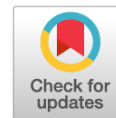


УДК 612.82

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF202119-122>

Научная статья



Принципы моделирования заболеваний мозга и их терапии на зебраданио (zebrafish)

А.В. Калувев

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;

Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова, Санкт-Петербург, Россия;

Научно-технологический университет «Сириус», Сочи, Россия;

Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия;

Уральский федеральный университет, Екатеринбург, Россия;

Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия;

Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины, Новосибирск, Россия;

Московский физико-технический институт, Москва, Россия

В настоящей вводной статье к тематическому спецвыпуску журнала излагаются актуальность и основные подходы к проблеме моделирования заболеваний мозга на лабораторных рыбах зебраданио — zebrafish (*Danio rerio*).

Ключевые слова: *Danio rerio*; зебраданио; мозг; патогенез; экспериментальные модели.

Как цитировать:

Калувев А.В. Принципы моделирования заболеваний мозга и их терапии на зебраданио (zebrafish) // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2022. Т. 20. № 2. С. 119–122. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF202119-122>

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF202119-122>

Research Article

Principles of modeling brain diseases and their therapy based on zebrafish studies

Allan V. Kalueff

Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;
A.M. Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, Saint Petersburg, Russia;
Sirius University of Science and Technology, Sochi, Russia;
Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;
Ural Federal University, Yekaterinburg, Russia;
Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia;
Research Institute of Neuroscience and Medicine, Novosibirsk, Russia
Moscow Institute of Physics and Technology, Moscow, Russia

Here, we introduce the multidisciplinary readers of the present specialized issue of the journal to the significance and principal approaches to modeling various brain disorders in laboratory fish species — the zebrafish (*Danio rerio*).

Keywords: *Danio rerio*; zebrafish; brain; pathogenesis; experimental models.

To cite this article:

Kalueff AV. Principles of modeling brain diseases and their therapy based on zebrafish studies. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2022;20(2):119–122. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF202119-122>

Received: 07.04.2022

Accepted: 16.05.2022

Published: 30.06.2022

Настоящий спецвыпуск журнала «Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии» — первое в России собрание статей по использованию зебраданио (*zebrafish*, *Danio rerio*) в нейробиологических и нейрофармакологических исследованиях. Значение зебраданио как модельного организма в биомедицине огромно и продолжает расти. Так, например, сегодня эти рыбы являются вторым (после мышей) наиболее используемым организмом в биомедицинских исследованиях и находят самое широкое применение в нейробиологии и нейрофармакологии — в силу высокой генетической и физиологической гомологии с человеком, удобства генетических манипуляций, низкой затратности содержания и потенциала для высокочувствительного скрининга препаратов. Зебраданио как модельный организм также характеризуют легкость фармакологических и иных экспериментальных манипуляций, наличие полностью секвенированного генома, высокий процент ортологов генов основных болезней человека, быстрое развитие, и богатый поведенческий репертуар, основные домены которого (когнитивный, локомоторный, социальный, аффективный и др.) являются эволюционно консервативными, и подобны таковым у грызунов и человека.

Отмечается также малый размер рыбы, короткий репродуктивный период и большое количество потомства от одного скрещивания (до 10^2 икринок), которое можно повторять каждые несколько дней. Один из важнейших факторов для изучения эмбриогенеза зебраданио — возможность скрининга зародыша на всех стадиях его развития. Все эти факторы делают зебраданио популярным модельным организмом в различных областях нейробиологии [1].

Мозг зебраданио, как и всех костистых рыб, демонстрирует особенности, присущие всем позвоночным. Однако из-за малых размеров, быстрого жизненного цикла и простоты анализа поведения у зебраданио становится возможным создание больших выборок с точными данными, благодаря чему эксперименты, поставленные на этом организме, имеют вес в доклинических исследованиях [2]. Высокое физиологическое сродство с человеком позволяет использовать зебраданио для симуляции различных внешних и внутренних нарушений [3], а также для испытания психоактивных веществ [4, 5]. Модель зебраданио сопоставима с млекопитающими моделями и в токсикологических исследованиях [6], по некоторым данным соответствуя аналогичным моделям млекопитающих на 55–100 % [7].

Отражая глобальные перспективы применения зебраданио в трансляционной нейробиологии, настоящее издание призвано помочь широкому кругу читателей лучше понять принципы использования зебраданио для исследований мозга в норме и при различных патологиях. Важность данного тематического сборника статей связана

также и с тем, что зебраданио служит не только идеальным модельным объектом для исследований, но и удобным организмом для образовательных программ, в том числе для проведения практикумов, самостоятельных студенческих проектов, лабораторных занятий и наглядных демонстраций. В будущем на основе этих статей авторами будет подготовлено учебно-методическое издание по моделированию заболеваний мозга на зебраданио.

Представленные статьи носят научно-практический и методический характер и охватывают самый широкий спектр вопросов, соответствуя основным нейроповеденческим доменам в биологической психиатрии: общая двигательная активность и тревожность, социальное поведение, когнитивные тесты, а также другие формы поведения. Каждая статья сборника содержит теоретическую часть, базовые понятия и глоссарий, необходимые для самостоятельного изучения и приложения на практике.

Следует подчеркнуть, что при моделировании расстройств центральной нервной системы перед учеными также стоит сложная задача преодоления разрыва между доклинической моделью и реальным пациентом. Действительно, никакая искусственная система не может полностью отразить все тонкости сложного патофизиологического процесса, а результаты экспериментов на животных далеко не всегда применимы в медицинской практике. Второй большой вызов — это острая необходимость в разработке новых парадигм и подходов в биологической психиатрии, прежде всего — выбор адекватного модельного объекта и теоретическая концептуализация применяемых подходов. Представленные статьи призваны помочь исследователям освоить, возможно, весьма новый для себя объект (зебраданио) и корректно, адекватно и грамотно применить его для решения широкого спектра стоящих перед ними научных задач.

Наконец, при проведении исследований стоит всегда помнить слова замечательного отечественного нейрофармаколога проф. И.П. Лапина: «...один эксперимент — не эксперимент, один тест — не тест, и одна доза — не доза». Поэтому наиболее полную картину наблюдаемых эффектов экспериментатор может получить только путем тщательного анализа данных, полученных с использованием не одного, а нескольких тестов на зебраданио, описанных в данном сборнике статей. Разумеется, воспроизводимость таких данных — еще один важный аспект любого серьезного исследования, и потребует не одно повторение опытов, прежде чем их результаты можно будет считать достоверными и надежными. Первые эксперименты, как правило, далеко не всегда окажутся удачными, но опыт, терпение и повторение позволят в итоге успешно освоить основные принципы работы с этим новым модельным организмом.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке Санкт-Петербургского государственного университета (госзадание, проект № 73026081), Уральского федерального университета и Научно-технологического университета «Сириус».

ADDITIONAL INFORMATION

Competing interests. The author declares that he has no competing interests.

Funding source. This work was supported by the Saint Petersburg State University (State Assignment, Project No. 73026081), Ural Federal University (Novosibirsk) and Sirius University of Science and Technology (Sochi).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kimmel C.B. Genetics and early development of zebrafish // *Trends Genet.* 1989. Vol. 5, No. 8. P. 283–288. DOI: 10.1016/0168-9525(89)90103-0
2. Kalueff A.V., Stewart A.M., Gerlai R. Zebrafish as an emerging model for studying complex brain disorders // *Trends Pharmacol Sci.* 2014. Vol. 35, No. 2. P. 63–75. DOI: 10.1016/j.tips.2013.12.002
3. Burrows D.R.W., Samarut E., Liu J., et al. Imaging epilepsy in larval zebrafish // *Eur J Paediatr Neurol.* 2020. Vol. 24. P. 70–80. DOI: 10.1016/j.ejpn.2020.01.006
4. Muller T.E., Fontana B.D., Bertencello K.T., et al. Understanding the neurobiological effects of drug abuse: Lessons from zebra-

- fish models // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2020. Vol. 100. P. 109873. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2020.109873
5. Martin N.R., Plavicki J.S. Advancing zebrafish as a model for studying developmental neurotoxicology // *J Neurosci Res.* 2020. Vol. 98, No. 6. P. 981–983. DOI: 10.1002/jnr.24621
6. Horzmann K.A., Freeman J.L. Making waves: new developments in toxicology with the zebrafish // *Toxicol Sci.* 2018. Vol. 163, No. 1. P. 5–12. DOI: 10.1093/toxsci/kfy044
7. Sipes N.S., Padilla S., Knudsen T.B. Zebrafish: as an integrative model for twenty-first century toxicity testing // *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2011. Vol. 93, No. 3. P. 256–267. DOI: 10.1002/bdrc.20214

REFERENCES

1. Kimmel CB. Genetics and early development of zebrafish. *Trends Genet.* 1989;5(8):283–288. DOI: 10.1016/0168-9525(89)90103-0
2. Kalueff AV, Stewart AM, Gerlai R. Zebrafish as an emerging model for studying complex brain disorders. *Trends Pharmacological Sci.* 2014;35(2):63–75. DOI: 10.1016/j.tips.2013.12.002
3. Burrows DRW, Samarut E, Liu J, et al. Imaging epilepsy in larval zebrafish. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020;24:70–80. DOI: 10.1016/j.ejpn.2020.01.006
4. Muller TE, Fontana BD, Bertencello KT, et al. Understanding the neurobiological effects of drug abuse: Lessons from zebrafish models.

- Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2020;100:109873. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2020.109873
5. Martin NR, Plavicki JS. Advancing zebrafish as a model for studying developmental neurotoxicology. *J Neurosci Res.* 2020;98(6):981–983. DOI: 10.1002/jnr.24621
6. Horzmann KA, Freeman JL. Making waves: new developments in toxicology with the zebrafish. *Toxicol Sci.* 2018;163(1):5–12. DOI: 10.1093/toxsci/kfy044
7. Sipes NS, Padilla S, Knudsen TB. Zebrafish: as an integrative model for twenty-first century toxicity testing. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2011;93(3):256–267. DOI: 10.1002/bdrc.20214

ОБ АВТОРЕ

Алан Валерьевич Калуев, д-р биол. наук, профессор; адрес: Россия, 199134, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7525-1950>; eLibrary SPIN: 4134-0515; e-mail: avkalueff@gmail.com

AUTHOR'S INFO

Allan V. Kalueff, Dr. Sci. (Biol.), Professor; address: 7-9, Universitetskaya em., 199134, Saint Petersburg, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7525-1950>; eLibrary SPIN: 4134-0515; e-mail: avkalueff@gmail.com