

Принципы выбора животных для научных исследований. Сообщение 1. Выбор модельных организмов на основании филогенетических связей

М.Н. Макарова*, А.А. Матичин, А.А. Матичина, В.Г. Макаров

АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», Ленинградская обл., Россия

* E-mail: makarova.mn@doclinika.ru

Резюме. Научные исследования с участием животных являлись и до сих пор остаются неотъемлемой частью научной сферы человечества. Существует колоссальное биоразнообразие живых организмов, носящих в себе свойства и признаки, которые применяют в научных исследованиях. В первой половине XX века выбор организма основывался на критериях удобства для изучения отдельного аспекта, например, гигантские аксоны кальмара *Loligo forbesii* для изысканий в области нейрофизиологии, грудные мышцы голубя для исследования окислительного метаболизма и другие примеры. Во второй половине XX века разнообразие лабораторных животных сократилось до основных «модельных организмов», что привело к проблеме низкой трансляционности доклинических исследований.

В настоящее время для проведения исследований выбор животного должен быть обусловлен не только высокой трансляционностью результатов на человека, но и следовать этическим принципам. В работе W.M.S. Russell и R.L. Burch «Принципы гуманной экспериментальной техники» были опубликованы рекомендации по выбору животных, однако на практике предложенный механизм не давал конкретных пояснений исследователю. Впоследствии J.C. Garber и соавт. предложили в выборе вида основываться на его эволюционной истории. Применение знаний биологов-эволюционистов помогает решить проблему низкой трансляционности результатов, а также следовать одному из принципов 3Rs — замена вида животного. Так, понимание филогенетического положения и эволюционной истории видов может помочь определить наиболее выгодные и репрезентативные особенности животного для конкретного исследования с точки зрения трансляционности результатов с соблюдением принципа относительной замены на основе филогенетической шкалы.

В настоящем сообщении рассмотрены различные способы и даны рекомендации по выбору животных для модельных и токсикологических исследований. Поднята проблема о наличии фактора «лабораторизации» экспериментальных животных и его влиянии на трансляционность данных. При обосновании выбора животного, основываясь на филогенетической связи с человеком, рядовой исследователь, не эволюционист, сталкивается с множеством различных филогенетических древ и большим объемом информации об эволюции того или иного биологического аспекта. В связи с этим предпринята попытка систематизации наиболее часто используемых животных в исследованиях, опираясь на зависимость от их эволюционного положения.

Ключевые слова: лабораторные животные, принцип 3Rs, доклинические исследования, трансляционность, филогения

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Макарова М.Н., Матичин А.А., Матичина А.А., Макаров В.Г. Принципы выбора животных для научных исследований. Сообщение 1. Выбор модельных организмов на основании филогенетических связей. Лабораторные животные для научных исследований. 2022; 2. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2022-02-07>.

Animal choice strategy for research. Report 1: animal choice based on phylogenetic relationships

M.N. Makarova*, A.A. Matichin, A.A. Maticina, V.G. Makarov

Research and manufacturing company «Home of Pharmacy», Leningrad oblast, Russia

*E-mail: makarova.mn@doclinika.ru

Abstract. Animal research has been and remain part and parcel of the humanity scientific sphere. There is biodiversity enormous of living organisms with special properties and characteristics that may be applied researches. During the first half of the 20th century, animal choice was based on principle of convenient for study. For example, giant axons of the squid *Loligo forbesii* for neurological studies, pigeon breast muscle for oxidative metabolism study and etc. In the last half of the 20th century laboratory animal biodiversity was decreased to main «model organisms», which has resulted in a low translation problem of preclinical research.

Now animal choice should be conditioned not only high translation, but also it should be followed the ethical principles. Attempts were made to make animal choice recommendations in «The Principles of Humane Experimental Technique» by Russell W.M.S. and Burch R.L. In practice proposed mechanism did not make specific recommendations. Garber J.C and his collaborators were subsequently asked to base their selection of the species on its evolutionary history. The knowledge of evolutionary biologists' application helps to solve the problem of low translation results, as well as to follow one of the principles of 3Rs — the replacement of the animal species. So understanding the phylogenetic position and evolutionary history of species can aid to determine the most beneficial and representative characteristics of the animal for a particular study in terms of translation, respecting the principle of relative substitution based on phylogenetic scale.

The present report considers various methods and makes recommendations for animal choice for model and toxicological study. The problem of presence of animal «laboratorisation» factor and its influence on data translation has been raised. A researcher, not an evolutionary, encounters a variety of different phylogenetic trees and a wealth of information about the evolution of a given biological aspect in justifying the animal choice based on a phylogenetic relationship. In this regard, an attempt was made to systematize the most commonly used animals in research depending on their evolutionary position.

Keyword: laboratory animals, 3Rs, animal research, translation, phylogeny

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

For citation: Makarova M.N., Matichin A.A., Maticina A.A., Makarov V.G. Animal choice strategy for research. Report 1: animal choice based on phylogenetic relationships. *Laboratory Animals for Science*. 2022; 2. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2022-02-07>.

Выбор видов животных в биологических исследованиях долгое время определялся лишь «удобством» [1]. Удобство в этом контексте включает доступность, круглогодичную фертильность, низкую стоимость и социальную значимость для человека, а также анатомические или физиологические особенности, облегчающие экспериментальные манипуляции и процедуры [2]. Прекрасным примером такого удобного вида является кальмар *Loligo forbesii*, чьи гигантские аксоны позволили нейрофизиологам делать записи внутриклеточных потенциалов действия нейронов и измерить разность потенциалов между внутренней и внешней стороной мембраны одной клетки, а не на пучке волокон [3–5]. Еще один наиболее яркий пример — работа Ганса Кребса по изучению окислительного метаболизма (цикл лимонной кислоты, цикл Кребса), основанная на исследованиях грудных мышц голубя [6]. Ганс Кребс (1975) объясняет этот выбор устойчивостью митохондрий в этих тканях. Он рассматри-

вает стабильность митохондрий как адаптацию клеток основной летательной мышцы, которая делает их устойчивыми не только к стрессу окружающей среды, но и к экспериментальным процедурам измельчения и суспендирования [5].

Выступая на 13-м Международном физиологическом конгрессе в Бостоне в августе 1929 г., лауреат Нобелевской премии физиолог Август Крог сказал: «Для решения многих задач будет выбираться какое-нибудь животное или несколько животных, на которых это будет наиболее удобно изучать». И привел пример со своим учителем Христианом Бором, который, исследуя процесс дыхания, разработал метод изучения обмена с каждым легким в отдельности. Он обнаружил, что у определенного вида черепах есть трахея, разделяющаяся на главные бронхи высоко на шее, а это обеспечивало удобный доступ для экспериментатора. В лаборатории при этом обычно шутили, отмечая, что это животное было создано специально для изучения

Таблица 1.

Сравнительные данные использования видов животных в научных целях по годам, % [16–18]

Год	Животные					
	Грызуны и кролики	Хладнокровные животные и рыбы	Птицы	Парно- и непарнокопытные	Хищники и другие млекопитающие	Приматы, полуприматы* и высшие приматы
1966	81,3	12,9	—	—	—	—
1999	86,9	6,6	4,7	1,2	—	—
2002	78,0	15,4	5,0	1,2	—	—
2005	77,5	15,0	5,4	1,1	—	—
2008	82,2	9,6	6,4	1,4	0,31	0,08
2011	80,0	12,4	5,9	1,2	0,32	0,05
2015	77,8	13,9	6,6	1,3	0,33	0,07
2016	78,5	13,9	7,0	1,3	0,25	0,07
2017	78,8	13,3	6,0	1,3	0,49	0,09

* Подотряд приматов (*Strepsirrhines*), включающий лемуврообразных приматов, галаго, потто и лори.

физиологии дыхания. Август Крог по этому поводу отмечал следующее: «Существует немало животных, которые подобным же образом «созданы» для особых физиологических целей, но боюсь, что большинство из них неизвестны людям, для которых они «созданы», и мы должны обратиться к зоологам, чтобы найти их и взять в свои руки» [2, 5, 7].

Действительно, биологи-экспериментаторы в первой половине XX века в исследованиях использовали самые разные виды животных. Однако в 1950-х годах лабораторные крысы и мыши стали доминирующим видом для поведенческих и физиологических исследований [8, 9].

Профессор Фрэнк Бич в 1950 г. [8] сформулировал проблемы экспериментальных исследований по цитате из стихотворения Льюиса Кэрролла «Охота на Снарка» — «Снарк был Буджумом». Это история 10 невероятных персонажей (исследователей), охотящихся за добычей под названием «Снарк». Хотя такая добыча очень привлекательна, но за нее может быть ошибочно принята особь того же вида «Буджум» с одним лишь отличием: тот, кто встречает Снарка, возвращается домой целым и невредимым, а встретивший Буджума внезапно и бесследно исчезает. Белая крыса выступает в качестве «Снарка», способного предоставить ученым фундаментальную информацию о реакции человека, который в конечном итоге проявит себя как «Буджум», потому что выводы, сделанные на основании данных, полученных на одном экспериментальном виде, не будут транслироваться на другие виды. Таким образом, критика Фрэнка Бича была направлена на скудное число экспериментальных видов, используемых в исследованиях, а также ограниченное количество экспериментальных моделей и исследуемых областей [10].

Такие же проблемы наблюдаются и в области генетики, где используется относительно небольшое число видов [11, 12].

Работа с бактериофагами, грибами (дрожжами) и различными бактериями привела к методам манипулирования геномом и стимулировала развитие молекулярной биологии [11]. Эти новые методы в свою очередь способствовали обширным исследованиям некоторых многоклеточных видов, в частности аскариды *Caenorhabditis elegans* и рыбки *Danio rerio*. Все эти «модельные организмы» изначально были выбраны из-за удобства для экспериментов, особенно вследствие короткого времени воспроизводства ими поколений. Однако по мере того, как вокруг этих видов формировались исследовательские сообщества и начали накапливаться видоспецифические знания, методы и ресурсы, которые в свою очередь стали аргументом для выбора таких видов для исследований [13].

В результате увеличения числа экспериментов с использованием мышей, рыбок *Danio rerio*, дрозофил, *C. elegans* и *Arabidopsis* исследования большинства других видов существенно сократились [14, 15].

Доступные данные о применении животных в Европе хорошо демонстрируют, что наиболее используемыми видами в исследованиях являются грызуны и кролики на протяжении более 50 последних лет — от 77,5 до 86,9%, из них мыши (61%), крысы (12%) и кролики (3,75%). Следующими по востребованности идут хладнокровные животные и рыбы, затем — птицы и парно- и непарнокопытные животные, а реже всего используются хищники и приматы (табл. 1).

Этот анализ, хотя и не включает беспозвоночных и относится только к данным, собран-

ным в Европе, обобщает результаты использования более 9 млн животных каждый год. Имея удивительное биоразнообразие (около 60 тыс видов позвоночных и 30–50 млн видов беспозвоночных), возможно, имеет смысл пересмотреть вопрос, касающийся применения традиционных модельных видов [5, 19].

Некоторые результаты, полученные на модельных видах, не становятся общебиологическим правилом, как надеялись исследователи, даже если исследование носит молекулярный характер [20].

Если цель исследования состоит в том, чтобы экстраполировать экспериментальные результаты на человека, лучше всего выбрать вид, максимально приближенный к человеку (с учетом бюджета, этических и технических ограничений), при этом не забывая о том, что даже близкородственные виды могут значительно различаться по своим характеристикам. Следует с осторожностью относиться к изучению видов, имеющих короткое время воспроизводства поколений, о которых уже известно, что они быстро эволюционируют, сюда входят и многие из традиционных модельных видов [21].

Межвидовая экстраполяция и трансляционные исследования в последнее время привлекают все больше внимания в области доклинических исследований.

Слово «трансляционный», или Bench-to bedside (от исследования до пациента), в фундаментальных экспериментах стало своего рода догмой для ученых, чтобы получить финансирование и признание своей деятельности.

Однако все больше работ посвящено проблеме низкой трансляционности доклинических исследований на животных в клинические испытания [22–24]. В 10-летнем обзоре (1991–2000) I. Kola, J. Landis [22] показали, что суммарный уровень трансляционности во всех терапевтических областях составлял в среднем лишь 11%, еще меньше этот показатель в конкретных областях исследований, таких как онкология или гинекология.

В 2019 г. С.Н. Leenaars и соавт. [25] провели масштабный метаанализ по базам PubMed и Embase, в который вошли обзоры с количественным сравнением трансляционных исследований, включающих как минимум два вида, один из которых — человек. Эта работа показала, что трансляционность между токсичностью для животных и человека в тех случаях, когда учитывались все виды животных, составляет 71%, при этом трансляционность для грызунов была 63%, а для грызунов — 43%.

Такая низкая трансляционность может быть связана с возможными недостатками в клинических испытаниях, неадекватными и предвзятыми данными, полученными от животных, чрезмерно оптимистичными выводами, сделанными из ошибочных исследований на животных, и/или с отсутствием внешней валид-

ности некоторых исследований на моделях с использованием животных [23, 26–29]. Предлагаемый переход от «исследований к пациенту» должен основываться на оценках, включающих различные экспериментальные подходы, при этом разнообразие должно охватывать теоретические соображения, исследуемые экспериментальные виды, лаборатории и модели [30–35].

Сегодня в попытке снизить разрыв между доклиническими и клиническими исследованиями, некоторые новые подходы к биомедицинским экспериментам также направлены на «обратный переход» от клинических результатов к доклиническим исследованиям на животных [36].

В недавней работе R.L. Walker и M. Eggel [37] ставится ключевой вопрос выбора животных для исследования. Если ученые могут заменить использование 10 обезьян на 1000 мышей в поисках эффективного лекарственного средства, должны ли они это делать? Для решения этой задачи авторы уделяют внимание двум аспектам: ответственному проведению исследования (responsible conduct of research — RCR), которое в значительной степени касается соблюдения принципа 3Rs (сокращение, уточнение, замена) и содействию благополучия животных.

Однако обращает на себя внимание недостаточное количество руководств по этическим вопросам выбора животных как экспериментальных моделей.

Широко распространенные принципы 3Rs для исследований на животных были первоначально предложены в середине XX века W.M.S. Russell и R.L. Burch [38], которые они опубликовали в своей книге в 1959 г. «Принципы гуманной экспериментальной техники», переизданной в 1992 г. С тех пор эти идеи были приняты регулирующими структурами США и ЕС [39, 40], они стимулируют использование наименьшего количества животных, необходимых для целей науки (сокращение), минимизацию боли и страданий животных при возможности (уточнение) и отказ от экспериментов на животных там, где существуют адекватные альтернативы без использования животных (замена) или относительная (или частичная) замена.

M. Balls [41], сторонник принципов гуманной экспериментальной техники, заметил: «Хотя многие люди заявляют, что привержены концепции сокращения, уточнения и замены 3Rs, предложенной Расселом и Берчем, большинство из них... не читали саму книгу». В результате цели, предложенные авторами, не были достигнуты.

При этом вопрос относительной замены является предметом споров и фактически определяет выбор вида животных [42].

Первоначально [38] под относительным замещением понималось использование жи-

вотных, которые вероятно или определенно не подвергаются стрессу вообще. Однако в Guide for the Care and Use of Lab Animals под понятием «замена животных» понимается использование животных, стоящих на более низком филогенетическом уровне, вместо более разумных [39]. Остается неясным, относится это определение только к замене позвоночных беспозвоночными животными (некоторые из которых также обладают высокой чувствительностью) или может также определять замену любого животного, находящегося выше по филогенетической шкале, животным, находящимся ниже по шкале, как, например, замена обезьян мышами [42]. При этом филогенетические связи редко или никогда не являются основополагающим фактором при выборе модельных систем, и чаще выбор основан на практичности, что не способствует трансляционности доклинических исследований.

Вся жизнь на Земле является частью единого филогенетического древа, что свидетельствует об общем происхождении видов [43, 44].

Чарльз Дарвин (1859) создал одну из первых иллюстраций и популяризировал понятие «эволюционное древо» в своей книге «Происхождение видов». Сегодня биологи продолжают использовать древовидные диаграммы для изображения эволюции, потому что они эффективно передают концепцию видообразования посредством адаптивного разделения родословных. В корневом филогенетическом древе каждый узел с потомками представляет предполагаемого самого последнего общего предка этих потомков, каждая линия означает существование во времени биологического вида с единым генофондом и разветвляется там, где происходит дивергенция, и возникает репродуктивная изоляция (то есть изоляция между генофондами).

Длина и направление линий бывают либо произвольными, либо привязаны к той или иной системе координат (можно по тем или иным осям откладывать геологическое время, накопление различий или другие параметры). Чаще составляют более обобщенные филогенетические схемы, где каждая линия означает не отдельный вид, а филогенетическую ветвь, состоящую из множества видов. В любом случае каждое разветвление, изображенное на филогенетическом древе, означает дивергенцию, то есть момент, когда один биологический вид разделился на два.

Как же все-таки принять какую-то разумную версию выбора животных для исследований, с этой целью надо ответить на несколько вопросов.

Какие из лабораторных животных, находятся «выше» или «ниже» по филогенетической шкале?

Какие особенности делают животных привлекательными для исследователя и почему?

Как соотносить экспериментальные цели и этические нормы?

Модельные организмы выбираются обычно двумя разными способами.

Первый способ — вид выбирается из-за его уникальных свойств или необычных способностей. Поиск особенностей связан с преднамеренным выбором животных со специализированными системами. Например, в исследованиях нейробиологии специализированные системы кормодобывания или коммуникации — эхолокирующие летучие мыши [45], электрорецептивные рыбы [46] или квакающие лягушки в состоянии «влюбленности» [47]. В токсикологических исследованиях при исследовании орально-диспергируемых лекарственных форм удобно использовать хомячков, обладающих защитными мешками, как будто специально созданными для введения в них лекарственных средств [48, 49].

В рамках дополнительной исследовательской стратегии могут быть выбраны виды, имеющие некоторые характеристики, аналогичные особым способностям человека, независимо от филогенетического родства, например, цветное зрение [50], распознавание лиц [51] или голосовая коммуникация [52].

Второй способ заключается в использовании общих биологических черт [53] и основан на относительной простоте изучаемых организмов. Например, при изучении нервной системы выделяют три типа нервной системы, возникших независимо друг от друга:

- 1) Mollusca (брюхоногие — морской моллюск *Aplysia* и головоногие);
- 2) Arthropoda, членистоногие (ракообразные — *Limulus* и многочисленные насекомые, включая дрозофилу);
- 3) Chordata, хордовые [немлекопитающие позвоночные — рыбы *Danio rerio* и зебровый яблик *Taeniopygia guttata*, а также млекопитающие, включая мыш *(Mus musculus)*, крысу *(Rattus rattus)* и макаку-резус *(Macaca mulatta)*].

Эти три типа разошлись более 450 млн лет назад, в кембрии или раньше, их общие предки имели минимальную нервную систему, но фундаментальные особенности физиологии нейронов являются для них общими. Именно общие черты оправдывают выбор этих видов, которые изначально использовали, опираясь на принцип доступности и простоты лабораторного обслуживания [53–55]. Приматы от лемуров до шимпанзе являются объектами исследования прежде всего из-за их филогенетической близости к людям, а не вследствие удобства их обслуживания в лаборатории.

В целом эволюционная биология предлагает руководство для выбора моделей и интерпретации результатов в конкретном контексте трансляционных исследований, а также может помочь в поиске нетрадиционных моделей, имеющих уникальные преимущества в исполь-

зовании при решении конкретных исследовательских вопросов [56–59].

Для оценки потенциальной полезности вида в качестве модели требуется знать, каково его расположение на филогенетическом древе, а также какие признаки мы хотим изучить [56, 58, 60, 61]. Эти сведения позволяют оценить, на каком таксономическом уровне можно искать нужный вид животных, и предоставляют информацию о том, какие другие виды с такими же признаками могут быть использованы.

В тех случаях, когда интересующие признаки, свойственные человеку, характерны и для некоторых видов животных, тогда эти виды могут быть ценным экспериментальным объектом. В то же время нельзя смешивать ценность модели для изучения общих механизмов (конструктивная или структурная валидность) с ее способностью давать результаты, которые можно будет непосредственно применить в клинической практике (прогностическая валидность) [26, 30, 32].

Ценность каждой модели определяется как ее научным, так и эволюционным контекстом. Филогенетические древа обеспечивают такой контекст, не только выделяя фенотипические различия и сходства, но и позволяя сделать выводы об источнике сходства. Понимание, что эволюция наделила разные виды сходными чертами, имеет отношение как к первоначальному выбору модели для изучения конкретного вопроса, так и к интерпретации результатов. Сегодня выделяют два эволюционных пути, обеспечивающих сходство признаков.

Во-первых, это общее происхождение, или **гомология**, в этом случае можно ожидать большего сродства для близких филогенетических родственников, а также идентичность дополнительных признаков, которые имеют общее происхождение, и сделать более конкретный вывод о близких родственниках.

Гомология — признаки, сходные между собой по происхождению, строению, но выполняющие разные функции, являющиеся результатом дивергенции (расхождение признаков в результате естественного отбора может происходить из-за смены условий окружающей среды).

Во-вторых, влияние окружающей среды, ведущее к **конвергенции**. При этом различие между гомологией и конвергенцией не всегда очевидно и даже не всегда бинарно [62, 63]. На этом основании можно ожидать большего сходства не только у таксонов, подверженных аналогичному избирательному влиянию окружающей среды, но и дополнительных признаков с родственной адаптивной функцией, вывод в этом случае можно сделать без учета родственных связей.

Конвергенция — сближение признаков в ходе эволюции у неродственных групп, развивающихся в одинаковых условиях окружающей среды.

Таким образом, в результате дивергенции видов предполагаемая «терапевтическая мишень», идентифицированная у модельного вида животных, может быть неэффективна у пациентов-людей.

Причинами такого отсутствия трансляции могут быть:

- относительно короткая продолжительность жизни у грызунов (как наиболее часто используемых экспериментальных животных);
- небольшой размер тела по сравнению с человеком;
- специфическая стандартная диета (лабораторные корма);
- геномные отличия от человека;
- значительные различия в развитии и функционировании органов и систем (не всегда хорошо изученные).

Каждая из этих причин или их совокупность может привести к плохой имитации патогенеза заболеваний у человека [58, 64].

Важно включать в исследования виды, которые развиваются и размножаются не так быстро, как традиционные модельные виды, потому что многие характеристики, общие для традиционных моделей, могут оказаться конвергентными адаптациями к быстрому развитию, а не исходными свойствами [21].

Можно нивелировать эту проблему, протестировав методы лечения на нескольких видах животных (в идеале, включая нечеловекообразных приматов) до начала клинических испытаний, но это дорого обходится и оставляет открытой возможность того, что биология человека отличается от таковой у экспериментальных видов в одной или более критических точках. Поэтому рекомендуется сравнить результаты, полученные на нескольких видах экспериментальных животных, прежде чем предполагать, что они будут хорошо транслироваться на людей [20, 23, 65].

Эти проблемы подчеркиваются рядом исследований, показывающих, например, что некоторые методы лечения, испытанные на мужчинах, менее или неэффективны для женщин [66] или мутации в генах, связанных с болезнью, неодинаково проявляются у разных людей, даже при таких моногенных заболеваниях, как фенилкетонурия [67]. Общая проблема заключается в том, что функции многих генов зависят от контекста [68] и поэтому могут различаться у разных людей, полов и видов.

Признаки каждого вида отражают как его происхождение, так и адаптивные изменения под влиянием окружающей среды [69]. Естественный отбор формирует признаки, повышающие приспособленность к данной среде, и включает функциональное поведение [32, 70], сенсорные системы [24, 71], вариации структуры мозга, связанные с разнообразными местами обитания и образом жизни [72]. Биоразнообразие, сопряженное с естественным отбором, предлагает широ-

кий спектр животных, потенциальных моделей для научных целей. Однако кроме этого, биоразнообразие наблюдается и в среде, созданной человеком, с набором факторов, влияющих на эволюционные траектории многих комменсальных и/или одомашненных видов животных [58, 73]. Как только эти животные достигают статуса экспериментальных, возникает дополнительное (и часто чрезвычайно жесткое) влияние окружающей среды, связанное с их новой ролью, что ускоряет их эволюцию в определенных направлениях. Этот процесс наиболее выражен и хорошо изучен для грызунов, поскольку они имеют долгую историю адаптации к проживанию рядом с человеком — от комменсализма до международного лабораторного использования мышей (современное «промышленное получение грызунов») [5, 9, 74–76].

Мыши в процессе эволюции приобрели определенные признаки в дикой природе, однако это не означает, что лабораторные мыши обязательно будут обладать этими признаками. Еще до того, как люди начали преднамеренно отбирать или размножать животных по определенным признакам, происходил сильный естественный отбор, осуществляемый в среде новой лаборатории или исследовательской колонии. Как выразился V.L. Finlay [53], происходила «лабораторизация» животного в стерильной и неизменной среде. Лабораторные условия, включая абиотические факторы — свет и температуру и биотические — угрозу со стороны хищников или социальный контекст, могут существенно повлиять на биологию вида.

Так показано, что изменения у лабораторных мышей могут включать резкие сдвиги в фенотипе, поведении [32, 70], популяционной генетике [77], иммунной функции [78, 79], метаболизме, физиологии и др. [24, 80].

Стандартизированное жилье для грызунов резко ограничивает как физическую, так и социальную сложность окружающей среды животного с хорошо известными эффектами на развитие мозга и поведение [81, 82]. Другим примером является воздействие (или его отсутствие) иных видов, например инфекционных агентов [78, 79]. Растет количество доказательств наличия связей между иммунной системой, микробиомом и нервной системой [83–86]. Следует обратить внимание, что нереалистично упрощенные модели, такие как грызуны, свободные от патогенов (SPF), могут дать ряд ошибочных наблюдений и выводов.

Так, в работе S.P. Rosshart и соавт. [36] в двух доклинических исследованиях было показано, что мыши с естественной микробиотой лучше копируют иммунные реакции человека, и исследования на этих животных имеют более высокую воспроизводимость в клинических исследованиях, чем животные с SPF-статусом.

Несмотря на то, что ученый рассматривает экспериментальных животных как инструмент для достижения научных целей, необходимо помнить, что лабораторные животные остаются биологическими организмами. В связи с этим межвидовые различия, развивающиеся в результате адаптации к изменяющейся среде обитания, образу жизни в лаборатории (виварии, питомнике), и отсутствие гарантии сходства между экспериментальным видом и целью исследования могут оказать влияние на трансляционность результатов [26, 30, 70]. Необходимо учитывать видоспецифические физиологические потребности животных в лаборатории как для благополучия, так и для поддержки проявления ими нормальных фенотипов. Существенным для этих физиологических потребностей является их эволюционное развитие [58]. Грызуны как экспериментальные животные доминируют в биомедицинских исследованиях, при этом они претерпели примерно 73 млн лет независимой эволюции с момента нашего последнего общего предка, в то время как линии шимпанзе и человека разошлись около 7 млн лет назад [87]. Эта долгая отдельная филогения привела к глубоким различиям, однако исследователи склонны подчеркивать сходство, игнорируя различия.

Сегодня выбор модельных видов включает обычно два предположения:

- 1) сходство между видами неуклонно уменьшается с увеличением филогенетического расстояния;
- 2) больше сходства на более низких уровнях биологической организации.

Понимание филогенетического положения и эволюционной истории конкретного вида может помочь определить, какие аспекты его биологии, вероятно, являются репрезентативными для высших таксонов. В доклинические исследования зачастую вовлечены специалисты разных специальностей, при этом выбор животных для экспериментов, а также реализация принципа относительной замены на основе филогенетической шкалы не всегда очевидны для исследователя. Кроме того, в рутинных испытаниях каждый раз осуществлять углубленный филогенетический анализ не всегда целесообразно. Поэтому мы предприняли попытку систематизировать наиболее часто используемые виды лабораторных животных в зависимости от их таксономического уровня в таблице, в надежде, что она поможет исследователю провести первичный анализ и подобрать вид животных для своего исследования (табл. 2).

Конечно, выбор экспериментального вида не должен основываться только на филогенетических связях. Определенный набор признаков каждого вида помогает определить, как и для чего он может работать в качестве модели, а также для каких научных целей эта

Таблица 2.
Филогения лабораторных животных

Вид	Таксономический уровень	
Яванский макак (<i>Macaca fascicularis</i>)	Ветвь отряда Приматы (<i>Primate</i>) отделилась ≈ 70–78 млн [88, 89]. Человек входит в данный отряд	Ветвь вида образовалась ≈ 6,6 млн [89]. Близкая генетическая связь с человеком
Мармазетка белоухая (<i>Callithrix jacchus</i>)		Ветвь вида образовалась ≈ 17,1 млн [89]. Близкая генетическая связь с человеком
Мини-пиги (<i>Sus scrofa domesticus</i>)	Ветвь отряда Китопарнокопытные [<i>Cetartiodactyla</i> , в источнике парнокопытные (<i>Artiodactyla</i>)] образовалась ≈ 50 млн [88]. Ветвь вида <i>Sus scrofa</i> отделилась ≈ 3 млн [90]. Применение внутренних органов для трансплантации	
Собаки (<i>Canis familiaris</i>) и кошки (<i>Felis catus</i> или <i>Felis silvestris</i>)	Ветвь отряда Хищные (<i>Carnivora</i>) отделилась ≈ 50 млн [88]	Ветвь рода <i>Felis</i> отделилась ≈ 6 млн [91]. Выраженная привязанность человека к виду
		Ветвь рода <i>Canis</i> отделилась ≈ 7 млн [91]. Выраженная привязанность человека к виду
Хорек (<i>Mustela furo / putorius</i>)		Ветвь рода <i>Mustela</i> отделилась ≈ 10 млн [91]
Кролик (<i>Oryctolagus cuniculus</i>)	Ветвь отряда Зайцеобразные (<i>Lagomorpha</i>) отделилась ≈ 50 млн [88]. Ветвь рода <i>Oryctolagus</i> отделилась ≈ 14,5 млн [87]	
Монгольская песчанка (<i>Meriones unguiculatus</i>)		Ветвь вида образовалась ≈ 3,7 млн [92]. Более развитая забота о потомстве
Мышь (<i>Mus domesticus</i> или <i>Mus musculus</i>)		Ветвь вида образовалась ≈ 12,4 млн [93]. Более развитая забота о потомстве
Крыса (<i>Rattus norvegicus</i>)	Отряд Грызуны (<i>Rodentia</i>) отделился ≈ 60–73 млн [87, 88]	Ветвь вида образовалась ≈ 12,4 млн [93]
Морская свинка (<i>Cavia porcellus</i>)		Ветвь вида образовалась ≈ 20 млн [94]
Хомяк сирийский (<i>Mesocricetus auratus</i>)		Ветвь вида образовалась ≈ 25 млн [93]

Примечание. Млн — миллионы лет назад.

модель может быть значима [5]. Модельный организм должен:

- соответствовать целевому организму (человеку) в отношении рассматриваемого признака — прямое сходство;
- предложить экспериментальный доступ к интересующему признаку или органу, например, как в случае с черепахами, использованными Христианом Бором;
- обладать признаками, противоположными целевому организму. Например, по сравнению с людьми мыши значительно более устойчивы к бактериальным эндотоксинам, вызывающим сепсис [95, 96], это несоответствие ограничивает их ценность в качестве суррогатных моделей сепсиса у людей [96–98], но изучение биологической основы устойчивости мышей к сепсису или устойчивости землекопов к неопластическим процессам [99] может быть полезно для лечения этих заболеваний.

Изучая филогению каждого вида, можно получить важную информацию о взаимоотно-

шениях, распределении признаков и происхождении сходств или различий.

По мнению J.A. Bolker [100], при выборе экспериментального вида животных необходимо сосредоточить внимание на нескольких вопросах (табл. 3).

Что поможет избежать ошибок:

- 1) точность формулировки с указанием, как признаки и результаты, которые будут оценены у экспериментальных животных, соотносятся с проявлениями у человека, на которые мы хотим воздействовать [13, 32–34, 101];
- 2) оценка филогенетического положения, которое может дать информацию о том, какие виды с наибольшей вероятностью дадут трансляционные знания о биологии человека, поскольку единого правильного ответа или «лучшего» экспериментального животного не существует, необходимо использовать несколько параллельных подходов:
 - продолжать изучать «основные» экспериментальные виды;

Таблица 3.

Контрольные вопросы, которые должен рассмотреть исследователь для выбора оптимального вида животного в эксперимент [100]

Аспект эволюции	Ключевые вопросы о виде, который планируется использовать как модель
Филогенетическое древо	<p>Каково его филогенетическое и таксономическое положение? Каковы его ближайшие родственники? Сколько имеется домашних или лабораторных линий, полученных с момента отклонения от родовой линии или стока? Насколько тесно вид связан с людьми, или когда наши родовые линии разошлись? Кто был последним общим предком или подобное?</p>
Признаки (характеристики и свойства)	<p>На каком филогенетическом уровне проявляются интересующие признаки? Сходные черты являются результатом гомологии или конвергенции? Какие признаки, вероятно, возникли как адаптация к конкретной нише? Каковы первичные сенсорные модули видов и их возможности? Какие аспекты фенотипа демонстрируют пластичность? Возникает ли интересующий признак естественным образом или он индуцируется экспериментально? Если индуцируется, то есть ли побочные эффекты или различия, которые следует учитывать?</p>
Развитие в природе/окружающей среде	<p>Какова естественная среда обитания вида, социальная структура, источник пищи и т.д.? Как отбор в лабораторных условиях формирует текущую эволюцию исследовательских штаммов или колоний? Чем лабораторная среда отличается от той, в которой обычно встречается вид (биотические и абиотические факторы)? Каковы потенциальные последствия несоответствий по изучаемому признаку?</p>

- включать большее разнообразие экспериментальных видов [102, 103];
- использовать новые нетрадиционные экспериментальные виды, обладающие уникальными преимуществами, для конкретных исследований [104, 105].

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Jørgensen C.B. August Krogh and Claude Bernard on basic principles in experimental physiology // *BioScience*. 2001. Vol. 51. N. 1. P. 59–61. DOI: 10.1641/0006-3568(2001)051[0059:АКАСВО]2.0.CO;2.
2. Krebs H.A. The August Krogh principle: «For many problems there is an animal on which it can be most conveniently studied» // *Journal of Experimental Zoology*. 1975. Vol. 194. N. 1. P. 221–226. DOI: 10.1002/jez.1401940115.
3. Hodgkin A.L., Huxley A.F. Action potentials recorded from inside a nerve fibre // *Nature*. 1939. Vol. 144. N. 3651. P. 710–711. DOI: 10.1038/144710a0.
4. Trumpler M. Converging images: Techniques of intervention and forms of representation of sodium-channel proteins in nerve cell membranes // *Journal of the History of Biology*. 1997. P. 55–89.
5. Green S., Dietrich M.R., Leonelli S., Ankeny R.A. 'Extreme' organisms and the problem of generalization: interpreting the Krogh principle // *History and Philosophy of the Life Sciences*. 2018. Vol. 40. N. 4. P. 1–22. DOI: 10.1007/s40656-018-0231-0.
6. Holmes F.L. *The Formation of a Scientific Life, 1900–1933*. Oxford University Press, 1991. 512 p.
7. Krogh A. The progress of physiology // *Science*. 1929. Vol. 70. N. 1809. P. 200–204. DOI: 10.1126/science.70.1809.20.
8. Beach F.A. The snark was a boojum // *American Psychologist*. 1950. Vol. 5. N. 4. P. 115. DOI: 10.1037/h0056510.
9. Logan C.A. The legacy of Adolf Meyer's comparative approach: Worcester rats and the strange birth of the animal model // *Integrative Physiological & Behavioral Science*. 2005. Vol. 40. N. 4. P. 169–181. DOI: 10.1007/BF02915214.
10. Macri S., Richter S.H. The Snark was a Boojum-reloaded // *Frontiers in Zoology*. 2015. Vol. 12. N. 1. P. 1–13. DOI: 10.1186/1742-9994-12-S1-S20.
11. Davis R.H. The age of model organisms // *Nature Reviews Genetics*. 2004. Vol. 5. N. 1. P. 69–76. DOI: 10.1038/nrg1250.
12. Lynch V.J. Use with caution: Developmental systems divergence and potential pitfalls of animal models // *The Yale journal of biology and medicine*. 2009. Vol. 82. N. 2. P. 53.
13. Bolker J.A. Animal models in translational research: Rosetta stone or stumbling block? // *Bioessays*. 2017. Vol. 39. N. 12. P. 1700089. DOI: 10.1002/bies.201700089.
14. Dietrich M.R., Ankeny R.A., Chen P.M. Publication trends in model organism research // *Genetics*. 2014. Vol. 198. N. 3. P. 787–794. DOI: 10.1534/genetics.114.169714.
15. Erick Peirson B.R., Kropp H., Damero J., Laubichler M.D. The diversity of experimental organisms in biomedical research may be influenced by biomedical funding // *BioEssays*. 2017. Vol. 39. N. 5. P. 1600258. DOI: 10.1002/bies.201600258.
16. Report from the commission to the council and the European Parliament. Sixth Report on the Statistics on the Number of Animals used for Experimental and other Scientific Purposes in the Member States of the European Union SEC (2010) 117. European Commission, 2010. 14 p. URL: <https://speakingofresearch.files.wordpress.com/2021/08/animal-research-eu-2010-sixth-report.pdf>.
17. Report from the commission to the council and the European Parliament. Seventh Report on the

- Statistics on the Number of Animals used for Experimental and other Scientific Purposes in the Member States of the European Union. European Commission, 2013. 14 p. URL: https://eur-lex.europa.eu/resource.html?uri=cellar:e99d2a56-32fc-4f60-ad69-61ead7e377e8.0001.03/DOC_1&format=PDF.
18. Report from the commission to the European Parliament and the council. 2019 Report on the Statistics on the use of Animals for Scientific Purposes in the Member States of the European Union in 2015–2017. European Commission, 2020. 21 p. URL: <https://ec.europa.eu/info/sites/default/files/com-2020-16-f1-en-main-part-1.pdf>.
 19. Alstrup A.K.O., Wang T. Krogh-princippet: Det kan vi lære om og af nature // Videnskab.dk. 2016. URL: <https://videnskab.dk/forskerzonen/naturvidenskab/krogh-princippet-det-kan-vi-laere-om-og-af-naturen>.
 20. Striedter G.F. Variation across species and levels: implications for model species research // Brain, Behavior and Evolution. 2019. Vol. 93. N. 2–3. P. 57–69. DOI: 10.1159/000499664.
 21. Bolker J.A. Model systems in developmental biology // BioEssays. 1995. Vol. 17. N. 5. P. 451–455. DOI: 10.1002/bies.950170513.
 22. Kola I., Landis J. Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? // Nature reviews Drug discovery. 2004. Vol. 3. N. 8. P. 711–716. DOI: 10.1038/nrd1470.
 23. Van der Worp H.B., Howells D.W., Sena E.S. et al. Can animal models of disease reliably inform human studies? // PLoS medicine. 2010. Vol. 7. N. 3. P. e1000245. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000245.
 24. Garner J.P., Gaskill B.N., Weber E.M. et al. Introducing Therioepistemology: the study of how knowledge is gained from animal research // Lab. animal. 2017. Vol. 46. N. 4. P. 103–113. DOI: 10.1038/labani.1224.
 25. Leenaars C.H., Kouwenaa C., Stafleu F.R. et al. Animal to human translation: A systematic scoping review of reported concordance rates // Journal of translational medicine. 2019. Vol. 17. N. 1. P. 1–22. DOI: 10.1186/s12967-019-1976-2.
 26. Matthews K., Christmas D., Swan J., Sorrell E. Animal models of depression: navigating through the clinical fog // Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2005. Vol. 29. N. 4–5. P. 503–513. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2005.03.005.
 27. Insel T.R. From animal models to model animals // Biological psychiatry. 2007. Vol. 62. N. 12. P. 1337–1339. DOI: 10.1016/j.biopsych.2007.10.001.
 28. Jucker M. The benefits and limitations of animal models for translational research in neurodegenerative diseases // Nature medicine. 2010. Vol. 16. N. 11. P. 1210–1214. DOI: 10.1038/nm.2224.
 29. Nestler E.J., Hyman S.E. Animal models of neuropsychiatric disorders // Nature neuroscience. 2010. Vol. 13. N. 10. P. 1161–1169. DOI: 10.1038/nn.2647.
 30. Pratt J., Winchester C., Dawson N., Morris B. Advancing schizophrenia drug discovery: optimizing rodent models to bridge the translational gap // Nature reviews Drug discovery. 2012. Vol. 11. N. 7. P. 560–579. DOI: 10.1038/nrd3649.
 31. Hyman S.E. Revolution stalled // Science Translational Medicine. 2012. Vol. 4. N. 155. P. 155cm11. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003142.
 32. Blanchard D.C., Summers C.H., Blanchard R.J. The role of behavior in translational models for psychopathology: functionality and dysfunctional behaviors // Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2013. Vol. 37. N. 8. P. 1567–1577. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2013.06.008.
 33. Garner J.P. The significance of meaning: why do over 90% of behavioral neuroscience results fail to translate to humans, and what can we do to fix it? // ILAR Journal. 2014. Vol. 55. N. 3. P. 438–456. DOI: 10.1093/ilar/ilu047.
 34. Horwitz R.I., Abell J.E., Christian J.B., Wivel A.E. Right answers, wrong questions in clinical research // Science Translational Medicine. 2014. Vol. 6. N. 221. P. 221fs5. DOI: 10.1126/scitranslmed.3007649.
 35. O’Tuathaigh C.M., Waddington J.L. Closing the translational gap between mutant mouse models and the clinical reality of psychotic illness // Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2015. Vol. 58. P. 19–35. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2015.01.016.
 36. Rosshart S.P., Herz J., Vassallo B.G. et al. Laboratory mice born to wild mice have natural microbiota and model human immune responses // Science. 2019. Vol. 365. N. 6452. P. eaaw4361. DOI: 10.1126/science.aaw4361.
 37. Walker R.L., Eggel M. From mice to monkeys? Beyond orthodox approaches to the ethics of animal model choice // Animals. 2020. Vol. 10. N. 1. P. 77. DOI: 10.3390/ani10010077.
 38. Russell W.M.S., Burch R.L. The principles of humane experimental technique. Methuen & Co, Ltd., 1959 (as reprinted 1992).
 39. Garber J.C., Barbee R.W., Bielitzki J.T., et al. Guide for the care and use of laboratory animals // The National Academic Press, Washington DC, 2011. N. 8. 220 p.
 40. Directive 2010/63/EU Of The European Parliament And Of The Council. Official Journal of the European Union, 2010. 47 p. — URL: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:276:0033:0079:en:PDF>.
 41. Balls M. The principles of humane experimental technique: timeless insights and unheeded warnings // ALTEX-Alternatives to animal experimentation. 2010. Vol. 27. N. 2. P. 144–148. DOI: 10.14573/altex.2010.2.144.
 42. Tannenbaum J., Bennett B. T. Russell and Burch’s 3Rs then and now: the need for clarity in definition and purpose // Journal of the American Association for Laboratory Animal Science. 2015. Vol. 54. N. 2. P. 120–132.
 43. Cain A.J., Harrison G.A. Phyletic Weighting // Proceedings of the Zoological Society of London. 1960. Vol. 135. N. 1. P. 1–31. DOI: 10.1111/j.1469-7998.1960.tb05828.x.
 44. Penny D., Hendy M.D., Steel M.A. Progress with methods for constructing evolutionary trees // Trends in Ecology & Evolution. 1992. Vol. 7. N. 3. P. 73–79. DOI: 10.1016/0169-5347(92)90244-6.
 45. Suga N. Principles of auditory information-processing derived from neuroethology // Journal of Exper-

- imental Biology. 1989. Vol. 146. N. 1. P. 277–286. DOI: 10.1242/jeb.146.1.277.
46. Hopkins C.D. Evolution of electric communication channels of mormyrids // Behavioral Ecology and Sociobiology. 1980. Vol. 7. N. 1. P. 1–13. DOI: 10.1007/BF00302513.
 47. Capranica R.R., Rose G. Frequency and temporal processing in the auditory system of anurans // Neuroethology and behavioral physiology. 1983. P. 136–152. DOI: 10.1007/978-3-642-69271-0_10.
 48. Калатанова А.В. и др. Использование защитных мешков хомяков при проведении доклинических исследований лекарственных средств, диспергируемых в полости рта // Фармация. 2016. Т. 7. С. 50–55 [Kalatanova A.V. et al. Ispol'zovanie zashchechnykh meshkov homyakov pri provedenii doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv, dispergiруemykh v polosti rta // Farmatsiya. 2016. Vol. 7. P. 50–55 (In Russ.)].
 49. Рыбакова А.В., Макарова М.Н. Использование хомяков в биомедицинских исследованиях // Международный вестник ветеринарии. 2017. Т. 3. С. 148–157 [Rybakova A.V., Makarova M.N. Ispol'zovanie homyakov v biomeditsinskih issledovaniyah // Mezhdunarodnyj vestnik veterinarii. 2017. Vol. 3. P. 148–157 (In Russ.)].
 50. Bowmaker J.K. Evolution of colour vision in vertebrates // Eye. 1998. Vol. 12. N. 3. P. 541–547. DOI: 10.1038/eye.1998.143.
 51. Sheehan M.J., Tibbetts E.A. Specialized face learning is associated with individual recognition in paper wasps // Science. 2011. Vol. 334. N. 6060. P. 1272–1275. DOI: 10.1126/science.1211334.
 52. Nottebohm F., Stokes T.M., Leonard C.M. Central control of song in the canary, *Serinus canaries* // Journal of Comparative Neurology. 1976. Vol. 165. N. 4. P. 457–486. DOI: 10.1002/cne.901650405.
 53. Finlay B.L. Generic *Homo sapiens* and unique *Mus musculus*: establishing the typicality of the modeled and the model species // Brain, Behavior and Evolution. 2019. Vol. 93. N. 2–3. P. 122–136. DOI: 10.1159/000500111.
 54. Bolker J.A. Exemplary and surrogate models: Two modes of representation in biology // Perspectives in biology and medicine. 2009. Vol. 52. N. 4. P. 485–499. DOI: 10.1353/pbm.0.0125.
 55. Bolker J.A. Models in context: biological and epistemological niches // In *Entangled Life*. Springer. Dordrecht. 2014. P. 153–166. DOI: 10.1007/978-94-007-7067-6_8.
 56. Springer M.S., Murphy W.J. Mammalian evolution and biomedicine: new views from phylogeny // Biological Reviews. 2007. Vol. 82. N. 3. P. 375–392. DOI: 10.1111/j.1469-185X.2007.00016.x.
 57. Nesse R.M., Bergstrom C.T., Ellison P.T. et al. Making evolutionary biology a basic science for medicine // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2010. Vol. 107. Suppl. 1. P. 1800–1807. DOI: 10.1073/pnas.0906224106.
 58. Perlman R.L. Mouse models of human disease: An evolutionary perspective // Evolution, medicine, and public health. 2016. Vol. 2016. N. 1. P. 170–176. DOI: 10.1093/emph/eow014.
 59. Nesse R.M. Good reasons for bad feelings: insights from the frontier of evolutionary psychiatry. Penguin, 2019. 384 p.
 60. Metscher B.D., Ahlberg P.E. Zebrafish in context: uses of a laboratory model in comparative studies // Developmental biology. 1999. Vol. 210. N. 1. P. 1–14. DOI: 10.1006/dbio.1999.9230.
 61. Preuss T.M. Taking the measure of diversity: comparative alternatives to the model-animal paradigm in cortical neuroscience // Brain, behavior and evolution. 2000. Vol. 55. N. 6. P. 287–299. DOI: 10.1159/000006664.
 62. Arendt J., Reznick D. Convergence and parallelism reconsidered: what have we learned about the genetics of adaptation? // Trends in ecology & evolution. 2008. Vol. 23. N. 1. P. 26–32. DOI: 10.1016/j.tree.2007.09.011.
 63. Wagner G.P. Homology, genes, and evolutionary innovation. Princeton university press, 2014. 496 p. DOI: 10.1515/9781400851461.
 64. Casal M., Haskins M. Large animal models and gene therapy // European journal of human genetics. 2006. Vol. 14. N. 3. P. 266–272. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201535.
 65. Perrin S. Preclinical research: Make mouse studies work // Nature. 2014. Vol. 507. N. 7493. P. 423–425. DOI: 10.1038/507423a.
 66. Clayton J. A., Collins F. S. Policy: NIH to balance sex in cell and animal studies // Nature. 2014. Vol. 509. N. 7500. P. 282–283. DOI: 10.1038/509282a.
 67. Scriver C.R., Waters P.J. Monogenic traits are not simple: lessons from phenylketonuria // Trends in genetics. 1999. Vol. 15. N. 7. P. 267–272. DOI: 10.1016/S0168-9525(99)01761-8.
 68. Wagner A. Causal drift, robust signaling, and complex disease // PloS one. 2015. Vol. 10. N. 3. P. e0118413. DOI: 10.1371/journal.pone.0118413.
 69. Day C. This simian world. New York: Alfred A. Knopf, 1920. 97 p.
 70. Chalfin L., Dayan M., Levy D.R. et al. Mapping ecologically relevant social behaviours by gene knockout in wild mice // Nature communications. 2014. Vol. 5. N. 1. P. 1–10. DOI: 10.1038/ncomms5569.
 71. Peirson S.N., Brown L.A., Potheary C.A. et al. Light and the laboratory mouse // Journal of neuroscience methods. 2018. Vol. 300. P. 26–36. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2017.04.007.
 72. Krubitzer L., Campi K.L., Cooke D.F. All rodents are not the same: a modern synthesis of cortical organization // Brain, behavior and evolution. 2011. Vol. 78. N. 1. P. 51–93. DOI: 10.1159/000327320.
 73. Sullivan A.P., Bird D.W., Perry G.H. Human behaviour as a long-term ecological driver of non-human evolution // Nature Ecology & Evolution. 2017. Vol. 1. N. 3. P. 1–11. DOI: 10.1038/s41559-016-0065.
 74. Rader K. Making mice: Standardizing animals for American biomedical research, 1900–1955. Princeton University Press, 2004. 299 p.
 75. Rader K. The metaphor of domestication in genetics. In: Cassidy, R, Mullins, M (eds) *Where the Wild Things are Now: Domestication Reconsidered*. Oxford: Berg, 2077. P. 183–204.
 76. Francis R.C. *Domesticated: evolution in a man-made world*. WW Norton & Company, 2015. 496 p.
 77. Yang H., Wang J.R., Didion J.P. et al. Subspecific origin and haplotype diversity in the laboratory mouse

- // *Nature genetics*. 2011. Vol. 43. N. 7. P. 648–655. DOI: 10.1038/ng.847.
78. Beura L.K., Hamilton S.E., Bi K. et al. Normalizing the environment recapitulates adult human immune traits in laboratory mice // *Nature*. 2016. Vol. 532. N. 7600. P. 512–516. DOI: 10.1038/nature17655.
 79. Reese T.A., Bi K., Kambal A. et al. Sequential infection with common pathogens promotes human-like immune gene expression and altered vaccine response // *Cell host & microbe*. 2016. Vol. 19. N. 5. P. 713–719. DOI: 10.1016/j.chom.2016.04.003.
 80. Martin B., Ji S., Maudsley S. et al. «Control» laboratory rodents are metabolically morbid: why it matters // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010. Vol. 107. N. 14. P. 6127–6133. DOI: 10.1073/pnas.0912955107.
 81. Mo C., Renoir T., Hannan A.J. What’s wrong with my mouse cage? Methodological considerations for modeling lifestyle factors and gene – environment interactions in mice // *Journal of neuroscience methods*. 2016. Vol. 265. P. 99–108. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2015.08.008.
 82. Bayne K. Environmental enrichment and mouse models: Current perspectives // *Animal models and experimental medicine*. 2018. Vol. 1. N. 2. P. 82–90. DOI: 10.1002/ame2.12015.
 83. Collins S.M., Surette M., Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain // *Nature Reviews Microbiology*. 2012. Vol. 10. N. 11. P. 735–742. DOI: 10.1038/nrmicro2876.
 84. Cryan J.F., Dinan T.G. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behavior // *Nature reviews neuroscience*. 2012. Vol. 13. N. 10. P. 701–712. DOI: 10.1038/nrn3346.
 85. Dinan T.G., Borre Y.E., Cryan J.F. Genomics of schizophrenia: time to consider the gut microbiome? // *Molecular psychiatry*. 2014. Vol. 19. N. 12. P. 1252–1257. DOI: 10.1038/mp.2014.93.
 86. Valles-Colomer M., Falony G., Darzi Y. et al. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression // *Nature microbiology*. 2019. Vol. 4. N. 4. P. 623–632. DOI: 10.1038/s41564-018-0337-x.
 87. Kumar S., Stecher G., Suleski M., Hedges S.B. TimeTree: a resource for timelines, timetrees, and divergence times // *Molecular biology and evolution*. 2017. Vol. 34. N. 7. P. 1812–1819. DOI: 10.1093/molbev/msx116.
 88. Upham N.S., Esselstyn J.A., Jetz W. Inferring the mammal tree: species-level sets of phylogenies for questions in ecology, evolution, and conservation // *PLoS biology*. 2019. Vol. 17. N. 12. P. e3000494. DOI: 10.1371/journal.pbio.3000494.
 89. Steiper M.E., Young N.M. Primate molecular divergence dates // *Molecular phylogenetics and evolution*. 2006. Vol. 41. N. 2. P. 384–394. DOI: 10.1016/j.ympev.2006.05.021.
 90. Amills M., Megens H.J., Manunza A. et al. A genomic perspective on Wild Boar Demography and Evolution // *Ecology, Conservation and Management of Wild Pigs and Peccaries*. Cambridge University Press, 2017. P. 376–387. DOI: 10.1017/9781316941232.036.
 91. Eizirik E., Murphy W.J., Koepfli K.P. et al. Pattern and timing of diversification of the mammalian order Carnivora inferred from multiple nuclear gene sequences // *Molecular Phylogenetics and Evolution*. 2010. Vol. 56. N. 1. P. 49–63. DOI: 10.1016/j.ympev.2010.01.033.
 92. Chevret P., Dobigny G. Systematics and evolution of the subfamily Gerbillinae (Mammalia, Rodentia, Muridae) // *Molecular phylogenetics and evolution*. 2005. Vol. 35(3). P. 674–688. DOI: 10.1016/j.ympev.2005.01.001.
 93. Zhang Q., Xia L., Kimura Y., et al. Tracing the origin and diversification of Dipodoidea (Order: Rodentia): Evidence from fossil record and molecular phylogeny // *Evolutionary Biology*. 2013. Vol. 40(1). P. 32–44. DOI: 10.1007/s11692-012-9167-6.
 94. Woods R., Barnes I., Brace S., Turvey S.T. Ancient DNA suggests single colonization and within-archipelago diversification of Caribbean caviomorph rodents // *Molecular biology and evolution*. 2021. Vol. 38. N. 1. P. 84–95. DOI: 10.1093/molbev/msaa189.
 95. Mestas J., Hughes C.C. Of mice and not men: differences between mouse and human immunology // *The Journal of Immunology*. 2004. Vol. 172. N. 5. P. 2731–2738. DOI: 10.4049/jimmunol.172.5.2731.
 96. Webb A.E., Gerek Z.N., Morgan C.C. et al. Adaptive evolution as a predictor of species-specific innate immune response // *Molecular biology and evolution*. 2015. Vol. 32. N. 7. P. 1717–1729. DOI: 10.1093/molbev/msv051.
 97. Seok J., Warren H.S., Cuenca A.G. et al. Genomic responses in mouse models poorly mimic human inflammatory diseases // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2013. Vol. 110. N. 9. P. 3507–3512. DOI: 10.1073/pnas.1222878110.
 98. Fink M.P. Animal models of sepsis // *Virulence*. 2014. Vol. 5. N. 1. P. 143–153. DOI: 10.4161/viru.26083.
 99. Edrey Y.H., Hanes M., Pinto M. et al. Successful aging and sustained good health in the naked mole rat: a long-lived mammalian model for biogerontology and biomedical research // *ILAR journal*. 2011. Vol. 52. N. 1. P. 41–53. DOI: 10.1093/ilar.52.1.41.
 100. Bolker J.A. Selection of models: evolution and the choice of species for translational research // *Brain, Behavior and Evolution*. 2019. Vol. 93. N. 2–3. P. 82–91. DOI: 10.1159/000500317.
 101. van der Staay F.J., Arndt S.S., Nordquist R.E. Evaluation of animal models of neurobehavioral disorders // *Behavioral and Brain Functions*. 2009. Vol. 5. N. 1. P. 1–23. DOI: 10.1186/1744-9081-5-11.
 102. Brenowitz E.A., Zakon H.H. Emerging from the bottleneck: benefits of the comparative approach to modern neuroscience // *Trends in neurosciences*. 2015. Vol. 38. N. 5. P. 273–278. DOI: 10.1016/j.tins.2015.02.008.
 103. Yartsev M.M. The emperor’s new wardrobe: rebalancing diversity of animal models in neuroscience research // *Science*. 2017. Vol. 358. N. 6362. P. 466–469. DOI: 10.1126/science.aan8865.
 104. Hale M.E. Toward diversification of species models in neuroscience // *Brain, Behavior and Evolution*. 2019. Vol. 93. N. 2–3. P. 166–168. DOI: 10.1159/000500499.
 105. Juntti S. The future of gene-guided neuroscience research in non-traditional model organisms // *Brain, behavior and evolution*. 2019. Vol. 93. N. 2–3. P. 108–121. DOI: 10.1159/000500072.

Информация об авторах

М.Н. Макарова, доктор медицинских наук,
директор, makarova.mn@doclinika.ru,
<https://orcid.org/0000-0003-3176-6386>

А.А. Матичин, научный сотрудник,
<https://orcid.org/0000-0002-2996-0748>

А.А. Матичина, научный сотрудник,
<https://orcid.org/0000-0001-7478-4942>

В.Г. Макаров, доктор медицинских наук,
профессор, научный руководитель,
<https://orcid.org/0000-0002-2447-7888>

АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»,
188663, Россия, Ленинградская обл.,
Всеволожский район, г.п. Кузьмоловский,
ул. Заводская, д. 3, к. 245

Information about the authors

M.N. Makarova, Doctor of Medical Sciences,
Director, makarova.mn@doclinika.ru,
<https://orcid.org/0000-0003-3176-6386>

A.A. Matichin, Research Fellow,
<https://orcid.org/0000-0002-2996-0748>

A.A. Maticina, Research Fellow,
<https://orcid.org/0000-0001-7478-4942>

V.G. Makarov, Doctor of Medical Sciences,
Professor, Scientific Supervisor,
<https://orcid.org/0000-0002-2447-7888>

Research and manufacturing company
«Home of Pharmacy»,
188663, Russia, Leningrad oblast,
Vsevolozhskiy district, Kuzmolovskiy t.s.,
Zavodskaya st., 3-245

Вклад авторов в написание статьи

М.Н. Макарова — идея, анализ научной
и методической литературы, написание,
редактирование и доработка текста рукописи,
ответственность за все аспекты работы,
связанные с достоверностью данных.

А.А. Матичин — анализ научной и методической
литературы, редактирование.

А.А. Матичина — доработка текста рукописи.

В.Г. Макаров — написание и редактирование
текста рукописи, обобщение результатов,
утверждение окончательного варианта статьи
для публикации.

Конфликт интересов

В.Г. Макаров — является главным редактором.

М.Н. Макарова — является членом
редакционной коллегии.

Дата поступления рукописи
в редакцию: 23.03.2022

Дата рецензии статьи: 17.05.2022

Дата принятия статьи к публикации: 31.05.2022

Authors contribution

M.N. Makarova — idea, analysis of scientific
and methodological literature, writing, editing
and revision of the text of the manuscript,
responsibility for all aspects of the work related
to the reliability of data.

A.A. Matichin — analysis of scientific
and methodological literature.

A.A. Maticina — editing and revision of the text
of the manuscript.

V.G. Makarov — editing the text of the manuscript,
summarizing the results, approved the final version
of the manuscript.

Conflict of interest

V.G. Makarov — is the Editor-in-chief.

M.N. Makarova — is a member of the Editorial
board.

Received: 23.03.2022

Reviewed: 17.05.2022

Accepted for publication: 31.05.2022