

## Селектированные линии крыс с высоким и низким порогом возбудимости: модель для изучения дезадаптивных состояний, зависящих от уровня возбудимости нервной системы

А.И. Вайдо, доктор биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории генетики высшей нервной деятельности,  
Н.В. Ширяева, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории генетики высшей нервной деятельности,  
М.Б. Павлова, кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории генетики высшей нервной деятельности,  
А.С. Левина, младший научный сотрудник лаборатории генетики высшей нервной деятельности,  
Д.А.-А. Хлебаева, младший научный сотрудник лаборатории генетики высшей нервной деятельности,  
О.А. Любашина, доктор биологических наук, зав. лабораторией кортиковисцеральной физиологии,  
Н.А. Дюжикова, доктор биологических наук, зав. лабораторией генетики высшей нервной деятельности  
ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» РАН,  
199034, Россия, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6  
E-mail: [dyuzhikova@infran.ru](mailto:dyuzhikova@infran.ru)

**Резюме.** Обобщены сведения об основных характеристиках, связанных с генетически-детерминированным уровнем возбудимости нервной системы, а также вызванные длительным эмоционально-болевым стрессорным воздействием, долгосрочные устойчивые изменения в поведении, морфологические, генетические и эпигенетические модификации в клетках различных структур головного мозга крыс линий, селектированных по порогу возбудимости нервной системы к электрическому току: линия с высоким порогом (ВП) возбудимости (низковозбудимая), линия с низким порогом (НП) возбудимости (высоковозбудимая). В ходе многолетних исследований у крыс этих линий выявлены различия как по возбудимости большеберцового нерва, так и по порогам возбудимости других отделов нервной системы, как периферических, так и центральных. Обнаружена зависимость между возбудимостью нервной системы и проявлением безусловно- и условно-рефлекторных характеристик поведения, выявлены различия в стратегии поведения, изменения разных звеньев систем гормональной регуляции, метаболизма медиаторов, структурно-функциональных особенностей мембран нервных клеток. Линии имеют различную чувствительность к нейротоксикантам и мутагенам, а также стресс-реактивность в тестах лишения парадоксальной фазы сна, действию короткого и длительного эмоционально-болевого стресса (по схеме К. Гехта). После длительного эмоционально-болевого стрессорного воздействия на крысах ВП и НП продемонстрированы долгосрочные патологические изменения поведения, сохраняющиеся на протяжении 6 мес. Нарушения высшей нервной деятельности имеют специфические особенности у каждой из линий, что позволило использовать эти линии в качестве модельных вариантов для исследования постстрессорных патологических состояний тревожного спектра (посттравматического стрессового и компульсивного расстройств человека). В основе долгосрочных эффектов стресса лежат морфологические изменения нейронов в разных структурах мозга, дифференциальные постстрессорные модификации хроматина в нейронах и клетках периферических органов, связанные с определенными эпигенетическими изменениями ДНК и гистоновых белков. Обсуждается возможность использования этих линий

в качестве оригинальной модели для изучения механизмов, вызванных экстремальными воздействиями (включая стрессорные) дезадаптивных состояний, зависящих от уровня возбудимости нервной системы.

**Ключевые слова:** селекция, возбудимость, линии, крысы, стресс, дезадаптивные состояния.

**Для цитирования:** Вайдо А.И., Ширяева Н.В., Павлова М.Б., Левина А.С., Хлебаева Д.А.-А., Любашина О.А., Дюжикова Н.А. Селектированные линии крыс с высоким и низким порогом возбудимости: модель для изучения дезадаптивных состояний, зависящих от уровня возбудимости нервной системы. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2018; 3. <https://doi.org/10/29926/2618723X-2018-03-02>

### Selected rat strains HT, LT as a model for the study of dysadaptation states dependent on the level of excitability of the nervous system

A.Vaido, N. Shiryayeva, M. Pavlova, A. Levina, D. Khlebaeva, O. Lyubashina, N. Dyuzhikova  
Pavlov Institute of Physiology of the RAS, 199034, Russia, St. Petersburg, Makarova nab., 6  
E-mail: [dyuzhikova@infran.ru](mailto:dyuzhikova@infran.ru)

**Summary.** The article summarizes information on the basic characteristics associated with the genetically determined level of excitability of the nervous system, as well as long-term stable changes in behavior, morphological, genetic and epigenetic modifications caused by long-term emotional and painful stress in the cells of various brain structures in rats of the HT (high threshold, low-excitability) and LT (low threshold, high-excitability) strains, selected for threshold of excitability of the nervous system to the electric current. Over this long research period, the rats of these strains have been manifesting differences not only in tibial nerve excitability, but also in the thresholds of excitability in other parts of the nervous system, both the peripheral and CNS. The impact of the nervous system excitability on a wide spectrum of unconditioned and conditioned behavioral characteristics has been revealed. In these rat strains, alterations have been detected in various parts of hormonal regulation systems, neurotransmission, the ion channels functioning, structural and functional properties of the nerve cell membranes. Strains have manifested different stress-reactivity in tests of sleep deprivation, response to short and long-term emotional-painful stress. Prolonged post-stress behavioral manifestations persist for six months in the both HT and LT rats. Disorders of higher nervous activity have strain-specific manifestations: formation of a depressive-like behavior in the low-excitability HT strain, an increase in excitability, aggression, the disturbance of plastic processes, and an increase in stereotypic behavior in the highly excitable LT strain. These characteristics allow the usage of these strains as model objects for studies on the post-stress anxiety disorders, in particular, post-traumatic stress disorder and compulsive disorder. The long-term effects of stress are based on the morphological changes of neurons in various brain structures, differential chromatin modifications in neurons and other somatic cells associated with epigenetic DNA and histone modifications. The horizons of using the HT and LT strains for the elucidating genetic and epigenetic mechanisms of dysadaptation in response to environmental factors in terms of a personified medicine with a glance on the nervous system excitability are discussed.

**Key words:** selection, excitability, rat strains, stress, anxiety disorders.

**For citation:** Vaido A., Shiryayeva N., Pavlova M., Levina A., Khlebaeva D., Lyubashina O., Dyuzhikova N. Selected rat strains HT, LT as a model for the study of dysadaptation states dependent on the level of excitability of the nervous system. *Laboratory Animals for Science*. 2018; 3. <https://doi.org/10/29926/2618723X-2018-03-02>

## Введение

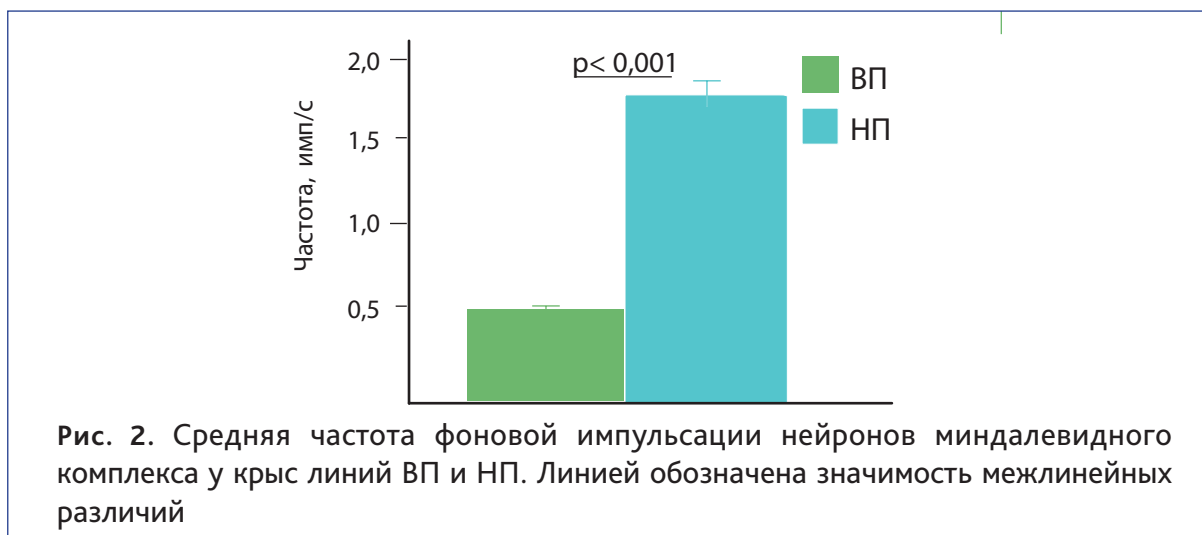
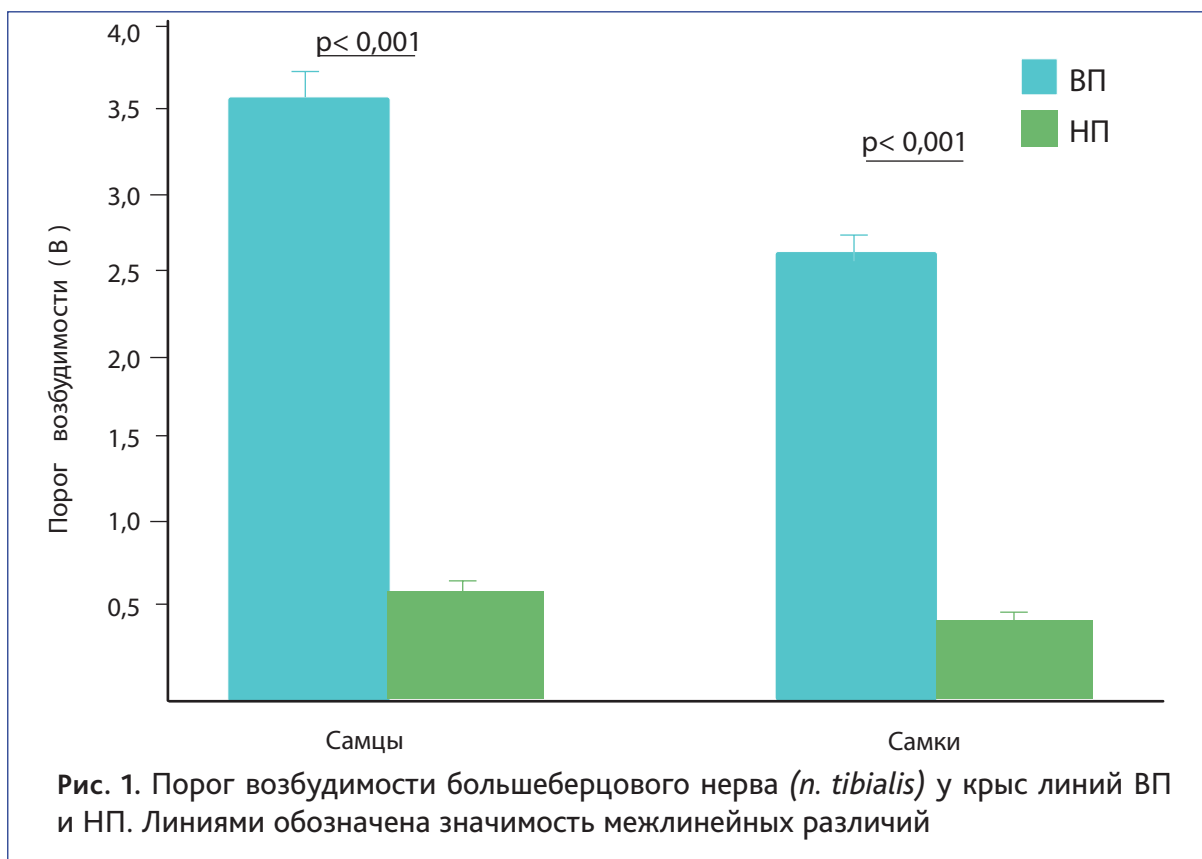
Важная роль в процессах нейропластичности и формировании нейропатологии принадлежит функциональному состоянию нервной системы. И.П. Павлов первым обратил внимание на важность индивидуальных, генотип-зависимых признаков, а именно – возбудимости в реализации различных типов высшей нервной деятельности. Развитие этих представлений привело к созданию генетических моделей с четкими различиями по особенностям функционирования нервной системы, в том числе и с применением селекционного метода. При этом отбор по переменным с ясной физиологической основой более предпочтителен по сравнению с прямым отбором по поведенческим признакам, поскольку позволяет изучать механизмы наследственной изменчивости адаптивных и патологических процессов на основе целенаправленной стратегии.

Для исследования генетически детерминированных связей между функциональным состоянием нервной системы (возбудимостью), функционированием мозга и широким спектром поведенческих признаков в 70-е годы прошлого века в лаборатории генетики высшей нервной деятельности Института физиологии им. И.П. Павлова была начата селекционная программа, направленная на создание линий крыс с различиями в уровне возбудимости нервной системы. Исходным материалом служили крысы популяции Вистар (Столбовая, Московская область). Отбор вели по величине порога нервно-мышечной возбудимости при раздражении электрическим током большеберцового нерва – *n. tibialis* (прямоугольные электрические импульсы длительностью 2 мс). В первых 2 поколениях скрещивались полные sibсы. Начиная с 3-го поколения, внутрилинейные скрещивания осуществлялись в случайном порядке. С 10-го поколения селекция вышла на плато. При этом 4-кратные различия между линиями значительно превосходили внутрилинейную изменчивость. Первые результаты были опубликованы в журнале «Генетика» в 1979 г. [1].

### Характеристики линий крыс с высоким и низким порогом возбудимости, связанные с наследственно-обусловленной возбудимостью нервной системы

Были выведены 4 линии крыс с разной градацией порогов возбудимости – линия с высоким порогом (ВП) возбудимости (низковозбудимая), линия с низким порогом (НП) возбудимости (высоковозбудимая): ВП1, НП1, ВП2, НП2 (высокий и низкий пороги, соответственно 1, 2 – номера селекционных программ) [1]. В настоящее время поддерживаются 2 линии – ВП1(ВП) и НП2(НП), с наиболее контрастными величинами порогов возбудимости, прошедшие более 70 поколений селекции. ВП – низковозбудимая линия крыс с высоким порогом нервной возбудимости, НП – высоковозбудимая линия с низким порогом нервной возбудимости.

На рис. 1 представлены средние значения порогов возбудимости большеберцового нерва (*n. tibialis*) у самцов и самок крыс линий ВП и НП последних поколений, демонстрирующие 4-х кратные различия между линиями. Аналогичным образом линии различались по порогу возбудимости других отделов нервной системы, как



периферических (*n. caudalis*) [2], так и центральных, в частности по порогу реакции активации электроэнцефалограммы (ЭЭГ) в ретикулярной формации среднего мозга (отведение от сенсомоторной зоны коры) [3]. Следует отметить, что ретикулярная формация среднего мозга оказывает активирующее влияние на другие отделы центральной нервной системы, и от уровня ее функциональной активности во многом зависит тонус головного мозга в целом. Выявлены также межлинейные различия по длительной потенциации гиппокампа [4].

Согласно данным последних экспериментов, частота фоновой импульсной активности нейронов базолатеральной амигдалы также существенно различается у исследуемых линий, более высокие значения у высоковозбудимых крыс линии НП по сравнению с низковозбудимыми крысами линии ВП (рис. 2).

Селекционный процесс привел к накоплению у высоковозбудимой и низковозбудимой линий изменений в системах гормональной регуляции [5], метаболизма нейромедиаторов [6], структурно-функциональных особенностей мембран нервных клеток [7], нейроанатомических признаков [8].

Молекулярно-генетические исследования показали существенное снижение копияности гена *rpl13a* у низковозбудимых крыс ВП [9]. Продукт гена 60S рибосомального белка 13a выполняет, помимо канонической рибосомальной функции, роль в ингибировании провоспалительных генов и связан с липидным обменом.

Обнаружена связь между генетически детерминированной возбудимостью нервной системы и комплексом безусловно- и условно-рефлекторных характеристик поведения. Более высокая двигательная активность и агрессивность, вызванная раздражительностью, характерна для высоковозбудимых крыс линии НП по сравнению с ВП [10, 11]. Для линии НП характерна стереотипность поведения при регистрации активности моторных подсистем и демонстрация выраженной реакции страха при действии экстремальных раздражителей [11].

Способность к обучению у крыс линий ВП и НП отличается в различных тестах. Так, формирование условного рефлекса активного избегания (УРАИ) более эффективно у крыс линии ВП [12, 13], тогда как крысы линии НП демонстрируют лучшие результаты при выработке условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) и большую длительность сохранения памятного следа [13, 14]. Показатели, характеризующие пространственное обучение в водном лабиринте Морриса, не различаются у крыс обеих линий [15]. Однако в этом тесте были выявлены особенности латерального моторного предпочтения и ярко выраженное проявление спонтанного поведения ныряния у высоковозбудимых крыс линии НП [15]. В целом связь возбудимости с обучением при разном подкреплении и в разных методических условиях неодинакова, что связано, по-видимому, с различиями в оптимальном уровне функционального состояния нервной системы, необходимом для каждого вида обучения.

На основании данных испытания животных в тестах «открытое поле» и «водный лабиринт Морриса» можно сделать заключение о различной стратегии поведения высоковозбудимых и низковозбудимых крыс [15, 16]. Крысы линии НП строят свое поведение высоковероятностными стереотипами, тогда как линии ВП – более пластично и разнообразно.

Таблица 1

**Основные характеристики линий, различающихся по возбудимости  
нервной системы – ВП и НП**

Линия ВП	Линия НП
Высокие пороги возбудимости в центральных и периферических отделах нервной системы	Низкие пороги возбудимости в центральных и периферических отделах нервной системы
Низкие значения характеристик фокальных потенциалов в срезах обонятельной коры мозга	Высокие значения характеристик фокальных потенциалов в срезах обонятельной коры мозга (активация ГАМК-рецепторов, связанных с Cl-каналами)
Усилена выраженность длительной посттетанической потенциации в гиппокампе	
Низкая эмоциональность	Высокая эмоциональность
Высокий порог агрессивного поведения	Низкий порог агрессивного поведения
Повышенная способность к выработке УРАИ	Повышенная способность к выработке УРПИ
	Высокий уровень стереотипии поведения
Высокое содержание фосфолипида сфингомиелина в мембранах нейронов головного мозга	Повышенная активность щитовидной железы (высокий уровень ТЗ в плазме крови, морфологические параметры)
Высокая активность АТФаз (общая; Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> ; Mg <sup>++</sup> ) в нейронах и Mg <sup>++</sup> -АТФазы в глиоцитах	Повышенная активность ГГАС (высокий базальный уровень кортикостерона)
Повышенное содержание калия в плазме крови	Высокий уровень дофамина в миндалине
	Высокое содержание кальция в головном мозге
	Высокое содержание кальмодулина в гиппокампе

Обобщенные, связанные с наследственно обусловленной возбудимостью нервной системы, характеристики линий ВП и НП приведены в табл. 1.

### Чувствительность линий крыс ВП и НП к нейротоксикантам и мутагенам

Обнаружена дифференциальная чувствительность к каинату у крыс линий ВП и НП по нейродегенеративным изменениям в гиппокампе, выявляемым с помощью окрашивания срезов мозга FluoroJadeB [17]. У крыс линии ВП нейродегенеративным изменениям подвержено поле СА3 гиппокампа, тогда как у линии НП–СА1, что может быть связано с различиями в количестве и свойствах каинатных рецепторов [17].

Более высокая чувствительность к действию тиопентала натрия проявляется у высоковозбудимых крыс линии НП по сравнению с низковозбудимыми крысами линии ВП [14].

Чувствительность клеток костного мозга к мутагену циклофосфамиду (мутаген непрямого действия, требующий трансформации микросомальными окси-

Таблица 2

Нарушения высшей нервной деятельности у крыс линий ВП и НП после длительного эмоционально-болевого стрессорного воздействия

Линия ВП	Линия НП
Повышенная раздражительность	Увеличение стереотипии
Нарушение пластических процессов	
Депрессивноподобное состояние	

геназами печени), определяемая по уровню хромосомных aberrаций, значительно выше также у высоковозбудимых крыс линии НП по сравнению с ВП [18].

Таким образом, использование экспериментальных животных с различным генетически-детерминированным функциональным состоянием нервной системы при исследовании механизмов действия нейротоксикантов и мутагенов может помочь в понимании причин индивидуальной изменчивости проявления патогенетических процессов как в центральной нервной системе (ЦНС), так и в периферийных органах при интоксикации и определении путей их коррекции, что является необходимым звеном доказательной медицины.

### Постстрессорные морфологические, генетические и эпигенетические изменения у линий крыс ВП и НП

Линии ВП и НП имеют различную стресс-реактивность в тестах лишения парадоксальной фазы сна, иммобилизации, короткого эмоционально-болевого стресса [13]. Однако, остановимся более подробно на последствиях длительного эмоционально-болевого стрессорного воздействия (ДЭБС), осуществляемого по стохастической схеме К. Гехта [19].

При действии ДЭБС на крысах ВП и НП продемонстрированы долгосрочные постстрессорные изменения поведения, сохраняющиеся на протяжении 6 мес [19]. Нарушения высшей нервной деятельности имеют специфические особенности у каждой из линий: у низковозбудимой линии ВП – формирование депрессивноподобного состояния, рост возбудимости, агрессивности, нарушение пластических процессов [13], у высоковозбудимой НП – появление и сохранение компульсивных движений [13]. Это позволило использовать эти линии в качестве модельных вариантов для исследования постстрессорных патологических состояний тревожного спектра, в частности посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) и компульсивного расстройства (КР) человека [20] (табл. 2).

Механизмы, лежащие в основе длительных постстрессорных патологических состояний, связанных с возбудимостью нервной системы:

- изменения морфологических характеристик мозга;
- устойчивые генетические и эпигенетические модификации нейронов разных районов мозга [13, 20, 21].

После действия ДЭБС (через 24 ч) было выявлено снижение численной плотности нейронов СА3 поля гиппокампа, сохраняющееся до 2 мес после воздействия у низковозбудимых крыс линии ВП, тогда как у крыс линии НП изменения проис-

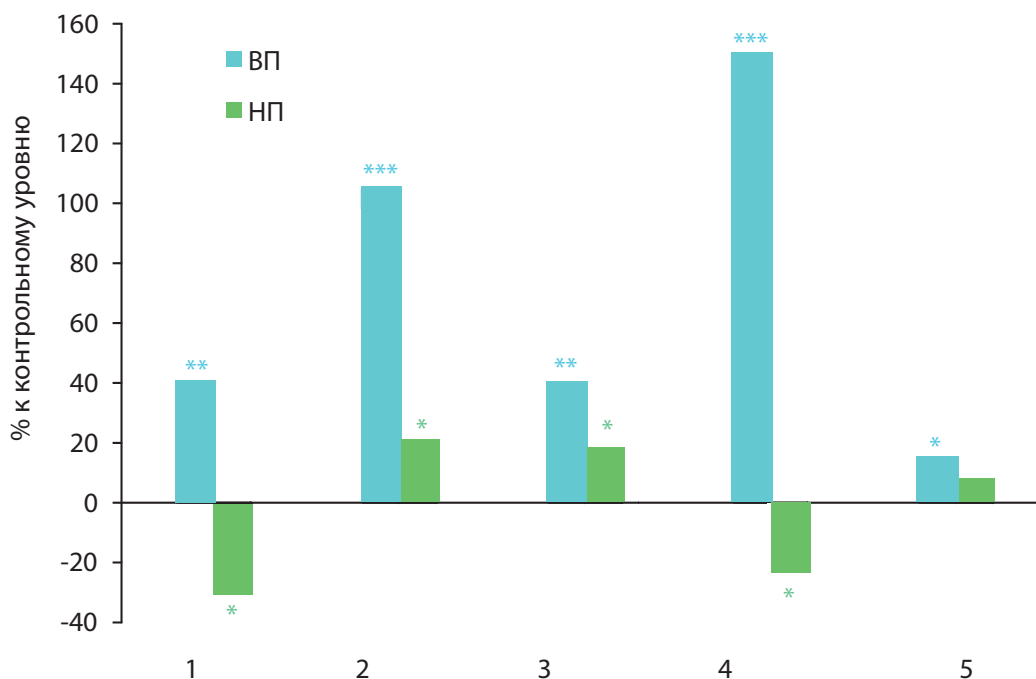


Рис. 3. Изменение уровня ацетилирования гистона H3 по лизинам в положении 9 и 14 в клетках разных районов мозга крыс линий ВП и НП через 24 ч после окончания длительного эмоционально-болевого стрессорного воздействия: 1 – сенсомоторная зона коры; 2 – ретикулярная формация среднего мозга; 3 – медиальная префронтальная кора; 4 – поле СА3 гиппокампа; 5 – базолатеральная амигдала. Достоверность межлинейных различий: \*\*\* –  $p < 0,001$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \* –  $p < 0,05$

ходили с латентным периодом 2 мес [20]. Как показали дальнейшие исследования, это не было напрямую связано ни с клеточной гибелью, ни со специфическими изменениями в морфологии клеток гиппокампа.

В основе долгосрочных эффектов ДЭБС лежат также дифференциальные пост-стрессорные модификации хроматина в нейронах разных структур мозга, связанные с определенными эпигенетическими изменениями ДНК и гистоновых белков [21].

Только у низковозбудимых крыс линии ВП после ДЭБС происходило устойчивое, сохраняющееся до 2 мес после воздействия, снижение площади районов сверхконденсированного хроматина (гетерохроматина) в ядрах нейронов поля СА3 гиппокампа, что сопровождалось увеличением уровня общей РНК [20].

Как известно, маркером активной транскрипции является ацетилирование гистонов, в частности ацетилирование H3 гистона по лизинам в положении 9 и 14 (ацH3K9/14). Деацетилирование, напротив, ведет к репрессии транскрипции.

У крыс ВП и НП исследовали влияние ДЭБС на степень ацH3K9/14 иммуногистохимическим методом на срезах мозга в сенсомоторной зоне коры, ретикулярной формации среднего мозга, районах мозга, непосредственно связанных с детерминацией уровня наследственно обусловленной возбудимости нервной системы, а также в медиальной префронтальной коре, гиппокампе и базолатеральной области амигдалы, входящих в патологический нервный контур посттравматического стрессового расстройства. Значительную активацию ацH3K9/14 во всех исследуемых районах мозга относительно контроля наблюдали у крыс линии ВП (рис. 3), наибольшее усиление в ретикулярной формации среднего мозга и СА3



Показатель	Линия ВП			Линия НП		
	24 ч	2 нед	2 мес	24 ч	2 нед	2 мес
<b>5-метилцитозин</b>						
Префронтальная кора	↓	↓	↓			
Гиппокамп (CA4)	↓	↓				
Амигдала	↓			↑		↑
<b>H3K9me2</b>						
Префронтальная кора	↓	↓	↑			↑
Гиппокамп (CA3)	↑					
Амигдала	↑		↑	↑		↑
<b>H3K4me2-3</b>						
Префронтальная кора	↓	↓	↓			
Гиппокамп (CA3)		↓			↑	↑
Амигдала	↓	↓				↑

Рис. 4. Направленность изменений метилирования ДНК (5-метилцитозин) и метилирования гистона H3 по лизинам 4 (H3K4me2-3) и 9 (H3K9me2) у крыс линий ВП и НП в разные сроки после окончания длительного эмоционально-болевого стрессорного воздействия по сравнению с контролем

поле гиппокампа, именно тех районах, где ранее были выявлены электрофизиологические и нейроанатомические особенности, связанные с низким уровнем возбудимости нервной системы. У высоковозбудимых крыс НП – менее выраженные разнонаправленные изменения.

Таким образом, характер изменения транскрипционной активности в разных структурах мозга в ответ на ДЭБС зависит от базового, наследственно-обусловленного уровня возбудимости нервной системы. Обнаруженные изменения могут отражать известную адаптивную роль процесса усиления ацетилирования гистонов в механизмах развития депрессии и стрессорной реакции, как механизма противодействующего развитию депрессии [21]. В то же время устойчивое усиление ацетилирования гистона H3, сохраняющееся до 2 мес после ДЭБС в клетках сенсомоторной и медиальной префронтальной коры у крыс линии ВП может быть связано и с долговременными постстрессорными нарушениями высшей нервной деятельности, которые зависят от низкого уровня возбудимости нервной системы.

Исследование, наряду с ацетилированием, метилированием ДНК и гистона H3 по лизинам 4 и 9 с противоположным характером влияния на транскрипционные процессы, в динамике изменений до 2 мес после ДЭБС, в медиальной префронтальной коре, гиппокампе и базолатеральной амигдале, позволило построить матрицу долговременных эпигенетических изменений в этих структурах мозга, связанных с уровнем возбудимости нервной системы (рис. 4). У животных низковозбудимой линии ВП большинство изменений возникают через 1 сут после воз-

действия и длительно сохраняются, у линии НП наблюдаются отсроченные изменения, иного спектра и направленности.

ДЭБС приводило также к дестабилизации генома в клетках костного мозга у крыс обеих исследуемых линий, более выраженное возрастание уровня хромосомных аберраций происходило у низковозбудимых животных линии ВП [22].

ПЦР-скрининг для идентификации инсерций ретротранспозона LINE1 в ген *grin1* ключевой NR1 субъединицы NMDA рецептора после эмоционально-болевого стрессорного воздействия позволил выявить множественные внедрения в клетках зубчатой извилины гиппокампа. Паттерн этих изменений различен у крыс ВП и НП [23].

Также необходимо оценить влияние ДЭБС на степень генетических изменений непосредственно в нейронах различных структур мозга и длительность их сохранения с помощью современных генетических технологий.

В целом, основываясь на обобщенных в обзоре базовых характеристиках линий ВП и НП и анализе изменений, вызванных стрессом, целесообразно их использовать в качестве модельных объектов для исследования механизмов стресс-индуцированных дезадаптивных состояний на основе персонифицированного подхода с учетом характеристик возбудимости нервной системы, что важно как для выявления генетически-детерминированных факторов риска, связанных с различиями в функциональном состоянии нервной системы, так и для изучения особенностей проявления и длительного течения стресс-зависимой патологии.

\*\*\*

Работа поддержана программами фундаментальных научных исследований государственных академий на 2013–2020 гг. (ГП-14, раздел 65) и Президиума РАН (0134-2017-0001).

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

### Литература

1. Вайдо А.И., Ситдииков М.Х. Селекция линий крыс по долгосрочному порогу возбудимости нервно-мышечного аппарата. Генетика. 1979; XV(1): 144–8.
2. Вайдо А.И., Енин Л.Д., Ширяева Н.В. Скорость проведения потенциалов действия по хвостовому и большеберцовому нервам у линий крыс, селектированных по возбудимости нервно-мышечного аппарата. Генетика. 1985; 21(2): 262–4.
3. Александрова Н.П., Ширяева Н.В., Кратин Ю.Г., Лопатина Н.Г. Порог активации мозга у крыс, селектированных по возбудимости нервно-мышечного аппарата. ДАН СССР. 1981; 259: 1233–5.
4. Вайдо А.И., Ширяева Н.В., Хиченко В.И., Любославская П.Н., Старостина М.В. Развитие длительной посттетанической потенциации и изменение содержания белка S-100 в срезах гиппокампа крыс с различным функциональным состоянием нервной системы. Бюлл. эксперим. биологии и медицины. 1992; 113 (6): 645–8.

5. Ордян Н.Э., Вайдо А.И., Ракицкая В.В., Ширяева Н.В., Пройма Ф.И., Лопатина Н.Г., Шаляпина В.Г. Функционирование гипофизарно-адреноренальной системы у крыс, селектированных по порогу чувствительности к электрическому току. *Бюлл.экспер.биологии и медицины.*1998; 4: 443–5.
6. Алехина Т.А., Шульга В.А., Лопатина Н.Г., Ширяева Н.В., Вайдо А.И. Нейрогормональные характеристики крыс, селектированных по длительности пассивно-оборонительной реакции и порогу нервно-мышечной возбудимости. *Журн. высшей нервной деятельности.* 1994; 44 (4-5): 837–41.
7. Герасимова И.А., Флеров М.А., Вайдо А.И., Ширяева Н.В. Фосфолипидный состав синапсом коры головного мозга крыс, различающихся по порогу возбудимости нервной ткани. *Нейрохимия.* 2001; 18 (4): 273–8.
8. Дмитриева Н.И., Гоццо С. Структурные особенности головного мозга крыс, селектированных по порогу возбудимости. *Арх. анат.* 1985; 88 (2): 5–10.
9. Kalendar R., Belyaev A., Zachevilo T., Vaido A., Maidanyuk D., Schulman A., Dyuzhikova N. Copy-number variation of housekeeping gene rpl13a in rat strains selected for nervous system excitability *Molecular and Cellular Probes.*2017; 33: 11–5.
10. Ширяева Н.В., Вайдо А.И., Левкович Ю.И., Лопатина Н.Г. Поведение в открытом поле крыс с различным уровнем возбудимости нервной системы в разные сроки после невротизации. *Журн. высш.нерв. деят.* 1992; 42 (4): 754–7.
11. Алехина Т.А., Вайдо А.И., Ширяева Н.В., Лопатина Н.Г. Общие характеристики поведения крыс, селектированных по длительности пассивно-оборонительной реакции и порогу нервно-мышечной возбудимости. *Журн. высшей нервн. деятельности.* 1994; 44 (3): 597–603.
12. Лопатина Н.Г., Пономаренко В.В. Исследование генетических основ высшей нервной деятельности. В кн.: Физиология поведения. Нейробиологические закономерности. Под ред. А.С. Батуева. Л.: Наука. 1987: 9–59.
13. Вайдо А.И. Физиолого-генетический анализ возбудимости нервной системы и поведения лабораторной крысы. Дисс. ... д-ра биол. наук. СПб. 2000; 197.
14. Швецов А.В., Вайдо А.И., Дюжикова Н.А., Бельская А.В., Михайлова М.В., Скоморохова Е.Б., Батоцыренова Е.Г. Влияние тиопентала натрия на сохранение условного рефлекса пассивного избегания у крыс с различной возбудимостью нервной системы. *Токсикол. вестник.* 2018; 1: 8–11.
15. Левина А.С., Захаров Г.А., Ширяева Н.В., Вайдо А.И. Сравнительная характеристика поведения крыс двух линий, различающихся по порогу возбудимости нервной системы, в модели пространственного обучения в водном лабиринте Морриса. *Журн. высшей нервной деят.* 2018; 68 (2): 1–12.
16. Ширяева Н.В., Вайдо А.И., Петров Е.С., Хофман Г.Ю., Забродин И.Ю., Макарова Т.М. Поведение в открытом поле крыс с различным уровнем возбудимости нервной системы. *Журн. высш. нерв. деят.* 1987; 37 (6): 1064–9.
17. Левина А.С., Савенко Ю.Н., Дюжикова Н.А., Вайдо А.И. Каинатные рецепторы в гиппокампе крыс линий, различающихся по уровню возбудимости нервной системы. *Морфология.* 2011; 139 (3): 25–9.
18. Быковская Н.В., Дюжикова Н.А., Вайдо А.И., Лопатина Н.Г., Шварцман П.Я. Частота хромосомных aberrаций, индуцированных стрессорным воздействием и циклофосфаном в клетках костного мозга крыс, селектированных по порогу возбудимости нервной системы. *Генетика.* 1994; 30 (9): 1224–8.
19. Ширяева Н.В., Вайдо А.И., Лопатина Н.Г. Влияние невротизации спустя длительные сроки после ее окончания на поведение крыс, различающихся по возбудимости нервной системы. *Журн. высш. нервн. деят.* 1996; 46 (1): 157–62.
20. Вайдо А.И., Дюжикова Н.А., Ширяева Н.В., Савенко Ю.Н., Соколова Н.Е., Вшивцева В.В. Системный контроль молекулярно-клеточных и эпигенетических механизмов долгосрочных последствий стресса. *Генетика.* 2009; 45 (3): 342–8.
21. Дюжикова Н.А., Скоморохова Е.Б., Вайдо А.И. Эпигенетические механизмы формирования постстрессорных состояний. *Успехи физиологических наук.* 2017; 45 (1): 47–74.
22. Дюжикова Н.А., Даев Е.В., Павлова М.Б., Ширяева Н.В., Левина А.С., Вайдо А.И. Изменение транскрипционной активности и дестабилизация генома под влиянием психоэмоционального стресса у крыс с контрастной возбудимостью нервной системы. *Труды XIV Международного междисциплинарного конгресса: Нейронаука для мед. и психол. Россия. Судак. Крым.* 2018: 191–2.
23. Zachevilo T.G., Kalendar R., Schulman A.H., Vaido A.I., Dyuzhikova N.A. Emotionally painful stress causes changes in L1 insertion pattern in the hippocampus in rats with different nervous system excitability/27th ECNP Congress, Berlin, Germany. *Eur. Neuropsychopharmac.* 2014; 24 (2): 163.