., Guaza C. Cytokine regulation of corticosteroid receptors in the rat hippocampus: effects of interleukin-1, interleukin-6, tumor necrosis factor and lipopolysaccharide. *Neuroendocrinology*. 1995;62(1):47–54. <https://doi.org/10.1159/000126987>.
35. Viho E.M.G, Buurstedde J.C., Berkhout J.B. et al. Cell type specificity of glucocorticoid signaling in the adult mouse hippocampus. *J Neuroendocrinol*. 2022;34(2):e13072. <https://doi.org/10.1111/jne.13072>. EDN: UXZDMS.
36. Juszczak G.R., Stankiewicz A.M. Glucocorticoids, genes and brain function. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018;82:136–168. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.11.020>. EDN: YEAXID.
37. Sanguino-Gómez J., Krugers H.J. Early-life stress impairs acquisition and retrieval of fear memories: sex-effects, corticosterone modulation, and partial prevention by targeting glucocorticoid receptors at adolescent age. *Neurobiol Stress*. 2024;31:100636. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2024.100636>. EDN: SQPTJU.
38. Mourtzi N., Sertedaki A., Charmandari E. Glucocorticoid signaling and epigenetic alterations in stress-related disorders. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11):5964. <https://doi.org/10.3390/ijms22115964>. EDN: GLZQQT.
39. Churilov A.N., Milton J.G. Modeling pulsativity in the hypothalamic-pituitary-adrenal hormonal axis. *Sci Rep*. 2022;12(1):8480. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-12513-w>. EDN: TGOJIC.
40. Grillo C.A., Piroli G.G., Wood G.E. et al. Immunocytochemical analysis of synaptic proteins provides new insights into diabetes-mediated plasticity in the rat hippocampus. *Neuroscience*. 2005;136(2):477–486. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.08.019>.
41. Wiechmann T., Röh S., Sauer S. et al. Identification of dynamic glucocorticoid-induced methylation changes at the FKBP5 locus. *Clinical Epigenetics*. 2019;11(1):83. <https://doi.org/10.1186/s13148-019-0682-5>. EDN: XAPBNE.
42. Thomassin H., Flavin M., Espinás M.L. et al. Glucocorticoid-induced DNA demethylation and gene memory during development. *EMBO J*. 2001;20(8):1974–1983. <https://doi.org/10.1093/emboj/20.8.1974>.
43. Zanta N.C., Assad N., Suchecki D. Neurobiological mechanisms involved in maternal deprivation-induced behaviours relevant to psychiatric disorders. *Front Mol Neurosci*. 2023;16:1099284. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2023.1099284>. EDN: IHKULP.
44. Snyder J.S., Soumier A., Brewer M. et al. Adult hippocampal neurogenesis buffers stress responses and depressive behaviour. *Nature*. 2011;476(7361):458–461. <https://doi.org/10.1038/nature10287>.
45. Erdmann G., Berger S., Schütz G. Genetic dissection of glucocorticoid receptor function in the mouse brain. *J Neuroendocrinol*. 2008;20(6):655–659. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2008.01717.x>.
46. Rentesi G., Antoniou K., Marselos M. et al. Early maternal deprivation-induced modifications in the neurobiological, neurochemical and behavioral profile of adult rats. *Behav Brain Res*. 2013;244:29–37. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.01.040>.
47. Masana M., Westerholz S., Kretschmar A. et al. Expression and glucocorticoid-dependent regulation of the stress-inducible protein DRR1 in the mouse adult brain. *Brain Struct Funct*. 2018;223(9):4039–4052. <https://doi.org/10.1007/s00429-018-1737-7>. EDN: GGVGBE.
48. Noorlander C.W., Tijsseling D., Hessel E.V. et al. Antenatal glucocorticoid treatment affects hippocampal development in mice. *PLoS One*. 2014;9(1):e85671. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085671>.
49. Morais M., Santos P.A., Mateus-Pinheiro A. et al. The effects of chronic stress on hippocampal adult neurogenesis and dendritic plasticity are reversed by selective MAO-A inhibition. *J Psychopharmacol*. 2014;28(12):1178–1183. <https://doi.org/10.1177/0269881114553646>.
50. Nishi M., Horii-Hayashi N., Sasagawa T., Matsunaga W. Effects of early life stress on brain activity: implications from maternal separation model in rodents. *Gen Comp Endocrinol*. 2013;181:306–309. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2012.09.024>.
51. Hernandez M., Ghislin S., Lalonde R., Strazielle C. Corticosterone effects on postnatal cerebellar development in mice. *Neurochem Int*. 2023;171:105611. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2023.105611>. EDN: VHOYJK.
52. Тодосенко Н.М., Королева Ю.А., Хазиахматова О.Г., Юрова К.А., Литвинова Л.С. Геномные и негеномные эффекты глюкокортикоидов. *Гены и клетки*. 2017;12(1):27–33. <https://doi.org/10.23868/201703003>.
Todosenko N.M., Yu.A. Koroleva, Khaziakhmatova O.G., Yurova K.A., Litvinova L.S. Genomic and non-genomic effects of glucocorticoids. *Genes and Cells*. 2017;12(1):27–33. (In Russian). <https://doi.org/10.23868/201703003>.
53. Ferreira A.C., Marques F. The Effects of stress on hippocampal neurogenesis and behavior in the absence of lipocalin-2. *Int J Mol Sci*. 2023;24(21):15537. <https://doi.org/10.3390/ijms242115537>. EDN: PNBIFA.
54. Шабанов П.Д., Якушина Н.Д., Лебедев А.А. Фармакология пептидных механизмов игрового поведения у крыс. *Вопросы наркологии*. 2020;4(187):24–44. https://doi.org/10.47877/0234-0623_2020_4_24. EDN: JBUQJN.
Shabanov P.D., Yakushina N.D., Lebedev A.A. Pharmacology of peptide mechanisms of gambling behavior in rats. *Journal of Addiction Problems*. 2020;4(187):24–44. (In Russian). https://doi.org/10.47877/0234-0623_2020_4_24. EDN: JBUQJN.
55. Spencer R.L., Deak T. A users guide to HPA axis research. *Physiol Behav*. 2017;178:43–65. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.11.014>.
56. Онуфриев М.В., Моисеева Ю.В., Гуляева Н.В. Моделирование гиперкортикостеронемии у крыс с помощью осмотических насосов. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2022;108(11):1542–1550. <https://doi.org/10.31857/S0869813922110085>. EDN: ABNXYC.
Onufriev M.V., Moiseeva Yu.V., Gulyaeva N.V. Modeling hypercorticotestosterone in rats using osmotic pumps.



- Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova. 2022;108(11):1542–1550. (In Russian). <https://doi.org/10.31857/S0869813922110085>. EDN: ABNXYC.
57. Silverman M.N., Sternberg E.M. Glucocorticoid regulation of inflammation and its functional correlates: from HPA axis to glucocorticoid receptor dysfunction. *Ann N Y Acad Sci.* 2012;1261:55–63. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06633.x>.
 58. Merkulov V.M., Merkulova T.I., Bondar N.P. Mechanisms of brain glucocorticoid resistance in stress-induced psychopathologies. *Biochemistry (Moscow).* 2017;82(3):351–365. <https://doi.org/10.1134/S0006297917030142>. EDN: YVDPIX.
 59. Joëls M., de Kloet E.R. 30 years of the mineralocorticoid receptor: The brain mineralocorticoid receptor: A saga in three episodes. *J Endocrinol.* 2017;234(1):49–66. <https://doi.org/10.1530/JOE-16-0660>.
 60. Peles G., Swaminathan A., Levkowitz G. Glucocorticoid-sensitive period of corticotroph development—Implications for mechanisms of early life stress. *J Neuroendocrinol.* 2023;35(11):e13229. <https://doi.org/10.1111/jne.13229>. EDN: IUXTUQ.
 61. Chatzopoulou Chatzi A. Unraveling the glucocorticoid receptor pathway in zebrafish [dissertation]. Institute of Biology, Faculty of Science, Leiden University; 2012.
 62. Dinarello A., Licciardello G., Fontana C.M., et al. Glucocorticoid receptor activities in the zebrafish model: a review. *J Endocrinol.* 2020;247(3):63–82. <https://doi.org/10.1530/JOE-20-0173>. EDN: QUGIEI.
 63. Faught E., Schaaf M.J.M. Molecular mechanisms of the stress-induced regulation of the inflammatory response in fish. *Gen Comp Endocrinol.* 2024;345:114387. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2023.114387>. EDN: HSOZMV.
 64. Reyes-Contreras M., Glauser G., Rennison D.J., Taborsky B. Early-life manipulation of cortisol and its receptor alters stress axis programming and social competence. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2019;374(1770):20180119. <https://doi.org/10.1098/rstb.2018.0119>.
 65. Alsop D., Vijayan M. The zebrafish stress axis: molecular fallout from the teleost-specific genome duplication event. *Gen Comp Endocrinol.* 2009;161(1):62–66. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2008.09.011>.
 66. Alsop D., Vijayan M.M. Molecular programming of the corticosteroid stress axis during zebrafish development. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 2009;153(1):49–54. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2008.12.008>.
 67. Eachus H., Ryu S., Placzek M., Wood J. Zebrafish as a model to investigate the CRH axis and interactions with DISC1. *Curr Opin Endocr Metab Res.* 2022;26:100383. <https://doi.org/10.1016/j.coemr.2022.100383>. EDN: AQATXV.
 68. Eachus H., Choi M.K., Ryu S. The effects of early life stress on the brain and behaviour: insights from zebrafish models. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:657591. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.657591>. EDN: CUPFLD.
 69. Lee H.B., Shams S., Dang Thi V.H. et al. Key HPI axis receptors facilitate light adaptive behavior in larval zebrafish. *Sci Rep.* 2024;14(1):7759. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-57707-6>. EDN: ISMOKI.
 70. Buenhombre J., Daza-Cardona E.A., Sousa P., Gouveia A. Jr. Different influences of anxiety models, environmental enrichment, standard conditions and intraspecies variation (sex, personality and strain) on stress and quality of life in adult and juvenile zebrafish: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021;131:765–791. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.09.047>. EDN: EMYEDZ.
 71. Alsop D., Vijayan M.M. Development of the corticosteroid stress axis and receptor expression in zebrafish. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2008;294(3):711–719. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00671.2007>. EDN: MLLNKR.
 72. Blanco I., Conant K. Extracellular matrix remodeling with stress and depression: Studies in human, rodent and zebrafish models. *Eur J Neurosci.* 2021;53(12):3879–3888. <https://doi.org/10.1111/ejn.14910>. EDN: NKCCNU.
 73. Andersen-Civil A.I.S., Sawal R.A., Vanwalleghem G.C. Zebrafish (*Danio rerio*) as a translational model for neuro-immune interactions in the enteric nervous system in autism spectrum disorders. *Brain Beh Immun.* 2023;112:254–266. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2023.06.001>. EDN: MZSRWX.
 74. Gallas-Lopes M., Bastos L.M., Benvenuti R. et al. Systematic review and meta-analysis of 10 years of unpredictable chronic stress in zebrafish. *Lab Animal.* 2023;52(10):229–246. <https://doi.org/10.1038/s41684-023-01239-5>. EDN: JNCLDX.
 75. Kwong R.W., Kumai Y., Perry S.F. The physiology of fish at low pH: the zebrafish as a model system. *J Exp Biol.* 2014;217(5):651–662. <https://doi.org/10.1242/jeb.091603>.
 76. Fonseka T.M., Wen X.Y., Foster J.A., Kennedy S.H. Zebrafish models of major depressive disorders. *J Neurosci Res.* 2016;94(1):3–14. <https://doi.org/10.1002/jnr.23639>. EDN: XPFXYT.
 77. Al-Zoubi R.M., Abu-Hijleh H., Zarour A. et al. Zebrafish model in illuminating the complexities of post-traumatic stress disorders: a unique research tool. *Int J Mol Sci.* 2024;25(9):4895. <https://doi.org/10.3390/ijms25094895>. EDN: DOLQGY.
 78. Gilmour K.M., Bard B. Social buffering of the stress response: insights from fishes. *Biol Lett.* 2022;18(10):20220332. <https://doi.org/10.1098/rsbl.2022.0332>. EDN: GJZNNT.
 79. Schaaf M.J., Chatzopoulou A., Spaink H.P. The zebrafish as a model system for glucocorticoid receptor research. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 2009;153(1):75–82. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2008.12.014>.
 80. Hilleagass J.M., Villano C.M., Cooper K.R., White L.A. Matrix metalloproteinase-13 is required for zebrafish (*Danio rerio*) development and is a target for glucocorticoids. *Toxicol Sci.* 2007;100(1):168–179. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfm192>.
 81. Mommsen T.P., Vijayan M.M., Moon T.W. Cortisol in teleosts: dynamics, mechanisms of action, and metabolic regulation. *Reviews in Fish Biology and Fisheries.* 1999;9(3):211–268. <https://doi.org/10.1023/A:1008924418720>. EDN: YCTXGX.
 82. Aluru N., Vijayan M.M. Hepatic transcriptome response to glucocorticoid receptor activation in rainbow trout. *Physiol Genomics.* 2007;31(3):483–491. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00118.2007>. EDN: MKINMJ.



83. Nica G., Herzog W., Sonntag C., Hammerschmidt M. Zebrafish pit1 mutants lack three pituitary cell types and develop severe dwarfism. *Mol Endocrinol.* 2004;18(5):1196–1209. <https://doi.org/10.1210/me.2003-0377>.
84. Keller P.J., Schmidt A.D., Wittbrodt J., Stelzer E.H. Reconstruction of zebrafish early embryonic development by scanned light sheet microscopy. *Science.* 2008;322(5904):1065–1069. <https://doi.org/10.1126/science.1162493>.
85. Lieschke G.J., Currie P.D. Animal models of human disease: zebrafish swim into view. *Nat Rev Genet.* 2007;8(5):353–367. <https://doi.org/10.1038/nrg2091>. EDN: MMAWCV.
86. Barrett R., Chappell C., Quick M. et al. A rapid, high content, in vivo model of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Biotechnol J.* 2006;1(6):651–655. <https://doi.org/10.1002/biot.200600043>.
87. Schaaf M.J., Champagne D., van Laanen I.H. et al. Discovery of a functional glucocorticoid receptor beta-isoform in zebrafish. *Endocrinology.* 2008;149(4):1591–1599. <https://doi.org/10.1210/en.2007-1364>.
88. Kachanov D., Elistratov L., Guseinov H. et al. A comparative review of the use of danio rerio (zebrafish) as a model object in preclinical studies. *Georgian Med News.* 2023;(337):21–24.
89. Steenbergen P.J., Richardson M.K., Champagne D.L. The use of the zebrafish model in stress research. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2001;35(6):1432–1451. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.10.010>. EDN: PHMLEP.
90. Shen C., Zuo Z. Zebrafish (Danio rerio) as an excellent vertebrate model for the development, reproductive, cardiovascular, and neural and ocular development toxicity study of hazardous chemicals. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2020;27(35):43599–43614. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-10800-5>. EDN: GSWWRN.
91. Joëls M., Karst H., Sarabdjitsingh R.A. The stressed brain of humans and rodents. *Acta Physiol.* 2018;223(2):e13066. <https://doi.org/10.1111/apha.13066>.
92. Brummelte S., Galea L.A. Chronic high corticosterone reduces neurogenesis in the dentate gyrus of adult male and female rats. *Neuroscience.* 2010;168(3):680–690. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.04.023>.
93. Laryea G., Muglia L., Arnett M., et al. Dissection of glucocorticoid receptor-mediated inhibition of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by gene targeting in mice. *Front Neuroendocrinol.* 2015;36:150–164. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2014.09.002>. EDN: UWKKTd.
94. Du Preez A., Eum J., Eiben I. et al. Do different types of stress differentially alter behavioural and neurobiological outcomes associated with depression in rodent models? A systematic review. *Front Neuroendocrinol.* 2021;61:100896. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2020.100896>. EDN: QGBJQL.
95. Kokras N., Krokida S., Varoudaki T.Z. et al. Do corticosterone levels predict female depressive-like behavior in rodents? *J Neurosci Res.* 2021;99(1):324–331. <https://doi.org/10.1002/jnr.24686>. EDN: KRKSJG.
96. Todkar A., Granholm L., Aljumah M. et al. HPA axis gene expression and dna methylation profiles in rats exposed to early life stress, adult voluntary ethanol drinking and single housing. *Front Molecular Neurosci.* 2016;8:90. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2015.00090>.
97. Armario A., Belda X., Gagliano H. et al. Differential hypothalamic-pituitary-adrenal response to stress among rat strains: methodological considerations and relevance for neuropsychiatric research. *Curr Neuropsychopharmacol.* 2023;21(9):1906–1923. <https://doi.org/10.2174/1570159X21666221129102852>. EDN: BVIBNF.
98. Atkinson L., Jamieson B., Khoury J. et al. Stress physiology in infancy and early childhood: cortisol flexibility, attunement and coordination. *J Neuroendocrinol.* 2016;28(8). <https://doi.org/10.1111/jne.12408>.
99. Atrooz F., Alkadhi K.A., Salim S. Understanding stress: Insights from rodent models. *Curr Res Neurobiol.* 2021;2:100013. <https://doi.org/10.1016/j.crneur.2021.100013>.
100. Kirby E.D., Muroy S.E., Sun W.G. et al. Acute stress enhances adult rat hippocampal neurogenesis and activation of newborn neurons via secreted astrocytic FGF2. *Elife.* 2013;2:e00362. <https://doi.org/10.7554/eLife.00362>.
101. Harada H., Mori M., Murata Y. et al. Dynamic changes of behavioral despair, HPA axis activity, and hippocampal neurogenesis in male rats induced by social defeat stress. *J Integr Neurosci.* 2023;22(2):43. <https://doi.org/10.31083/j.jin2202043>. EDN: LLFQVG.
102. Eskandari F., Salimi M., Binayi F. et al. Investigating the effects of maternal separation on hypothalamic-pituitary-adrenal axis and glucose homeostasis under chronic social defeat stress in young adult male rat offspring. *Neuroendocrinology.* 2023;113(3):361–380. <https://doi.org/10.1159/000526989>. EDN: IYOONP.
103. van Bodegom M., Homberg J.R., Henckens M.J.A.G. Modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by early life stress exposure. *Front Cell Neurosci.* 2017;11:87. <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00087>. EDN: YGOSUG.
104. Suchecki D. Maternal regulation of the infant's hypothalamic-pituitary-adrenal axis stress response: Seymour 'Gig' Levine's legacy to neuroendocrinology. *J Neuroendocrinol.* 2018;30(7):e12610. <https://doi.org/10.1111/jne.12610>.
105. Suchecki D., Nelson D.Y., Van Oers H., Levine S. Activation and inhibition of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis of the neonatal rat: effects of maternal deprivation. *Psychoneuroendocrinology.* 1995;20(6):169–182. [https://doi.org/10.1016/0306-4530\(94\)00051-b](https://doi.org/10.1016/0306-4530(94)00051-b).
106. Halladay L.R., Herron S.M. Lasting impact of postnatal maternal separation on the developing BNST: Lifelong socioemotional consequences. *Neuropharmacology.* 2023;225:109404. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2022.109404>. EDN: JOXFYQ.
107. Huang H., Wang Q., Guan X. et al. Effects of enriched environment on depression and anxiety-like behavior induced by early life stress: A comparison between different periods. *Behav Brain Res.* 2021;411:113389. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.113389>. EDN: NVVYER.
108. Mohammadi S., Bashghareh A., Karimi-Zandi L., Mokhtari T. Understanding role of maternal separation in depression, anxiety, and pain behaviour: a mini review of preclinical research



- with focus on neuroinflammatory pathways. *Int J Dev Neurosci*. 2025;85(1):e70002. <https://doi.org/10.1002/jdn.70002>.
109. Pawluski J.L., Brummelte S., Barha C.K. et al. Effects of steroid hormones on neurogenesis in the hippocampus of the adult female rodent during the estrous cycle, pregnancy, lactation and aging. *Front Neuroendocrinol*. 2009;30(3):343–357. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2009.03.007>.
110. Gobinath A.R., Workman J.L., Chow C. et al. Sex-dependent effects of maternal corticosterone and SSRI treatment on hippocampal neurogenesis across development. *Biol Sex Differ*. 2017;8:20. <https://doi.org/10.1186/s13293-017-0142-x>.
111. Chu S.F., Zhang Z., Zhou X. et al. Low corticosterone levels attenuate late life depression and enhance glutamatergic neurotransmission in female rats. *Acta Pharmacol Sin*. 2021; 42(6):848–860. <https://doi.org/10.1038/s41401-020-00536-w>. EDN: CQOIVR.
112. D'Souza Urban J.A., Shamsur R. Animal stress models in the study of stress and stress related physiological and psychological derangements. *Matrix Science Pharma*. 2018;2(1):03–05. <https://doi.org/10.26480/msp.01.2018.03.05>.
113. Monteiro S., Roque S., de Sá-Calçada D. et al. An efficient chronic unpredictable stress protocol to induce stress-related responses in C57BL/6 mice. *Front Psychiatry*. 2015;6:6. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2015.00006>.
114. Millstein R.A., Holmes A. Effects of repeated maternal separation on anxiety- and depression-related phenotypes in different mouse strains. *Neurosci Biobehav Rev*. 2007;31(1):3–17. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2006.05.003>.
115. Murthy S., Gould E. Early Life Stress in rodents: animal models of illness or resilience? *Front Behav Neurosci*. 2018;12:157. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00157>.
116. Калинина Т.С., Сухарева Е.В., Дыгало Н.Н. Канонический и неканонический механизмы действия глюкокортикоидных гормонов стресса. *Успехи физиологических наук*. 2016;47(3):59–69. EDN: WMAPTV.
- Kalinina T.S., Sukhareva E.V., Dygalo N.N. Canonical and non-canonical mechanisms of glucocorticoid stress hormones action. *Progress in Physiological Science*. 2016;47(3):59–69. (In Russian). EDN: WMAPTV.
117. Ramsay J.M., Feist G.W., Varga, Z.M. et al. Whole-body cortisol response of zebrafish to acute net handling stress. *Aquaculture*. 2009;297(1–4):157–162. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2009.08.035>.
118. Abreu M.S., Giacomini A.C.V.V., Koakoski G. et al. Divergent effect of fluoxetine on the response to physical or chemical stressors in zebrafish. *PeerJ*. 2017;5:e3330. <https://doi.org/10.7717/peerj.3330>.
119. Idalencio R., Kalichak F., Rosa J.G.S. et al. Waterborne risperidone decreases stress response in zebrafish. *PLoS ONE*. 2015;10(10):e0140800. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140800>.
120. Abreu M.S., Koakoski G., Ferreira D. et al. Diazepam and fluoxetine decrease the stress response in zebrafish. *PLoS ONE*. 2014;9(7):e10322. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103232>.
121. Barreto R.E., Miyai C.A., Sanches F.H.C. et al. Blood cues induce antipredator behavior in Nile tilapia conspecifics. *PLoS ONE*. 2013;8(1):e54642. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054642>.
122. Barreto R.E., Barbosa A., Giassi A.C.C. et al. The 'club' cell and behavioural and physiological responses to chemical alarm cues in the Nile tilapia. *Mar Freshw Behav Physiol*. 2010;43(1):75–81. <https://doi.org/10.1080/10236241003654139>. EDN: NZQAXH.
123. Speedie N., Gerlai R. Alarm substance induced behavioural responses in zebrafish (*Danio rerio*). *Behav Brain Res*. 2008;188(1):168–177. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2007.10.031>.
124. Jameel M.K., Joshi A.R., Dawane J. et al. Effect of various physical stress models on serum cortisol level in Wistar rats. *J Clin Diagn Res*. 2014;8(3):181–183. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/7210.4116>.
125. Jaggi A.S., Bhatia N., Kumar N. et al. A review on animal models for screening potential anti-stress agents. *Neurol Sci*. 2011;32(6):993–1005. <https://doi.org/10.1007/s10072-011-0770-6>. EDN: PKOKSR.
126. Jiang Y.Q., Kawashima H., Iwasaki Y. et al. Differential effects of forced swim-stress on the corticotropin-releasing hormone and vasopressin gene transcription in the parvocellular division of the paraventricular nucleus of rat hypothalamus. *Neurosci Lett*. 2004;358(3):201–204. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2004.01.041>.
127. Kothiyal P., Ratan P. Antistress effect of *Fagopyrum esculentum* in rats subjected to forced swimming endurance test. *Pharmacol Online*. 2011;3:290–296.
128. Cho Y.J., Kim J.H., Yim H.E. et al. Role of corticotrophin-releasing factor in the stress-induced dilation of esophageal intercellular spaces. *J Korean Med Sci*. 2011;26(2):279–283. <https://doi.org/10.3346/jkms.2011.26.2.279>.
129. Dayas C.V., Buller K.M., Crane J.W. et al. Stressor categorization: acute physical and psychological stressors elicit distinctive recruitment patterns in the amygdala and in medullary noradrenergic cell groups. *Eur J Neurosci*. 2001;14(7):1143–1152. <https://doi.org/10.1046/j.0953-816x.2001.01733.x>.
130. Godoy L.D., Rossignoli M.T., Delfino-Pereira P. et al. A comprehensive overview on stress neurobiology: basic concepts and clinical implications. *Front Behav Neurosci*. 2018;12:127. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00127>. EDN: YILCKD.
131. de Kloet E.R., Joëls M., Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci*. 2005;6(6):463–475. <https://doi.org/10.1038/nrn1683>. EDN: MGRRMZ.
132. Reeb B.C., Akers K.G. Is neuroplasticity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis maternally mediated? *J Neurosci*. 2006;26(21):5589–5590. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1275-06.2006>.
133. Ulrich-Lai Y.M., Herman J.P. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10(6):397–409. <https://doi.org/10.1038/nrn2647>.
134. Joëls M., Baram T.Z. The neuro-symphony of stress. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10(6):459–466. <https://doi.org/10.1038/nrn2632>.
135. Geerling J.C., Shin J.-W., Chimenti P.C. et al. Paraventricular hypothalamic nucleus: Axonal projections to the brainstem. *J Neurophysiol*. 2010;103(9):1460–1499. <https://doi.org/10.1002/cne.22283>.



136. Schreck C.B., Tort L. The concept of stress in fish. *Fish Physiology*. 2016;35:1–34. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802728-8.00001-1>.
137. Wendelaar Bonga S.E. The stress response in fish. *Physiol Rev*. 1997;77(3):591–625. <https://doi.org/10.1152/physrev.1997.77.3.591>.
138. Pietsch C., Konrad J., Wernicke von Siebenthal E., Pawlak P. Multiple faces of stress in the zebrafish (*Danio rerio*) brain. *Front Physiol*. 2024;15:1373234. <https://doi.org/10.3389/fphys.2024.1373234>. EDN: EPQDUF.
139. Reid S.G., Perry S.F. Storage and differential release of catecholamines in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) and American eel (*Anguilla rostrata*). *Physiological Zoology*. 1994;67(1):216–237. <https://doi.org/10.1086/physzool.67.1.30163844>.
140. Karege F., Perret G., Bondolfi G. et al. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry research*. 2002;109(2):143–148. [https://doi.org/10.1016/S0165-1781\(02\)00005-7](https://doi.org/10.1016/S0165-1781(02)00005-7).
141. Licinio J., Wong M.L. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in stress and affective disorders. *Mol Psychiatry*. 2002;7(6):519. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001211>.
142. Radahmadi M., Alaei H., Sharifi M.R., Hosseini N. Effects of different timing of stress on corticosterone, BDNF and memory in male rats. *Physiol Behav*. 2015;139:459–467. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.12.004>.
143. Chen Z.-Y., Jing D., Bath K.G. et al. Genetic variant BDNF (Val66Met) polymorphism alters anxiety-related behavior. *Science*. 2006;314(5796):140–143. <https://doi.org/10.1126/science.1129663>.
144. Mervaala E., Fohr J., Kononen M. et al. Quantitative MRI of the hippocampus and amygdala in severe depression. *Psychol Med*. 2000;30(1):117–125. <https://doi.org/10.1017/S0033291799001567>. EDN: FOPFFZ.
145. Zhou C., Zhong J., Zou B. et al. Meta-analyses of comparative efficacy of antidepressant medications on peripheral BDNF concentration in patients with depression. *PLoS One*. 2017;12(2):e0172270. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172270>.
146. Gallo-Payet N., Battista M.C. Steroidogenesis — adrenal cell signal transduction. *Compr Physiol*. 2011;4(3):889–964. <https://doi.org/10.1002/cphy.c130050>.
147. Price J.S. An evolutionary perspective on anxiety and anxiety disorders. New insights into anxiety disorders. In Tech; 2013: 3–20. <https://doi.org/10.5772/52902>.
148. Ghisleni G., Capiotti K.M., Da Silva R.S. et al. The role of CRH in behavioral responses to acute restraint stress in zebrafish. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012;36(1):176–182. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.08.016>.
149. Liu J., Hu P., Qi X.R. et al. Acute restraint stress increases intrahypothalamic oestradiol concentrations in conjunction with increased hypothalamic oestrogen receptor β and aromatase mRNA expression in female rats. *J Neuroendocrinol*. 2011;23(5):435–443. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2011.02123.x>.
150. Parker M.O., Brock A.J., Walton R.T., Brennan C.H. The role of zebrafish (*Danio rerio*) in dissecting the genetics and neural circuits of executive function. *Front Neural Circuits*. 2013;7:63. <https://doi.org/10.3389/fncir.2013.00063>.
151. Andersen S.L., Lyss P.J., Dumont N.L., Teicher M.H. Enduring neurochemical effects of early maternal separation on limbic structures. *Ann N Y Acad Sci*. 1999;877(1):756–759. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb09317.x>.
152. Bondar N.P., Lepeshko A.A., Reshetnikov V.V. Effects of early-life stress on social and anxiety-like behaviors in adult mice: sex-specific effects. *Behav Neurol*. 2018;2018:1538931. <https://doi.org/10.1155/2018/1538931>. EDN: VDMICH.
153. Shams S., Khan A., Gerlai R. Early social deprivation does not affect cortisol response to acute and chronic stress in zebrafish. *Stress*. 2021;24(3):273–281. <https://doi.org/10.1080/10253890.2020.1807511>.
154. Ramsay J.M., Feist G.W., Varga Z.M. et al. Whole-body cortisol response of zebrafish to acute net handling stress. *Aquaculture*. 2009;297(1-4):157–162. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2009.08.035>.
155. Song C., Berridge K.C., Kalueff A.V. "Stressing" rodent self-grooming for neuroscience research. *Nat Rev Neurosci*. 2016;17(9):591. <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.103>. EDN: WVMNFB.
156. 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;17(1):45–59. <https://doi.org/10.1038/nrn.2015.8>. EDN: WOMWGN.
157. Sperry M.M., Yu Y.-H., Welch R.L. et al. Grading facial expression is a sensitive means to detect grimace differences in orofacial pain in a rat model. *Scientific reports*. 2018;8(1):1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-32297-2>. EDN: KYPDNA.
158. Andresen N., Wollhaf M., Hohlbaum K. et al. Towards a fully automated surveillance of well-being status in laboratory mice using deep learning: starting with facial expression analysis. *PLoS One*. 2020;15(4):e0228059. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228059>. EDN: ASNMBX.
159. Mayo L.M., Heilig M. In the face of stress: interpreting individual differences in stress-induced facial expressions. *Neurobiol Stress*. 2019;10:100166. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2019.100166>.
160. Brecht M., Freiwald W.A. The many facets of facial interactions in mammals. Current opinion in neurobiology. 2012;22(2):259–266. EDN: PKTKZF. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2011.12.003>.
161. Song C., Liu B.-P., Zhang Y.-P. et al. Modeling consequences of prolonged strong unpredictable stress in zebrafish: complex effects on behavior and physiology. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018;81:384–394. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.08.021>. EDN: XNOZPE.
162. Nicolaides N.C., Chrousos G., Kino T. et al. Glucocorticoid Receptor. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. 2000. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279171/> (accessed: 15.10.2025).
163. DeAbreu M.S., Demin K.A., Giacomini A.C.V., Amstislavskaya T.G., Strekalova T., Maslov G.O., Kositsin Y., Petersen E.V., Kalueff A.V. Understanding how stress responses and stress-related behaviors have evolved in zebrafish and mammals. *Neurobiology of Stress*. 2021;15:100405. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2021.100405>.



Об авторах

* **Сарнг Саналович Пюрвеев** — к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. E-mail: dr.purveev@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4467-2269>; SPIN: 5915-9767
Алеся Сергеевна Оськина — студентка 5-го курса, педиатрический факультет. E-mail: alesiaoskina4@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0000-8164-2504>; SPIN: 3925-1601
София Владимировна Уланова — студентка 5-го курса, педиатрический факультет. E-mail: sonya.ulanovaulanova@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0004-3809-058X>; SPIN: 5825-9157

* Автор, ответственный за переписку.
Corresponding author.

Authors' info

* **Sarng S. Purveev** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Pathological Physiology with a course in Immunopathology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: dr.purveev@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4467-2269>; SPIN: 5915-9767
Alesia S. Oskina — 5th year student, Pediatric Faculty. E-mail: alesiaoskina4@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0000-8164-2504>; SPIN: 3925-1601
Sofiia V. Ulanova — 5th year student, Pediatric Faculty. E-mail: sonya.ulanovaulanova@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0004-3809-058X>; SPIN: 5825-9157