

УДК 612.82

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF202135-147>

Научная статья

Моделирование социального поведения с использованием зебрэданио (*Danio rerio*) в тестах социального взаимодействия, предпочтения, поведения в косяке и тесте на агрессию

Д.С. Галстян^{1, 2}, Т.О. Колесникова³, Ю.М. Косицын¹, К.Н. Забегалов³, М.А. Губайдуллина³, Г.О. Маслов^{3, 5}, К.А. Демин^{1, 3, 4}, А.В. Калуев^{1–8}

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;

² Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова, Санкт-Петербург, Россия;

³ Научно-технологический университет «Сириус», Сочи, Россия;

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия;

⁵ Уральский федеральный университет, Екатеринбург, Россия;

⁶ Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия;

⁷ Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины, Новосибирск, Россия;

⁸ Московский физико-технический институт, Москва, Россия

Социальное взаимодействие между особями одного вида — важный фактор нормального развития индивида в сообществе, нарушение которого считается проявлением многих психических расстройств. Для рыб зебрэданио (*Danio rerio*) описаны несколько методов диагностики нарушения социального поведения, включая тесты на социальное предпочтение и социальное взаимодействие, используемые для моделирования широкого спектра социальных фенотипов, потенциально значимых для изучения депрессии, патологической агрессии, шизофрении, аутизма и других заболеваний мозга. Важный и широко используемый метод для определения социального поведения — тест построения косяка, основанный на врожденной, генетически закрепленной особенности зебрэданио формировать стаи (косяки), плотность которых зависит от множества факторов, таких как присутствие хищника, воздействие фармакологических препаратов и др. Агрессия, наряду со способностью построения косяка, — так же важное проявление социального поведения, служащее при этом центральным звеном в ряде заболеваний мозга, таких как синдром нарушения контроля, кондуктивное расстройство и др. В настоящее время существуют различные методы оценки агрессивного поведения у зебрэданио, например тесты зеркального отражения, рассмотренные в настоящей статье.

Ключевые слова: зебрэданио; социальное взаимодействие; социальное предпочтение; групповое поведение; косяк; агрессия.

Как цитировать:

Галстян Д.С., Колесникова Т.О., Косицын Ю.М., Забегалов К.Н., Губайдуллина М.А., Маслов Г.О., Демин К.А., Калуев А.В. Моделирование социального поведения с использованием зебрэданио (*Danio rerio*) в тестах социального взаимодействия, предпочтения, поведения в косяке и тесте на агрессию // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2022. Т. 20. № 2. С. 135–147. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF202135-147>

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF202135-147>

Research Article

Studying social behavior in zebrafish (*Danio rerio*) in the tests of social interaction, social preference, behavior in the shoaling and aggression tasks

David S. Galstyan^{1, 2}, Tatyana O. Kolesnikova³, Yurii M. Kositsyn¹, Konstantin N. Zabegalov³, Mariya A. Gubaidullina³, Gleb O. Maslov^{3, 5}, Konstantin A. Demin^{1, 3, 4}, Allan V. Kalueff¹⁻⁸¹ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;² A.M. Granov Russian research center for radiology and surgical technologies, Saint Petersburg, Russia;³ Sirius University of Science and Technology, Sochi, Russia;⁴ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;⁵ Ural Federal University, Yekaterinburg, Russia;⁶ Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia;⁷ Research Institute of Neuroscience and Medicine, Novosibirsk, Russia⁸ Moscow Institute of Physics and Technology, Moscow, Russia

Social interactions between conspecifics are an important factor in normal development of an individual in a community, and their deficits correlate with multiple psychiatric disorders. Several methods for assessing social behavior and its deficits have been described for zebrafish (*Danio rerio*), and include tests for social preference and social interaction. These tests are commonly used to model a wide range of social phenotypes that are potentially relevant to studying depression, pathological aggression, schizophrenia, autism, and other brain diseases. An important and widely used method for determining social behavior is the shoaling test, based on the innate, genetically fixed feature of zebrafish to form shoals/schools, the density of which depends on many factors, such as the presence of a predator, the effect of pharmacological drugs, etc. Aggression, along with shoaling, is an important manifestation of social behavior, which is also a core symptoms of multiple brain diseases, such as control disorder and conduct disorder. Here, we discuss various methods for assessing aggressive behavior in zebrafish (e.g., the mirror reflection tests), and their shoaling agonistic behaviors.

Keywords: zebrafish; social interaction; social preference; group behavior; shoaling; aggression.

To cite this article:

Galstyan DS, Kolesnikova TO, Kositsyn YuM, Zabegalov KN, Gubaidullina MA, Maslov GO, Demin KA, Kalueff AV. Studying social behavior in zebrafish (*Danio rerio*) in the tests of social interaction, social preference, behavior in the shoaling and aggression tasks. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2022;20(2):135–147. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF202135-147>

Received: 14.04.2022

Accepted: 19.05.2022

Published: 30.06.2021

Взаимодействие между особями одного вида — главная составляющая социального поведения и фактор нормального развития индивида в сообществе. Нарушения взаимодействия с окружающими и социальная изоляция могут быть следствием многих психических расстройств [1]. В трансляционной диагностике расстройств центральной нервной системы у животных используют тест социального взаимодействия (social interaction test), результат которого отражает фенотипические проявления патогенеза, базирующийся на реципрокном изменении поведения зебраданио вследствие присутствия и действий других сородичей. Могут использоваться различные модификации теста, различающиеся по количеству предъявляемых стимулов и их качеству [2].

Для оценки группового поведения рыб ранее были описаны несколько методов, включая тесты на социальное предпочтение и социальное взаимодействие (рис. 1, 2). Изначально, этот тест широко применяли для грызунов, однако позднее был адаптирован и для водных позвоночных. Во время тестирования две особи помещают в одну клетку, не содержащую никаких других стимулов, и оценивают частоту и продолжительность избегания животного-стимула (тестера), замирания, подходов к тестеру, обнюхиваний, преследования, атаки, автогруминга и исследовательской активности тестируемого животного. Данный тест чувствителен к нарушениям социального поведения и часто его используют для оценки животных в моделях аутизма и шизофрении [3]. У зебраданио к 14-му дню мальки уже способны формировать плотные косяки. К 21-му дню социальные взаимодействия обусловлены определенными сигналами, которые особи посылают друг другу с помощью характерных паттернов плавания. К 30-му дню после вылупления зебраданио полностью формирует комплекс социальных паттернов, необходимых для установления контакта с сородичами [4].

Основные параметры, анализируемые в тесте социального взаимодействия, описание процедуры тестирования

Тестовая установка для зебраданио представляет собой прозрачный пластиковый контейнер, разделенный перегородками на три зоны: центральная, содержащая тестируемое животное, один пустой отсек и один отсек, содержащий незнакомую рыбу. Перегородки между зонами могут быть как непроницаемыми, в этом случае тестируемое животное получает только визуальный стимул, или иметь отверстия, обеспечивающие дополнительные ольфакторные стимулы, важные для вызова социальных реакций у зебраданио [5]. В некоторых модификациях данного теста используются камеры с двумя отсеками и перегородкой, которая может менять свою проницаемость и позволять рыбам видеть сородича во время тестовой сессии, но не во время адаптационного периода [6].

В тесте социального взаимодействия для зебраданио оценивают следующие параметры: общую пройденную дистанцию экспериментального животного, расстояние до перегородки, время взаимодействия в процентах (отношение времени, проведенного возле перегородки к общему времени теста), время, проведенное возле перегородки (зона 5–6 см), и число заходов в зону возле перегородки. При автоматизированной обработке анализ траекторий движения опытной и тестовой рыбы (тестера) необходим для выявления четких фенотипов социальных взаимодействий. Тестирование обычно проводят в два этапа:

1) габитуация в течение 10 мин, когда тестовому животному позволяют исследовать аквариум, без предъявления стимула;

2) тестирование в течение 10 мин, когда тестовому животному предъявляют сородича или его изображение и фиксируют его поведение.

Кроме социальных взаимодействий двух незнакомых особей можно выделить такую категорию социального поведения, как половое поведение. Для самок и самцов характерны определенные паттерны поведения, подразделяемые на соответствующие стадии. Для самок к этим паттернам можно отнести приближение (подплывание), сопровождение, присутствие рядом, преследование и откладка яиц. У самцов половое поведение включает погоню, позицию «нос-хвост» (самец подплывает к самке сзади и касается ее хвоста), плавание кругами (самка оказывается внутри круга), поведение подрагивания, когда самец совершает мелкие дрожжиские движения телом и плавание зигзагом [7]. Таким образом, социальные взаимодействия во время спаривания также могут быть оценены количественно вручную или с помощью компьютерной обработки.

Наряду с социальным взаимодействием описано узнавание особью сородичей (социальное узнавание, social recognition). Экспериментальные животные, имеющие доступ к ольфакторным и визуальным сигналам от сородича, быстрее определяют, является ли он знакомым или незнакомцем. Установка для тестирования состоит из трех отсеков — центрального и двух боковых.

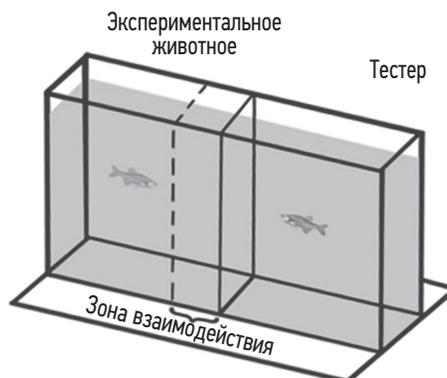


Рис. 1. Пример теста социального взаимодействия зебраданио

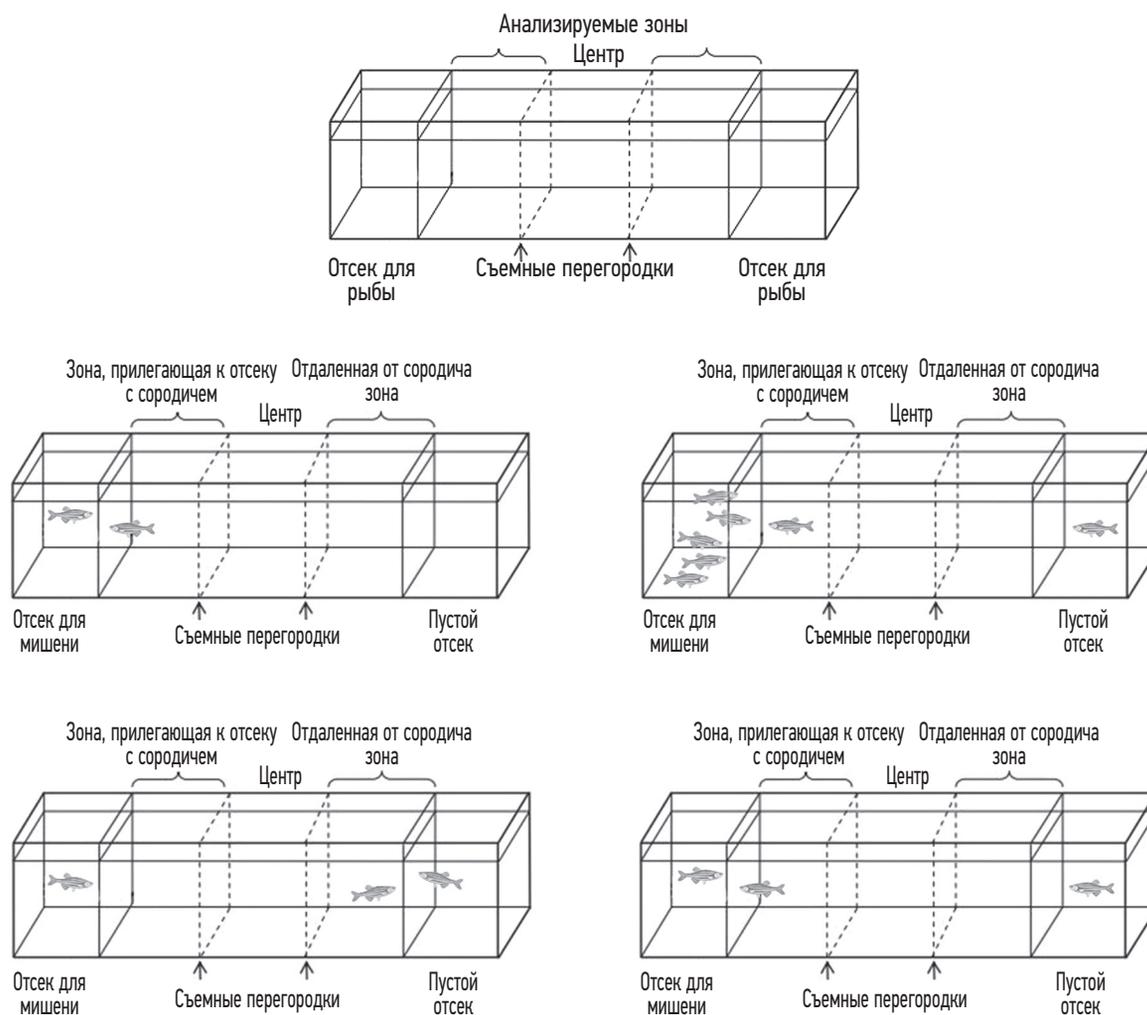


Рис. 2. Модификации теста социального предпочтения у зебрданио: верхняя панель — классический тест для двух зебрданио (счет ячеек слева направо); средняя панель — слева тест для сравнения между двумя рыбами (экспериментальная рыба во 2-й ячейке), справа — между группой и одиночной рыбой (экспериментальная рыба во 2-й ячейке, родственная рыба в 5-й ячейке); нижняя панель — тест на предъявление знакомой и незнакомой рыбы, слева — знакомая рыба в 1-й ячейке, незнакомые рыбы в 4-й и 5-й ячейках; справа — знакомые рыбы в 1-й и 5-й ячейках, незнакомая рыба во 2-й ячейке

Все отсеки разделены перегородками, не имеющими отверстий. Поведенческий тест состоит из трех этапов:

- 1) габитуация в течение 15 мин;
- 2) обучение. На данном этапе животному предлагают взаимодействовать с двумя незнакомыми рыбами, находящимися в боковых отсеках, в течение 20 мин. Оценивается время, проведенное возле перегородок с незнакомцами. Незнакомые животные имеют то же происхождение, возраст и размер, что и тестируемые рыбы;
- 3) тестирование через 24 ч после обучения. На данном этапе одну из рыб в боковом отсеке заменяют на новую, представляющую собой незнакомую особь. Оценивают время, проведенное возле каждого из отсеков со знакомой и незнакомой рыбой.

Тест социального предпочтения (social preference test) — еще один важный тест социального поведения зебрданио. В этом тесте животные обычно проводят больше времени рядом с группой зебрданио (по сравнению с одной рыбой), демонстрируя распознавание/

предпочтение родственников и проводя больше времени в процессе социального исследования новых (незнакомых) зебрданио [8] (табл. 1, рис. 2).

В классическом варианте теста используются две особи, которых изолируют друг от друга в 50-см аквариуме из оргстекла, разделенном на 5 ячеек размером 10×10 см (рис. 2) [9]. Разделительные межъячеечные стекла обеспечивают нахождение рыб в разных частях, но при этом пропускают визуальные сигналы, достаточные для вызова сильных социальных фенотипов. В разделителях могут быть сделаны отверстия для циркуляции воды, что дает дополнительные (обонятельные или вибрационные) сигналы, важные для запуска социальных реакций у зебрданио.

Рыбу-мишень помещают в отсек для мишени, отделенный перегородкой от остальной части экспериментальной установки (рис. 2). Зебрданио контрольной группы индивидуально запускают в центральную часть установки, временно оказавшись обособленными

Таблица 1. Ключевые поведенческие маркеры в тесте социального предпочтения у зебрэданио [10]

Поведенческий маркер	Описание
Продолжительность нахождения в зоне, прилегающей к отсеку с сородичем, с	Время, проведенное рыбой около сородича
Продолжительность заходов в зону, удаленную от сородича, с	Время, проведенное рыбой вдали от сородича
Продолжительность заходов в центральную зону, с	Время, проведенное рыбой в центральной части установки
Число заходов в зону, прилегающую к отсеку с сородичем	Количество заходов в зону, прилегающую к отсеку с сородичем
Число заходов в зону, удаленную от отсека с сородичами	Количество заходов в зону, удаленную от отсека с сородичем
Общее число заходов в отсеки	Сумма заходов в прилегающую и удаленную зоны экспериментальной установки
Соотношение числа заходов в зону, прилегающую к сородичам, к удаленной от объекта зоне	Соотношение между количеством заходов в зону, прилегающую к отсеку с сородичем, и заходами в удаленную зону
Соотношение числа заходов в зону, прилегающую к сородичам, к общему числу заходов в отсеки	Соотношение между количеством заходов в зону, прилегающую к отсеку с сородичем, и общими заходами во все экспериментальные зоны

сьемными перегородками. После 30-секундной габитуации каждой из групп эти перегородки аккуратно приподнимаются и производится 6-минутная видеорегистрация поведения контрольной группы в экспериментальной установке. Поведение рыбы оценивают вручную с помощью RealTimer, либо с использованием системы автоматической регистрации поведения EthoVision XT.

В целом, как и тест социального взаимодействия, акватический тест социального предпочтения — удобный и быстрый метод анализа социального поведения зебрэданио, его можно использовать для моделирования широкого спектра социальных фенотипов, потенциально значимых для изучения депрессии, патологической агрессии, шизофрении, аутизма и других заболеваний мозга.

Основные параметры, анализируемые в тесте социального поведения в косяке и тесте на агрессию

Характеристика социальных агонистических взаимодействий является ключевым подходом к изучению социального поведения как у животных, так и человека. Дефицит социального поведения представляет собой общий фенотип различных нейроповеденческих расстройств, включая аутизм и шизофрению [11, 12]. Тест построения косяка (ТПК) — важный тест для оценки группового (стайного) поведения зебрэданио, и будет рассмотрен в контексте социального домена у этих рыб.

Под термином «стая» (school) в контексте лабораторных нейробиологических исследований понимается относительно большая группа особей одного вида, которые «ориентированы строго в одном направлении, располагаются на определенном расстоянии друг от друга и сохраняют свое единство и синхронность действий во время перемещений» [13]. Косяк (shoal) — это относительно небольшая и менее поляризованная группа или скопление рыб одного вида, обычно привлеченные какими-либо внешними стимулами [13]. В таких

скоплениях не наблюдается столь четкой организованности, как в стае, и в них нет четкой внутренней структуры, а плотность группы, как правило, ниже.

Стайность — врожденная, генетически закрепленная форма поведения зебрэданио, которая поддерживается на протяжении всей жизни [14] и может регулироваться социальным обучением [2]. На социальное взаимодействие между особями оказывают влияние множество факторов, таких как генетика, окружающая среда, фармакологические манипуляции и др. Концептуально, для анализа группового поведения зебрэданио используется ТПК. Размер косяка может варьироваться от 2 до 8 особей, но наиболее предпочтительно брать в эксперимент от 4 до 6 особей. Основные параметры для оценки социальных взаимодействий в косяке: среднее расстояние между особями и средняя продолжительность взаимодействия, определяющаяся как время, в течение которого особь находилась вблизи (в пределах 0,5 см) другого объекта [15].

Воздействие с различными фармакологическими агентами может нарушать стайное поведение у рыб. Так, например, галлюциногенные препараты — диэтил-амид d-лизергиновой кислоты (ЛСД), ибогаин и дизоципин — увеличивают расстояние между особями, нарушая нормальные социальные взаимодействия между рыбами [15, 16]. Снижается также средняя продолжительность взаимодействия. Другой галлюциногенный препарат, мескалин, снижает среднее расстояние между особями, тогда как фенциклидин не имеет никакого влияния на организацию группы [17]. Подобным образом воздействием препаратами ряда бензодиазепинов (бромазепам и клоназепам) приводит к разобщению особей в стае или косяке [18]. Так, например, действие кетамина и эмбриональное воздействие этанолом снижает среднее расстояние между особями в ТПК [19], а экспозиция этанола ведет к сплочению особей в низких концентрациях и разобщению — в высоких [20–22]. Растительный алкалоид

резерпин вызывает депрессивно-подобный социальный дефицит у зебраданио, снижающий стайное поведение [5].

Нейропептиды также оказывают воздействие на социальное поведение зебраданио. Например, воздействие вазотоцином (аналог вазопрессина у млекопитающих) уменьшает социальные взаимодействия в стае, в то время как изотоцин (аналог окситоцина у млекопитающих) оказывает минимальное влияние на взаимодействие особей в стае [23]. Обогащение среды так же может влиять на социальные взаимодействия в стае. Так, например, помещение группы животных в новый аквариум, содержащий искусственные растения, изначально будет представлять потенциально опасную среду, что приведет к формированию плотной стаи, однако, по мере габитуации (2–3 ч) произойдет разобщение особей, стая полностью расформируется, и зебраданио предпочитают проводить время поодиночке или парами возле искусственных растений [24].

Среди нейроповеденческих расстройств, отражающих нарушения социального поведения, можно отметить расстройства аутистического спектра, шизофрению, а также другие расстройства социального поведения. Модели данных заболеваний также изучены на зебраданио. Оценка параметров формирования плотной стаи — один из способов обнаружить наличие нейроповеденческих нарушений у модельных организмов. Так, например, индуцированные экспериментально состояния, подобные аутизму и шизофрении, вызывают полное разобщение косяка зебраданио (увеличение средней дистанции между особями в ТПК), тем самым демонстрируя сходство поведенческих ответов с людьми с социальными нарушениями центральной нервной системы (ЦНС) [25].

Агрессия представляет собой поведение, целью которого становится причинение физического или психического ущерба представителям (особям) своего или чужого вида [26]. В животном мире существует два основных агрессивных паттерна: реактивная (оборонительная) и проактивная (наступательная) агрессия [27]. Несмотря на то что агрессия — это физиологически нормальный ответ на широкий спектр внешних стимулов, нередко данное состояние сопутствует серьезным нарушениям ЦНС, а также служит центральным звеном в ряде заболеваний мозга, таких как синдром нарушения контроля, кондуктивное расстройство и вызывающее оппозиционное расстройство [28].

Как и в случае с другими нейropsychиатрическими заболеваниями, агрессия включает звено ЦНС и эндокринный компонент — гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему и эпифиз, осуществляющих свою регуляцию посредством кортизола, половых гормонов, аргинин-вазопрессина и мелатонина [29, 30]. Со стороны ЦНС в агрессию вовлечены медиальная префронтальная кора, орбитальная фронтальная кора, передняя поясная кора, полосатое тело, амигдала, нейральная часть гипоталамуса, таламус, прилежащая область покрышки и серое вещество водопровода [31], функционирующих через моноамин-, глутамат- и гистаминергическую системы, а также гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК) и эндоканнабиноиды [32–35].

У зебраданио, как и у остальных позвоночных, временная структура и основные стадии акта агрессии эволюционно консервативны и представляют характерную последовательность действий: демонстрация угрозы, обоюдные атаки, атака победителем проигравшего, преследование/убегание, окончание преследования или замирание — фризинг (рис. 3) [36]. В связи с этим долгое время наиболее распространенная экспериментальная модель и поведенческий тест агрессии на зебраданио были представлены парными поединками между особями (обычно одного пола) из разных популяций [36], что соответствовало классической модели агрессии «резидент – чужак» на грызунах [37]. Однако, несмотря на наглядность, данная модель имеет ряд недостатков, в том числе сильное стрессирование экспериментальных животных (даже в случае животного-победителя), что может коренным образом повлиять на ключевые нейробиологические маркеры агрессии.

Другая, легко воспроизводимая и хорошо регистрируемая модель, включает в себя провокацию агрессии у зебраданио при помощи теста зеркального отражения (ТЗО, mirror test или mirror biting/exposure test), поскольку рыбы не способны осознавать свое отражение и принимают его за другую рыбу, и таким образом испытываемые рыбы не получают физических повреждений, как в предыдущем тесте [38, 39]. Представленная ниже методика основана на оригинальном протоколе ТЗО, однако имеет некоторые модификации [40].

Лабораторные животные. Линия — дикий тип, оптимальный возраст — 6–8 мес., соотношением полов — 1 : 1.



Рис. 3. Проявление агрессии у зебраданио: *a* — боковая демонстрация (lateral display); *b* — парный поединок (dual confrontation), кружение двух особей относительно друг друга, с укусами и ударами плавниками; *c* — атака (charge) победителя с преследованием (chasing) проигравшего; *d* — преследование/убегание (fleeing), окончательная победа/капитуляция. Последняя стадия (не обозначена на рисунке): у победителя (доминанта) — прекращение преследования и нахождение в более высоких слоях воды, у проигравшего (субордината) — поза подчинения (фризинг, нахождение в придонной области теста)

Количество животных в одной экспериментальной группе — 20. Рекомендуется использовать интактных животных, прошедших 20-дневную акклиматизацию. К анализу в Т30 также допускается рыба, поведение которой ранее оценивалось в тесте незнакомого аквариума (ТНА), поскольку фактор неизвестности окружающей среды не имеет определяющего влияния на показатели агрессии.

Оборудование: 1) тестовые аквариумы прямоугольной формы приблизительно длиной 20 см, шириной 5 см и высотой 15–17 см (как стандартный тест на тревогу — ТНА) с заранее отгороженной 4-см «зоной возле зеркала» (рис. 4); 2) зеркала, подогнанные под размеры боковой стенки тестового аквариума (ширина 5 см, высота 15–17 см), либо относительно внутренней поверхности боковой стенки (встраиваемое зеркало); 3) видеокамеры с разрешением не менее 1280 × 720 (HD) и креплением или штативом, позволяющим съемку сбоку.

Ход работы. Краткая схема эксперимента представлена на рис. 4. Тестовые аквариумы располагаются на устойчивой лабораторной мебели на чистом белом фоне с целью создания контрастности объекта

для эффективной видеорегистрации и точной дальнейшей обработки видеозаписей. Попадание зеркальной части в объектив камеры должно быть минимальным, а задняя стенка, создающая белый фон, должна отстоять от аквариумов Т30 таким образом, чтобы на нее не падала тень объекта. До начала видеорегистрации тестовый аквариум наполняют чистой водой в полном объеме до самых краев, чтобы исключить появление волн в анализируемой области и искажение фона. Должны быть также удалены все подтеки и капли на наружной поверхности аквариума для адекватного определения объекта при автоматической обработке поведения в программе EthoVision XT.

Сразу после начала видеосъемки рыбу аккуратно сачком помещают в тестовый аквариум. Затем производится видеосъемка в течении 5–6 мин. Перед каждой новой съемкой необходимо провести полную смену воды в тестовом аквариуме, так как химические стимулы предыдущей рыбы могут исказить результаты последующих наблюдений. Полученные видеозаписи обрабатывают с помощью либо программы EthoVision XT, либо RealTimer.

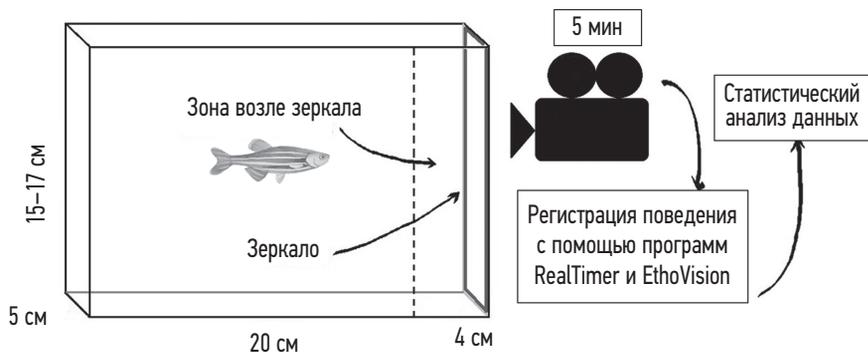


Рис. 4. Методика стимулирования агрессии у зебр аданио в тесте зеркального отражения (зеркало помещено на правую торцевую стенку)

Таблица 2. Влияние фармакологических агентов на уровень агрессии у зебр аданио [31]

Соединение	Детали обработки	Эффекты
Этанол	0,25 %, 1 ч	Повышение агрессии в Т30
Таурин	42 и 400 мг/л, 1 ч	Повышение агрессии в Т30
Бисфенол А	10 и 500 мкг/л, 6 мес.	Снижение агрессии в Т30
Кетамин	2, 20 и 40 мг/л, 20 мин	Повышение агрессии в Т30 при 2 мг/л, понижение агрессии при 20 и 40 мг/л
Эстрадиол	10 и 500 мкг/л, 6 мес.	Нет значимых изменений
Перфтороктансульфонат	2 мкмоль, 3–120 дней после оплодотворения	Снижение агрессии между самцами в ТОП
Глифосат	0,01, 0,065 и 0,5 мг/л, 96 ч	Снижение агрессии в Т30
Паракват	20 мг/кг 6 раз в течение 16 дней	Повышение агрессии в Т30
Дизоцилпин (МК-801)	5 мкмоль, 15 мин	Понижение агрессии в Т30
Диазепам	16 мкг/л, 15 мин	Нет значимых изменений в Т30
Окситоцин	10 нг/кг	Предотвращение антиагрессивного действия дизоцилпина и повышение агрессии в Т30
Флуоксетин	5 мг/л, 2 ч	Снижение агрессии у доминантов, и повышение бесстрашия у субординатов

Примечание. Т30 — тест зеркального отражения, ТОП — тест открытого поля.

Ключевые поведенческие маркеры агрессии (см. также табл. 2):

- латентный период первого захода в зону возле зеркала, с — время, прошедшее с момента начала регистрации поведения до первого пересечения линии, отделяющей зону возле зеркала;
- частота заходов в зону возле зеркала — количество пересечений зоны возле зеркала со стороны остальной части тестового аквариума;
- суммарное время пребывания в зоне возле зеркала, с.
- латентный период первого рывка в зону возле зеркала, с — время, прошедшее с момента начала регистрации поведения до первого рывка в зону возле зеркала;
- частота дартинга в сторону зеркала — количество совершенных рывков в зону возле зеркала;
- латентный период первого взаимодействия с зеркалом, с — время, прошедшее с момента начала регистрации поведения до первого столкновения с зеркалом или укуса экспериментальным животным собственного отражения;
- продолжительность взаимодействия с зеркалом, с — продолжительность серий тарана и укусов зеркала.
- частота взаимодействий с зеркалом — количество серий тарана и укусов зеркала;
- частота тарана зеркала — количество актов тарана (боданий) зеркала;
- частота укусов зеркала — количество укусов собственного отражения.

Последние два параметра измеряются в замедленном времени и в режиме увеличения масштаба видеозаписи, а также служат вспомогательными маркерами агрессии у зебраданио.

Параметры двигательной активности:

- общая пройденная дистанция, м;
- общая скорость, м/с;
- продолжительность передвижения объекта с высокой скоростью, с;
- частота высокоскоростных движений;
- частота разворотов.

Из существующих на данный момент фармакологических моделей патологической агрессии на зебраданио наиболее распространенной является поведение, обусловленное острым введением малых доз этанола [42]. В дозозависимой манере зебраданио из экспериментальных групп демонстрируют характерное увеличение частоты атак и преследований в поведенческих тестах [43], а при хроническом введении этанола — устойчивое изменение нейрохимического и генетического профиля в сторону агрессивного фенотипа [44]. Еще более интересная ситуация наблюдается при совместном введении этанола и другого проагрессивного соединения, таурина, когда рыба из данной экспериментальной группы становится значительно агрессивней своих сородичей, подвергавшихся введению либо только этанола, либо

таурина [45]. Проагрессивным потенциалом могут обладать также и некоторые вещества с анксиолитическими свойствами. Так, известный антидепрессант флуоксетин в хронических дозах снижает у зебраданио агрессивные маркеры в ТЗО, а в острых уравнивает поведение доминантов и субординатов в аналогичной парадигме [46, 47]. То же касается и кетамина, который в средних дозах имеет анксиолитический эффект, а также стимулирует агрессию у зебраданио [48]. Обратным же эффектом по отношению к уровню агрессии у самцов зебраданио и в аналогичных экспериментах с млекопитающими обладают женские половые гормоны и их синтетические аналоги. Все они снижают уровень агрессии у доминантных особей, в некоторых случаях стимулируя у них субординатное поведение [49, 50].

Генетических моделей агрессии на зебраданио создано не так много к настоящему моменту. Среди них особым образом выделяется мутантная линия шпигельданио (*Spiegelanio*), показывающая сниженную экспрессию в мозге рецептора фактора роста фибробластов 1а (*fgfr1a*) и высокие уровни гистамина в мозге. При этом при исследовании агрессии в ТЗО шпигельданио очень долгое время пребывает в зоне возле зеркала, а также совершает частые атаки и в сторону своего отражения [51]. Помимо гистаминергической модели агрессии ведутся работы по созданию модели агрессии на зебраданио, связанной с эндоканнабиноидной системой, учитывая хорошо доказанный проагрессивный фенотип у мышей с усиленных сигналингом 2-арахидоноилглицерола [52]. Вовлечение эндоканнабиноидов в повышение уровня агрессии также отчасти доказывается на зебраданио с нокаутом генов ферментов, ответственных за синтез эндоканнабиноидов, гидролаз амидов жирных кислот (*faah1* и *faah2*). Подобная линия зебраданио показывает ярко-выраженный тревожный фенотип [53]. Точно такая же ситуация наблюдается и в случае с монооксидом азота (NO) — важным мессенджером в нервной системе. Полные нокауты зебраданио по гену, экспрессирующему NO-синтазу 1 (NOS1), демонстрируют менее агрессивное поведение и большое количество тревожных маркеров [54].

Эти примеры доказывают высокий потенциал зебраданио в экспериментальных исследованиях этого состояния ЦНС. Однако на сегодняшний день остается много невыясненных механизмов агрессии, которые можно исследовать только в экспериментальных моделях на лабораторных животных, в том числе на зебраданио (табл. 3). Учитывая простоту поведенческих тестов, а также сходство нейрохимических и генетических особенностей с млекопитающими, развитие моделей агрессии на зебраданио станет важным дополнением к уже имеющимся экспериментальным дизайнам, а также поможет расширить базу знаний о данном сложном полигенном расстройстве.

Таблица 3. Соотношение человеческих фенотипов агрессии с таковыми у грызунов и зебрданио [41]

Человек	Грызуны	Зебрданио
Деадаптивная агрессия	Кокаиновая наступательная агрессия (сирийский хомяк)	Парные столкновения (дикий тип, линия АВ)
Непрекращающаяся физическая агрессия	Пренатальное введение алкоголя (мыши, крысы)	Непредсказуемый хронический стресс (дикий тип)
Непостоянная физическая агрессия	Парадигма «резидент – чужак» (мыши-самцы линии C57BL/6J)	Тест зеркального отражения (дикий тип)
Агрессия, вызванная детским страхом	Регулярный физический контакт с человеком с целью стимуляции оборонительной обусловленной страхом агрессии (взрослые самцы крыс)	Присутствие хищника (GloFish®)
Эпизодическое нарушение самоконтроля	Электрическая стимуляция парных поединков (самцы крыс линии Лонг-Эванс)	Установление социальной иерархии (самцы линии АВ)
Психопатия (инструментальная агрессия)	Серия парных поединков между самцами, конкурентная агрессия (калифорнийский хомяк)	Установление социальной иерархии (самцы линии АВ)

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого автора: Д.С. Галстян, Т.О. Колесникова, Ю.М. Косицын, К.Н. Забегалов, М.А. Губайдуллина, Г.О. Маслов — написание статьи и анализ данных; К.А. Демин, А.В. Калуев — рецензирование статьи и разработка общей концепции.

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

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке Санкт-Петербургского государственного университета (госзадание, проект № 73026081).

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. Contribution of each author: D.S. Galstyan, T.O. Kolesnikova, Yu.M. Kositsyn, K.N. Zabegalov, M.A. Gubaidullina, G.O. Maslov — manuscript drafting, writing and pilot data analyses; K.A. Demin, A.V. Kalueff — paper reconceptualization and general concept discussion.

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

Funding source. The work was carried out with the support of St. Petersburg State University (State assignment, project No. 73026081).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- House J.S., Landis K.R., Umberson D. Social relationships and health // *Science*. 1988. Vol. 241, No. 4865. P. 540–545. DOI: 10.1126/science.3399889
- Engeszer R.E., Ryan M.J., Parichy D.M. Learned social preference in zebrafish // *Curr Biol*. 2004. Vol. 14, No. 10. P. 881–884. DOI: 10.1016/j.cub.2004.04.042
- Семёнова А.А., Лопатина О.Л., Салмина А.Б. Модели аутизма и методики оценки аутистически-подобного поведения у животных // *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2020. Т. 70, № 2. С. 147–162. DOI: 10.31857/S0044467720020112
- Stednitz S.J. The Social Brain of Zebrafish: [dissertation]. University of Oregon, 2019. 84 p.
- Stewart A.M., Nguyen M., Wong K., et al. Developing zebrafish models of autism spectrum disorder (ASD) // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014. Vol. 50. P. 27–36. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2013.11.014
- Stednitz S.J., McDermott E.M., Ncube D., et al. Forebrain control of behaviorally driven social orienting in zebrafish // *Curr Biol*. 2018. Vol. 28, No. 15. P. 2445–2451. e3. DOI: 10.1016/j.cub.2018.06.016
- Orger M.B., de Polavieja G.G. Zebrafish behavior: opportunities and challenges // *Ann Rev Neurosci*. 2017. Vol. 40. P. 125–147. DOI: 10.1146/annurev-neuro-071714-033857
- Saverino C., Gerlai R. The social zebrafish: behavioral responses to conspecific, heterospecific, and computer animated fish // *Behav Brain Res*. 2008. Vol. 191, No. 1. P. 77–87. DOI: 10.1016/j.bbr.2008.03.013
- Kalueff A.V., Stewart A.M. Zebrafish protocols for neurobehavioral research. New York: Humana Press, 2012. 357 p. DOI: 10.1007/978-1-61779-597-8
- Grossman L., Stewart A., Gaikwad S., et al. Effects of piracetam on behavior and memory in adult zebrafish // *Brain Res Bull*. 2011. Vol. 85, No. 1–2. P. 58–63. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2011.02.008
- Veness C., Prior M., Bavin E., et al. Early indicators of autism spectrum disorders at 12 and 24 months of age: A prospective, longitudinal comparative study // *Autism*. 2012. Vol. 16, No. 2. P. 163–177. DOI: 10.1177/1362361311399936
- Figueira M.L., Brissos S. Measuring psychosocial outcomes in schizophrenia patients // *Curr Opin Psychiatry*. 2011. Vol. 24, No. 2. P. 91–99. DOI: 10.1097/YCO.0b013e3283438119
- Касумян А.О., Павлов Д.С. Стайное поведение рыб. Москва: Товарищество научных изданий КМК, 2018. 274 с.
- Miller N., Gerlai R. Quantification of shoaling behaviour in zebrafish (*Danio rerio*) // *Behav Brain Res*. 2007. Vol. 184, No. 2. P. 157–166. DOI: 10.1016/j.bbr.2007.07.007

15. Green J., Collins C., Kyzar E.J., et al. Automated high-throughput neurophenotyping of zebrafish social behavior // *J Neurosci methods*. 2012. Vol. 210, No. 2. P. 266–271. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2012.07.017
16. Cachat J., Kyzar E.J., Collins C., et al. Unique and potent effects of acute ibogaine on zebrafish: the developing utility of novel aquatic models for hallucinogenic drug research // *Behav Brain Res*. 2013. Vol. 236. P. 258–269. DOI: 10.1016/j.bbr.2012.08.041
17. Kyzar E.J., Collins C., Gaikwad S., et al. Effects of hallucinogenic agents mescaline and phencyclidine on zebrafish behavior and physiology // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012. Vol. 37, No. 1. P. 194–202. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2012.01.003
18. Schaefer I.C., Siebel A.M., Piato A.L., et al. The side-by-side exploratory test: a simple automated protocol for the evaluation of adult zebrafish behavior simultaneously with social interaction // *Behav Pharmacol*. 2015. Vol. 26, No. 7. P. 691–696. DOI: 10.1097/FBP.0000000000000145
19. Buske C., Gerlai R. Early embryonic ethanol exposure impairs shoaling and the dopaminergic and serotonergic systems in adult zebrafish // *Neurotoxicol Teratol*. 2011. Vol. 33, No. 6. P. 698–707. DOI: 10.1016/j.ntt.2011.05.0009
20. Riehl R., Kyzar E., Allain A., et al. Behavioral and physiological effects of acute ketamine exposure in adult zebrafish // *Neurotoxicol Teratol*. 2011. Vol. 33, No. 6. P. 658–667. DOI: 10.1016/j.ntt.2011.05.011
21. Speedie N., Gerlai R. Alarm substance induced behavioral responses in zebrafish (*Danio rerio*) // *Behav Brain Res*. 2008. Vol. 188, No. 1. P. 168–177. DOI: 10.1016/j.bbr.2007.10.031
22. Kurta A., Palestis B.G. Effects of ethanol on the shoaling behavior of zebrafish (*Danio rerio*) // *Dose-Response*. 2010. Vol. 8, No. 4. ID dose-response. 10–008. Palestis. DOI: 10.2203/dose-response.10-008.Palestis
23. Lindeyer C.M., Langen E.M., Swaney W.T., Reader S.M. Nonapeptide influences on social behaviour: effects of vasotocin and isotocin on shoaling and interaction in zebrafish // *Behaviour*. 2015. Vol. 152, No. 7–8. P. 897–915. DOI: 10.1163/1568539X-00003261
24. Delaney M., Follet C., Ryan N., et al. Social interaction and distribution of female zebrafish (*Danio rerio*) in a large aquarium // *Biol Bull*. 2002. Vol. 203, No. 2. P. 240–241. DOI: 10.2307/1543418
25. Liu C.-x., Li C.-y., Hu C.-c., et al. CRISPR/Cas9-induced shank3b mutant zebrafish display autism-like behaviors // *Mol Autism*. 2018. Vol. 9. ID23. DOI: 10.1186/s13229-018-0204-x
26. Peper J.S., de Reus M.A., van den Heuvel M.P., Schutter D.J. Short fused? Associations between white matter connections, sex steroids, and aggression across adolescence // *Hum Brain Map*. 2015. Vol. 36. P. 1043–1052. DOI: 10.1002/hbm.22684
27. Wrangham R.W. Two types of aggression in human evolution // *PNAS USA*. 2018. Vol. 115, No. 2. P. 245–253. DOI: 10.1073/pnas.1713611115
28. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders. 5th ed. DSM-V. USA: American Psychiatric Publishing, 2013. 947 p.
29. de Almeida R.M.M., Cabral J.C.C., Narvaes R. Behavioural, hormonal and neurobiological mechanisms of aggressive behaviour in human and nonhuman primates // *Physiol Behav*. 2015. Vol. 143. P. 121–135. DOI: 10.1016/j.physbeh.2015.02.053
30. Liu J., Zhong R., Xiong W., et al. Melatonin increases reactive aggression in humans // *Psychopharmacology*. 2017. Vol. 234, No. 19. P. 2971–2978. DOI: 10.1007/s00213-017-4693-7
31. Lischinsky J.E., Lin D. Neural mechanisms of aggression across species // *Nat Neurosci*. 2020. Vol. 23, No. 11. P. 1317–1328. DOI: 10.1038/s41593-020-00715-2
32. Kolla N.J., Mishra A. The endocannabinoid system, aggression, and the violence of synthetic cannabinoid use, borderline personality disorder, antisocial personality disorder, and other psychiatric disorders // *Front Behav Neurosci*. 2018. Vol. 12. ID 41. DOI: 10.3389/fnbeh.2018.00041
33. Кудрявцева Н.Н., Смагин Д.А., Коваленко И.Л. Серотонергические гены в развитии тревожно/депрессивного расстройства и патологии агрессивного поведения у самцов мышей: данные RNA-SEQ // *Молекулярная биология*. 2017. Т. 51, № 2. С. 288–300. DOI: 10.7868/S0026898417020136
34. O'Leary A., Laas K., Vaht M., et al. Nitric oxide synthase genotype interacts with stressful life events to increase aggression in male subjects in a population-representative sample // *Eur Neuropsychopharmacol*. 2020. Vol. 30. P. 56–65. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2019.07.241
35. Suzuki H., Lucas L.R. Neurochemical correlates of accumbal dopamine D2 and amygdaloid 5-HT 1B receptor densities on observational learning of aggression // *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2015. Vol. 15, No. 2. P. 460–474. DOI: 10.3758/s13415-015-0337-8
36. Oliveira R.F., Silva J.F., Simões J.M. Fighting zebrafish: characterization of aggressive behavior and winner-loser effects // *Zebrafish*. 2011. Vol. 8, No. 2. P. 73–81. DOI: 10.1089/zeb.2011.0690
37. Lumley L.A., Charles R.F., Charles R.C., et al. Effects of social defeat and of diazepam on behavior in a resident-intruder test in male DBA/2 mice // *Pharmacol Biochem Behav*. 2000. Vol. 67, No. 3. P. 433–447. DOI: 10.1016/s0091-3057(00)00382-8
38. Jones L.J., Norton W.H.J. Using zebrafish to uncover the genetic and neural basis of aggression, a frequent comorbid symptom of psychiatric disorders // *Behav Brain Res*. 2015. Vol. 276. P. 171–180. DOI: 10.1016/j.bbr.2014.05.055
39. Norton W., Bally-Cuif L. Adult zebrafish as a model organism for behavioural genetics // *BMC Neuroscience*. 2010. Vol. 11. ID 90. DOI: 10.1186/1471-2202-11-90
40. Pham M., Raymond J., Hester J., et al. Assessing social behavior phenotypes in adult zebrafish: shoaling, social preference, and mirror biting tests. In: Kalueff A.V., Stewart A.M., editors. *Zebrafish protocols for neurobehavioral research*. Totowa, NJ: Humana Press, 2012. P. 231–246. DOI: 10.1007/978-1-61779-597-8_17
41. Zabegalov K.N., Kolesnikova T.O., Khatsko S.L., et al. Understanding zebrafish aggressive behavior // *Behav Processes*. 2019. Vol. 158. P. 200–210. DOI: 10.1016/j.beproc.2018.11.010
42. Sterling M.E., Karatayev O., Chang G.-Q., et al. Model of voluntary ethanol intake in zebrafish: Effect on behavior and hypothalamic orexigenic peptides // *Behav Brain Res*. 2015. Vol. 278. P. 29–39. DOI: 10.1016/j.bbr.2014.09.024
43. Echevarria D.J., Toms C.N., Jouandot D.J. Alcohol-induced behavior change in zebrafish models // *Rev Neurosci*. 2011. Vol. 22, No. 1. P. 85–93. DOI: 10.1515/RNS.2011.010
44. Parker M.O., Annan L.V., Kanellopoulos A.H., et al. The utility of zebrafish to study the mechanisms by which ethanol affects social behavior and anxiety during early brain development // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014. Vol. 55. P. 94–100. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2014.03.011
45. Fontana B.D., Meinerz D.L., Rosa L.V., et al. Modulatory action of taurine on ethanol-induced aggressive behavior in ze-

brafish // *Pharmacol Biochem Behav.* 2016. Vol. 141. P. 18–27. DOI: 10.1016/j.pbb.2015.11.011

46. Giacomini A.C.V.V., Abreu M.S., Giacomini L.V., et al. Fluoxetine and diazepam acutely modulate stress induced-behavior // *Behav Brain Res.* 2016. Vol. 296. P. 301–310. DOI: 10.1016/j.bbr.2015.09.027

47. Theodoridi A., Tsalafouta A., Pavlidis M. Acute exposure to fluoxetine alters aggressive behavior of zebrafish and expression of genes involved in serotonergic system regulation // *Front Neurosci.* 2017. Vol. 11. ID223. DOI: 10.3389/fnins.2017.00223

48. Michelotti P., Quadros V.A., Pereira M.E., Rosemberg D.B. Ketamine modulates aggressive behavior in adult zebrafish // *Neurosci Lett.* 2018. Vol. 684. P. 164–168. DOI: 10.1016/j.neulet.2018.08.009

49. Colman J.R., Baldwin D., Johnson L.L., Scholz N.L. Effects of the synthetic estrogen, 17 α -ethinylestradiol, on aggression and courtship behavior in male zebrafish (*Danio rerio*) // *Aquat Toxicol.* 2009. Vol. 91, No. 4. P. 346–354. DOI: 10.1016/j.aquatox.2008.12.001

50. Filby A.L., Paull G.C., Searle F., et al. Environmental estrogen-induced alterations of male aggression and dominance hierarchies

in fish: A mechanistic analysis // *Environ Sci Technol.* 2012. Vol. 46, No. 6. P. 3472–3479. DOI: 10.1021/es204023d

51. Norton W.H.J., Stumpfenhorst K., Faus-Kessler T., et al. Modulation of Fgfr1a signaling in zebrafish reveals a genetic basis for the aggression-boldness syndrome // *J Neurosci.* 2011. Vol. 31, No. 39. P. 13796–13807. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2892-11.2011

52. Aliczki M., Varga Z.K., Balogh Z., Haller J. Involvement of 2-arachidonoylglycerol signaling in social challenge responding of male CD1 mice // *Psychopharmacology.* 2015. Vol. 232. P. 2157–2167. DOI: 10.1007/s00213-014-3846-1

53. Krug R.G. II, Lee H.B., El Khoury L.Y., et al. The endocannabinoid gene *faah2a* modulates stress-associated behavior in zebrafish // *PLoS one.* 2018. Vol. 13, No. 1. ID e0190897-e. DOI: 10.1371/journal.pone.0190897

54. Carreño Gutiérrez H., O’Leary A., Freudenberg F., et al. Nitric oxide interacts with monoamine oxidase to modulate aggression and anxiety-like behavior // *Eur Neuropsychopharmacol.* 2020. Vol. 30. P. 30–43. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2017.09.004

REFERENCES

1. House JS, Landis KR, Umberson D. Social relationships and health. *Science.* 1988;241(4865):540–545. DOI: 10.1126/science.3399889

2. Engeszer RE, Ryan MJ, Parichy DM. Learned social preference in zebrafish. *Curr Biol.* 2004;14(10):881–884. DOI: 10.1016/j.cub.2004.04.042

3. Semenova AA, Lopatina OL, Salmina AB. Autism models and assessment techniques for autistic-like behavior in animals. *I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity.* 2020;70(2):147–162. (In Russ.) DOI: 10.31857/S0044467720020112

4. Stednitz SJ. *The Social Brain of Zebrafish*: [dissertation]. University of Oregon, 2019. 84 p.

5. Stewart AM, Nguyen M, Wong K, et al. Developing zebrafish models of autism spectrum disorder (ASD). *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2014;50:27–36. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2013.11.014

6. Stednitz SJ, McDermott EM, Ncube D, et al. Forebrain control of behaviorally driven social orienting in zebrafish. *Curr Biol.* 2018;28(15):2445–2451.e3. DOI: 10.1016/j.cub.2018.06.016

7. Orger MB, de Polavieja GG. Zebrafish behavior: opportunities and challenges. *Ann Rev Neurosci.* 2017;40:125–147. DOI: 10.1146/annurev-neuro-071714-033857

8. Saverino C, Gerlai R. The social zebrafish: behavioral responses to conspecific, heterospecific, and computer animated fish. *Behav Brain Res.* 2008;191(1):77–87. DOI: 10.1016/j.bbr.2008.03.013

9. Kalueff AV, Stewart AM. *Zebrafish protocols for neurobehavioral research.* New York: Humana Press, 2012. 357 p. DOI: 10.1007/978-1-61779-597-8

10. Grossman L, Stewart A, Gaikwad S, et al. Effects of piracetam on behavior and memory in adult zebrafish. *Brain Res Bull.* 2011; 85(1–2):58–63. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2011.02.008

11. Veness C, Prior M, Bavin E, et al. Early indicators of autism spectrum disorders at 12 and 24 months of age: A prospective, longitudinal comparative study. *Autism.* 2012;16(2):163–177. DOI: 10.1177/1362361311399936

12. Figueira ML, Brissos S. Measuring psychosocial outcomes in schizophrenia patients. *Curr Opin Psychiatry.* 2011;24(2):91–99. DOI: 10.1097/YCO.0b013e3283438119

13. Kasumyan AO, Pavlov DS. *Stainoe povedenie ryb.* Moscow: Tovarischestvo nauchnykh izdaniy KMK, 2018. 274 p. (In Russ.)

14. Miller N, Gerlai R. Quantification of shoaling behaviour in zebrafish (*Danio rerio*). *Behav Brain Res.* 2007;184(2):157–166. DOI: 10.1016/j.bbr.2007.07.007

15. Green J, Collins C, Kyzar EJ, et al. Automated high-throughput neurophenotyping of zebrafish social behavior. *J Neurosci methods.* 2012;210(2):266–271. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2012.07.017

16. Cachat J, Kyzar EJ, Collins C, et al. Unique and potent effects of acute ibogaine on zebrafish: the developing utility of novel aquatic models for hallucinogenic drug research. *Behav Brain Res.* 2013;236:258–269. DOI: 10.1016/j.bbr.2012.08.041

17. Kyzar EJ, Collins C, Gaikwad S, et al. Effects of hallucinogenic agents mescaline and phencyclidine on zebrafish behavior and physiology. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2012;37(1): 194–202. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2012.01.003

18. Schaefer IC, Siebel AM, Piato AL, et al. The side-by-side exploratory test: a simple automated protocol for the evaluation of adult zebrafish behavior simultaneously with social interaction. *Behav Pharmacol.* 2015;26(7):691–696. DOI: 10.1097/FBP.000000000000145

19. Buske C, Gerlai R. Early embryonic ethanol exposure impairs shoaling and the dopaminergic and serotonergic systems in adult zebrafish. *Neurotoxicol Teratol.* 2011;33(6):698–707. DOI: 10.1016/j.ntt.2011.05.009

20. Riehl R, Kyzar E, Allain A, et al. Behavioral and physiological effects of acute ketamine exposure in adult zebrafish. *Neurotoxicol Teratol.* 2011;33(6):658–667. DOI: 10.1016/j.ntt.2011.05.011

21. Speedie N, Gerlai R. Alarm substance induced behavioral responses in zebrafish (*Danio rerio*). *Behav Brain Res.* 2008;188(1): 168–177. DOI: 10.1016/j.bbr.2007.10.031

22. Kurta A, Palestis BG. Effects of ethanol on the shoaling behavior of zebrafish (*Danio rerio*). *Dose-Response.* 2010;8(4): dose-response.10–008.Palestis. DOI: 10.2203/dose-response.10-008.Palestis

23. Lindeyer CM, Langen EM, Swaney WT, Reader SM. Nonapeptide influences on social behaviour: effects of vasotocin and isotocin on shoaling and interaction in zebrafish. *Behaviour.* 2015;152(7–8): 897–915. DOI: 10.1163/1568539X-00003261

24. Delaney M, Follet C, Ryan N, et al. Social interaction and distribution of female zebrafish (*Danio rerio*) in a large aquarium. *Biol Bull.* 2002;203(20):240–241. DOI: 10.2307/1543418
25. Liu C-x, Li C-y, Hu C-c, et al. CRISPR/Cas9-induced shank3b mutant zebrafish display autism-like behaviors. *Mol Autism.* 2018;9:23. DOI: 10.1186/s13229-018-0204-x
26. Peper JS, de Reus MA, van den Heuvel MP, Schutter DJ. Short fused? Associations between white matter connections, sex steroids, and aggression across adolescence. *Hum Brain Map.* 2015;36:1043–1052. DOI: 10.1002/hbm.22684
27. Wrangham RW. Two types of aggression in human evolution. *PNAS USA.* 2018;115(2):245–253. DOI: 10.1073/pnas.1713611115
28. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders. 5th ed. DSM-V.* USA: American Psychiatric Publishing, 2013. 947 p.
29. de Almeida RMM, Cabral JCC, Narvaes R. Behavioural, hormonal and neurobiological mechanisms of aggressive behaviour in human and nonhuman primates. *Physiol Behav.* 2015;143:121–135. DOI: 10.1016/j.physbeh.2015.02.053
30. Liu J, Zhong R, Xiong W, et al. Melatonin increases reactive aggression in humans. *Psychopharmacology.* 2017;234(19):2971–2978. DOI: 10.1007/s00213-017-4693-7
31. Lischinsky JE, Lin D. Neural mechanisms of aggression across species. *Nat Neurosci.* 2020;23(11):1317–1328. DOI: 10.1038/s41593-020-00715-2
32. Kolla NJ, Mishra A. The endocannabinoid system, aggression, and the violence of synthetic cannabinoid use, borderline personality disorder, antisocial personality disorder, and other psychiatric disorders. *Front Behav Neurosci.* 2018;12:41. DOI: 10.3389/fnbeh.2018.00041
33. Kudryavtseva NN, Smagin DA, Kovalenko IL, et al. Serotonergic genes in the development of anxiety/depression-like state and pathology of aggressive behavior in male mice: RNA-SEQ data. *Molekulyarnaya biologiya.* 2017;51(2):288–300. (In Russ.) DOI: 10.7868/S0026898417020136
34. O'Leary A, Laas K, Vaht M, et al. Nitric oxide synthase genotype interacts with stressful life events to increase aggression in male subjects in a population-representative sample. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2020;30:56–65. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2019.07.241
35. Suzuki H, Lucas LR. Neurochemical correlates of accumbal dopamine D2 and amygdaloid 5-HT 1B receptor densities on observational learning of aggression. *Cogn Affect Behav Neurosci.* 2015;15(2):460–474. DOI: 10.3758/s13415-015-0337-8
36. Oliveira RF, Silva JF, Simões JM. Fighting zebrafish: characterization of aggressive behavior and winner-loser effects. *Zebrafish.* 2011;8(2):73–81. DOI: 10.1089/zeb.2011.0690
37. Lumley LA, Charles RF, Charles RC, et al. Effects of social defeat and of diazepam on behavior in a resident-intruder test in male DBA/2 mice. *Pharmacol Biochem Behav.* 2000;67(3):433–447. DOI: 10.1016/S0091-3057(00)00382-8
38. Jones LJ, Norton WHJ. Using zebrafish to uncover the genetic and neural basis of aggression, a frequent comorbid symptom of psychiatric disorders. *Behav Brain Res.* 2015;276:171–180. DOI: 10.1016/j.bbr.2014.05.055
39. Norton W, Bally-Cuif L. Adult zebrafish as a model organism for behavioural genetics. *BMC Neuroscience.* 2010;11:90. DOI: 10.1186/1471-2202-11-90
40. Pham M, Raymond J, Hester J, et al. Assessing social behavior phenotypes in adult zebrafish: shoaling, social preference, and mirror biting tests. In: Kalueff AV, Stewart AM, editors. *Zebrafish protocols for neurobehavioral research.* Totowa, NJ: Humana Press, 2012. P. 231–246. DOI: 10.1007/978-1-61779-597-8_17
41. Zabegalov KN, Kolesnikova TO, Khatsko SL, et al. Understanding zebrafish aggressive behavior. *Behav Processes.* 2019;158:200–210. DOI: 10.1016/j.beproc.2018.11.010
42. Sterling ME, Karatayev O, Chang G-Q, et al. Model of voluntary ethanol intake in zebrafish: Effect on behavior and hypothalamic orexigenic peptides. *Behav Brain Res.* 2015;278:29–39. DOI: 10.1016/j.bbr.2014.09.024
43. Echevarria DJ, Toms CN, Jouandot DJ. Alcohol-induced behavior change in zebrafish models. *Rev Neurosci.* 2011;22(1):85–93. DOI: 10.1515/RNS.2011.010
44. Parker MO, Annan LV, Kanellopoulos AH, et al. The utility of zebrafish to study the mechanisms by which ethanol affects social behavior and anxiety during early brain development. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2014;55:94–100. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2014.03.011
45. Fontana BD, Meinerz DL, Rosa LV, et al. Modulatory action of taurine on ethanol-induced aggressive behavior in zebrafish. *Pharmacol Biochem Behav.* 2016;141:18–27. DOI: 10.1016/j.pbb.2015.11.011
46. Giacomini ACVV, Abreu MS, Giacomini LV, et al. Fluoxetine and diazepam acutely modulate stress induced-behavior. *Behav Brain Res.* 2016;296:301–310. DOI: 10.1016/j.bbr.2015.09.027
47. Theodoridi A, Tsalafouta A, Pavlidis M. Acute exposure to fluoxetine alters aggressive behavior of zebrafish and expression of genes involved in serotonergic system regulation. *Front Neurosci.* 2017;11:223. DOI: 10.3389/fnins.2017.00223
48. Michelotti P, Quadros VA, Pereira ME, Rosemberg DB. Ketamine modulates aggressive behavior in adult zebrafish. *Neurosci Lett.* 2018;684:164–168. DOI: 10.1016/j.neulet.2018.08.009
49. Colman JR, Baldwin D, Johnson LL, Scholz NL. Effects of the synthetic estrogen, 17 α -ethinylestradiol, on aggression and courtship behavior in male zebrafish (*Danio rerio*). *Aquat Toxicol.* 2009;91(4):346–354. DOI: 10.1016/j.aquatox.2008.12.001
50. Filby AL, Paull GC, Searle F, et al. Environmental estrogen-induced alterations of male aggression and dominance hierarchies in fish: A mechanistic analysis. *Environ Sci Technol.* 2012;46(6):3472–3479. DOI: 10.1021/es204023d
51. Norton WHJ, Stumpfenhorst K, Faus-Kessler T, et al. Modulation of Fgfr1a signaling in zebrafish reveals a genetic basis for the aggression-boldness syndrome. *J Neurosci.* 2011;31(39):13796–13807. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2892-11.2011
52. Aliczki M, Varga ZK, Balogh Z, Haller J. Involvement of 2-arachidonoylglycerol signaling in social challenge responding of male CD1 mice. *Psychopharmacology.* 2015;232:2157–2167. DOI: 10.1007/s00213-014-3846-1
53. Krug RG II, Lee HB, El Khoury LY, et al. The endocannabinoid gene *faah2a* modulates stress-associated behavior in zebrafish. *PLoS one.* 2018;13(1):e0190897-e. DOI: 10.1371/journal.pone.0190897
54. Carreño Gutiérrez H, O'Leary A, Freudenberg F, et al. Nitric oxide interacts with monoamine oxidase to modulate aggression and anxiety-like behavior. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2020;30:30–43. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2017.09.004

ОБ АВТОРАХ

Давид Самвелович Галстян, научн. сотр.;
e-mail: david_sam@mail.ru

Татьяна Олеговна Колесникова, научн. сотр.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5561-8583>;
eLibrary SPIN: 8558-7887; e-mail: philimontani@yandex.ru

Юрий Михайлович Косицын, научн. сотр.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4266-808X>;
e-mail: ikosicin53@gmail.com

Константин Николаевич Забегалов, научн. сотр.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9748-0324>;
eLibrary SPIN: 5993-6315; e-mail: hatokiri@mail.ru

Мария Андреевна Губайдуллина, научн. сотр.;
e-mail: mariangub@gmail.com

Глеб Олегович Маслов, научн. сотр.;
e-mail: maslovog6@gmail.com

Константин Андреевич Демин, канд. биол. наук, научн. сотр.;
eLibrary SPIN: 3830-1853; e-mail: deminkasci@gmail.com

***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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

David S. Galstyan, Research Associate;
e-mail: david_sam@mail.ru

Tatyana O. Kolesnikova, Research Associate;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5561-8583>;
eLibrary SPIN: 8558-7887; e-mail: philimontani@yandex.ru

Yurii M. Kositsyn, Research Associate;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4266-808X>;
e-mail: ikosicin53@gmail.com

Konstantin N. Zabegalov, Research Associate;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9748-0324>;
eLibrary SPIN: 5993-6315; e-mail: hatokiri@mail.ru

Mariya A. Gubaidullina, Research Associate;
e-mail: mariangub@gmail.com

Gleb O. Maslov, Research Associate;
e-mail: maslovog6@gmail.com

Konstantin A. Demin, Cand. Sci. (Biol.), Research Associate;
eLibrary SPIN: 3830-1853; e-mail: deminkasci@gmail.com

***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