

## ТВАРИННІ МОДЕЛІ РОЗЛАДІВ АУТИСТИЧНОГО СПЕКТРА ТА ПОВЕДІНКОВІ МЕТОДИ ЇХ ДОСЛІДЖЕННЯ

Надійшла 23.06.15

Розлади аутистичного спектра становлять істотну проблему сучасної неврології і загалом нейронаук, оскільки частота таких розладів зростає, причини виникнення залишаються практично нез'ясованими, а достатньо ефективних способів лікування досі не винайдено. Для вивчення етіології та можливих терапевтичних підходів розроблено ряд тваринних моделей аутистичних розладів, які відтворюють один або кілька ключових симптомів аутизму – когнітивну ригідність, порушення соціальної взаємодії, якісні порушення комунікації. Моделювання здійснюється з використанням або прийомів генетичної інженерії (нокаутні щури та миші), або раннього (пре- або постнатального) впливу певних факторів середовища. Для дослідження відхилень у поведінці модельних тварин застосовують поведінкові тестові методики, частина з яких є класичними (наприклад, тест «відкрите поле», водний лабіринт Морріса, Т-подібний та радіальний лабіринти, камера Скіннера), а інші розроблені спеціально для дослідження моделей аутизму. В даному огляді описуються та аналізуються основні методичні підходи до моделювання розладів аутистичного спектра на тваринах, а також поведінкові методики для дослідження цих моделей.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** аутизм, розлади аутистичного спектра, тваринні моделі, поведінкові тести.

### ВСТУП

Розлади аутистичного спектра (РАС), до числа яких входять аутизм (синдром Каннера), синдром Аспергера, дитячий дезінтегративний розлад, синдром Ретта та неспецифічне першазивне порушення розвитку (атиповий аутизм) [1], становлять одну з найактуальніших проблем охорони здоров'я. У сучасному світі вони набули значного поширення. Так, у 2011–2012 роках у США різноманітні РАС було офіційно діагностовано приблизно у 2 % школярів [2]. При цьому важко однозначно оцінити, яка частина статистики реально відображає ріст захворюваності, а яка пов'язана із розширенням діагностичних критеріїв та більш ранньою діагностикою, що стала можливою в останні роки [3]. Якщо ще кілька десятиліть тому діагноз «аутизм» ставили переважно у важких випадках при цілковитій нездатності людини до комунікації та самостійного функціонування, то тепер з'явилися такі поняття,

як «розлади аутистичного спектра» та «розширений фенотип аутизму» [4, 5]; для відповідних випадків характерні значно м'якші прояви.

Основою клінічної картини РАС є так звана аутистична тріада: недостатність соціальної взаємодії, порушення взаємної комунікації (відсутність потягу ділитися інтересами, вказувати навколишнім на цікаві об'єкти) та повторюваність поведінки з обмеженістю інтересів [6]. Залежно від конкретного виду розладу та його важкості пацієнти можуть бути повністю відгородженими від зовнішнього світу, нездатними до вербальної комунікації, адаптації в соціумі та самостійного життя (важкі форми аутизму) або досить соціально активними та самостійними, незважаючи на певні труднощі в спілкуванні (синдром Аспергера).

Сьогодні немає єдиної думки щодо етіології РАС та факторів ризику, які можуть спричинити появу цих розладів. Є дані про генетичні причини аутизму – зміни взаємодії багатьох генів або спонтанні мутації [7], а також про можливий зв'язок із пренатальними впливами шкідливих речовин [8], зокрема сільськогосподарських пестицидів [9]. Показано, що серед братів і сестер пацієнтів із аутизмом

<sup>1</sup> Інститут біології тварин Національної Академії аграрних наук України, Львів (Україна).

Ел. пошта: yursalyha@yahoo.com (Ю.Т. Салига).

та членів їх сімей частота РАС та пограничних з нормою аутистичних рис значно вища, ніж серед загальної популяції [10].

Близько 15–25 % випадків аутизму асоційовані з ідентифікованими генетичними розладами (синдром ламкої Х-хромосоми, синдром Ретта, нейрофіброматоз, туберозний склероз) та вірусними захворюваннями, наприклад вродженою краснухою або результатом дії мегаловірусів [11]. Було висунуто припущення про те, що розвиток аутизму може спричиняти вакцинація немовлят, проте на сьогодні ця гіпотеза не доведена [12].

Для дослідження глибинних причин виникнення РАС і методів боротьби (медикаментозних та інших) із симптомами даних розладів часто використовують тваринні моделі аутизму.

## ТВАРИННІ МОДЕЛІ АУТИЗМУ: ОСНОВНІ АСПЕКТИ

Оскільки, за загальноновизнаною точкою зору, значна частина психічних процесів притаманні лише людині, то викликати їх порушення у тварин у повному обсязі, тобто створити на тваринній моделі повну клінічну картину аутизму, навряд чи можливо. Однак існують моделі, в яких яскраво маніфестуються окремі характерні риси РАС – погіршення соціальної (в цьому разі – зоосоціальної) взаємодії, повторюваність проявів поведінки і т. д.

Тваринні моделі аутизму можна поділити на чотири групи [13]:

1) тварини з дефіцитами рецепторів нейропептидів, зокрема вазопресину (щури та миші лінії Brattleboro з нульовою мутацією щодо підтипів вазопресинових рецепторів [14]), окситоцину (нокаутні миші з відсутністю окситоцинових рецепторів [15]) та опіоїдів (миші з цільовою делецією  $\mu$ -опіоїдних рецепторів [16]);

2) моделі з відтворенням патологічних станів, які підвищують ризик аутизму в людей; до відповідних факторів відносяться пренатальний вплив протисудомних препаратів, талідомідна ембріопатія [17], порушення механізмів синтезу серотоніну в перебігу розвитку організму [18, 19];

3) моделі з неонатальними ушкодженнями зон мозку, аномалії яких виявлено у людей з аутизмом, – мозочка, амігдалярного комплексу або медіальної префронтальної кори [20];

4) моделі генетичних захворювань людини, асоційованих із аутизмом, наприклад синдрому ламкої Х-хромосоми [21, 22].

Однак виникає закономірне питання, наскільки адекватні ці моделі. В них відтворюються лише певні аспекти етіології таких розладів, у той час як аутизм є мультифакторіальним станом. На тваринних моделях можна спостерігати ознаки, асоційовані з людськими аутистичними розладами, але важко визначити, чи є вони причинами або наслідками таких розладів, чи такі ознаки є різними наслідками ідентичних причин, чи вони пов'язані ще якимось чином. Так, скажімо, низка порушень у роботі мозочка корелюють з РАС, однак ці порушення не мають із такими розладами жодного причинно-наслідкового зв'язку [23]. Окрім того, ряд факторів, котрі викликають симптоми аутизму у тварин, відсутні у людини. Наприклад, делеція гена AVP1a-рецептора, запропонована як одна з моделей на гризунах, не виявлена у людей, що страждають на РАС [24].

Як правило, для моделювання аутистичних симптомів використовуються лабораторні гризуни – щури або миші, хоча проводяться також дослідження на інших тваринах, зокрема мавпах [25, 26] та навіть співочих птахів [27]. Лабораторні гризуни добре підходять на роль моделей аутизму не лише завдяки тому, що їх поведінка добре досліджена та розроблена велика кількість поведінкових методик та способів впливу на стан нервової системи цих тварин (за допомогою дії хімічних речовин або генетичних втручань). Самі гризуни за своєю природою є соціальними істотами, тож комунікативні порушення у них зазвичай можна виявити досить легко [28]. Як правило, при оцінці соціальної взаємодії тварин беруться до уваги такі параметри, як реакція на феромони, виділені іншими тваринами, наближення до знайомих та незнайомих тварин свого виду, соціальна взаємодія, спільне гніздування, ультразвукова вокалізація, сексуальна та батьківська поведінка, мічення території, агресивна поведінка [29–32]. У літературі описані стандартизовані методи кількісної оцінки різних типів поведінки гризунів – агресивної, досліджувальної, сексуальної, батьківської [33–39].

Спершу як модельні організми переважно використовували щурів, однак надалі більшість робіт стали проводитися на мишах. Кожен із цих видів має свої переваги й недоліки. Миші порівняно зі щурами є економічно «вигіднішими» – вони потребують менше простору, корму та інших витрат на утримання в лабораторії. Окрім того, створена значна кількість генетичних ліній мишей з певними властивостями (нокаутні, мутантні миші), серед яких є й лінії з проявами аутистичних симптомів. Це,

наприклад,  $En2^{tm1Alj/tm1Alj}$  (інше позначення  $En2^{-/-}$ ) [40], *VTBR* [41], *Shank1* [42], *CNTNAP2* [43, 44] та низка інших [45–47]. Водночас у щурів у відповідних умовах легше досліджувати роботу конкретних зон головного мозку (з огляду на його більші розміри), а соціальна поведінка цих тварин носить більш виражений та активний характер. Тому деякі автори пропонують знову зосередити увагу саме на щурах як модельних організмах [48].

Сьогодні існують декілька ліній нокаутних щурів, які демонструють поведінку, характерну для аутизму. До прикладу, *Fmr1*-нокаутні молоді щури проводять менше часу в іграх між собою та використовують менше ультразвукових сигналів, ніж нормальні контрольні тварини [48].

Бельзунг та співавт. [13] визначили сім моделей, в яких маніфестовані дві ключові риси РАС (порушення соціальних взаємодій і стереотипність моторики/когнітивна ригідність). До цього спис-

ку входять моделі на основі пренатального впливу 5-метокситриптаміну (5-МТ) [49] та вальпроєвої кислоти [50], три моделі ранніх постнатальних порушень, морські свинки лінії GS [51] та щури, неонатально інфіковані вірусом Борна [52]. Ще вісім моделей у тій самій публікації були визначені як валідні щодо моделювання конкретних симптомів аутизму. Що ж до третьої риси «аутистичної тріади» (порушень соціальної комунікації), то з її моделюванням, з огляду на специфічність феномену людської мови, виникають певні принципи труднощі, про що буде сказано нижче.

## ПОВЕДІНКОВІ ТЕСТИ ДЛЯ ДОСЛІДЖЕННЯ МОДЕЛЕЙ РАС

Для оцінки зовнішніх проявів порушень у тваринних моделях аутизму використовуються поведінко-

### Ключові симптоми аутизму, їх потенційні механізми та поведінкові методи дослідження

Соціальні дефіцити	Комунікативні дефіцити	Стереотипії та повторювана поведінка, когнітивна ригідність	Потенційні механізми	Поведінкові методи дослідження
Соціальна взаємодія Соціальна гра	запахові мітки ультразвукова вокалізація (УЗВ), індукована самицею УЗВ, індукована взаємодією	моторні стереотипії повторюваний аутогрумінг обмеження дослідницької активності	соціальне сприяння: реакція на біль соціальне сприяння: псевдо-сенсibiliзація до препаратів спільне навчання: навчання в соціальному контексті	відкрите поле / клітка для спостережень / клітка утримання
Соціальне зближення Соціальне розпізнавання	УЗВ, індукована взаємодією	моторні стереотипії		тест повторюваного закопування камінців (marble burying)
Соціальне зближення	УЗВ, індукована ізоляцією	реверсивне навчання		апарат з трьома відсіками
Соціальне зближення	УЗВ, індукована взаємодією			водний лабіринт Моріса / Т-лабіринт / радіальний лабіринт
	УЗВ, індукована страхом		соціальне сприяння: навчання страху навчання спостереженням: навчання страху навчання спостереженням: інструментальне навчання	камера для ізоляції малят
	УЗВ, індукована страхом		емпатія: щур звільняє іншого щура, який потрапив у пастку	відтворення запису УЗВ
				камера для вироблення умовного рефлексу страху
				камера Скіннера
				пастка-обмежувач рухів

Примітка. Таблиця взята із цитованої роботи [67].

ві тестові методики (див. таблицю). Застосовують-ся як універсальні класичні тести (відкрите поле, водний лабіринт Морріса, Т-подібний та радіальний лабіринти, камера Скіннера), так і методики для виявлення специфічних ознак аутистичних розладів, про які мова піде нижче (використання апарату з трьома відсіками для оцінки соціальної взаємодії, запис і відтворення ультразвукових сигналів для дослідження соціальної комунікації та ін.). Часто за поведінкою тварин спостерігають, коли ті перебувають у звичних для себе умовах мешкання, тобто безпосередньо в клітках, в яких вони утримуються. Також доцільно поєднувати та модифікувати певні методики для повнішого та більш вичерпного оцінювання фенотипових проявів моделей.

Як правило, набір тестів для дослідження тваринних моделей РАС включає в себе методики дослідження соціальної поведінки, когнітивної гнучкості та тривожності [53]. Однак доцільність використання методик щодо рівня тривожності в даному контексті є сумнівною, оскільки зміни цього рівня не входять до числа характеристичних симптомів аутистичних розладів. Тому варто зосередити свою увагу на двох інших напрямках дослідження – вивченні гнучкості когнітивних процесів та змін у соціальній взаємодії тварин.

## ДОСЛІДЖЕННЯ ПОРУШЕНЬ СОЦІАЛЬНОЇ ВЗАЄМОДІЇ

Кроулі [53] для оцінки рівня соціальної взаємодії тварин запропонувала досить простий тест. Мишу або щура поміщають у контейнер, котрий має з двох протилежних боків по додатковому відсіку; до кожного з них піддослідна тварина може вільно зайти. В один відсік поміщають іншу тварину того ж виду (прив'язану або накриту дротяним ковпаком), інший є порожнім. За реакцією тварини – наблизитися до незнайомої особини чи переміститися у порожній відсік – визначають її схильність до соціальної взаємодії або, навпаки, байдужість до такого спілкування чи навіть домінування реакції уникання. Для точнішого диференціювання аспектів соціальної та дослідницької поведінки було запропоновано модифікацію цього тесту [54]. В один із відсіків у даному разі поміщають мишу, накриту ковпаком із дроту, а в інший відсік – такий самий ковпак, але без тварини. Адже при аутизмі може

проявлятися істотна цікавість до неживих предметів. Логічно припустити, що тварина може обирати відсік з мишею не через потяг до спілкування, а для дослідження ковпака, в якому ця особина знаходиться. Ідентифікаційною ознакою аутистичної поведінки вважається однакова тривалість знаходження тестованої тварини у двох відсіках або більша схильність до перебування у відсіку з порожнім ковпаком. Здорові миші віддають вірогідну перевагу «соціальному» відсіку.

Було розроблено апарат, що дозволяє кількісно оцінити результати даного тесту (автоматично вимірювався час, проведений твариною в «соціальному» та «несоціальному» відсіках) [55]. Цей тест також використовують для оцінки соціального розпізнавання, коли після проходження першого етапу тестування в порожній ковпак поміщають незнайому мишу. Як правило, здорові тварини в такій ситуації віддають перевагу «незнайомцю».

Зазначено, що в дослідженні чотирьох із п'яти моделей із розвитком аутистичної поведінки в результаті дефіциту певних нейропептидів застосовувався саме тест соціального розпізнавання [13]. Однак виправданість використання цього тесту залишається під великим питанням, оскільки аутичні пацієнти досить рідко демонструють складнощі з розпізнаванням людей. Визначення ступеня агресивності також видається сумнівним, адже при аутизмі прояви агресії можуть посилюватися, послаблюватися або залишатися незмінними.

У 2012 р. американськими вченими було запропоновано ще один варіант вивчення соціальної взаємодії мишей [56]. Досліджуючи трансгенну модель аутизму (мишей з алелем Ala56 гена *SLC6A4* серотонінового рецептора), вони привчали тварин повертатися у «домашню» клітку через пластикову трубу, а за деякий час поміщали в дану трубу незнайому мишу. При цьому трансгенні миші поверталися частіше і намагалися знайти інший шлях. Варто, проте, зазначити, що така реакція може слугувати проявом радше соціофобії та підвищеної тривожності, ніж аутизму. Однією з основних рис останнього є ригідність поведінки, зокрема схильність дотримуватися визначених маршрутів переміщення за будь-яких умов.

Провідне значення в комунікації гризунів мають ольфакторні стимули, зокрема дія феромонів, які виділяються тваринами [57, 58]. Порухення нюхової комунікації визначають за часом, який тварина приділяє обнюховуванню ароматичних слідів, зали-

шених незнайомою твариною, та за інтенсивністю розпізнавання і диференціацією стимулів від знайомих і незнайомих тварин.

Інформативним є дослідження процесів комунікації тварин, у котрих використовуються звукові та ультразвукові сигнали, хімічні речовини, напрям погляду, міміка та пози. Щоправда, міміка у гризунів є доволі мало вираженою з огляду на слабкий розвиток у них лицеві мускулатури. Такі дослідження проводять, поміщаючи дослідних та стимульних тварин у відкриту нейтральну арену, наприклад таку, як у тесті «відкрите поле» [59]. Тестувати тварин можна в будь-якому віці (починаючи від закінчення годування матір'ю). Однак при вивченні статевозрілих тварин тривалість перебування в межах арени варто обмежувати трип'ятихвилинним інтервалом для уникнення розвитку агресивної поведінки чи спроб статевого контакту: такі феномени не є ознаками аутистичного фенотипу [60].

## ДОСЛІДЖЕННЯ КОГНІТИВНОЇ РИГІДНОСТІ ТА ОБМЕЖЕНОСТІ ІНТЕРЕСІВ

Другу провідну ознаку аутизму – когнітивну ригідність Кроулі [53] запропонувала оцінювати з використанням Т-подібного лабіринту. Тварину спершу привчали знаходити харчову винагороду в одному з його рукавів; після цього винагороду переміщували в протилежний рукав і спостерігали, наскільки швидко тварина перебудує свою поведінку і почне шукати корм у новому місці. Можливими видаються також визначення тривалості затухання умовного рефлексу після відміни підкріплення та вимірювання часу, необхідного для знаходження платформи у водному лабіринті Морріса після її переміщення.

Повторюваність та стереотипія поведінки у гризунів проявляються і в надмірній частоті або інтенсивності повторення нормальних поведінкових проявів, таких як грумінг, стійки на задніх кінцівках, струшування, кружляння, стрибки і т. д. [32, 61, 62]. Ці елементи спостерігають і фіксують, як правило, в тесті «відкрите поле» або в перебігу рутинної поведінки, безпосередньо в клітках, де утримують тварин.

Цікавою методикою для дослідження повторюваної поведінки на моделях РАС (зокрема, *BTBR*-мутантних мишах) є тест «закопування камінців» (*marble burying test*) [63]. У ньому тварин поміща-

ють у тест-арену, вкриту досить товстим шаром підстилки. Попередньо проводять адаптацію тварин до арени, щоб послабити стресову реакцію на новизну оточення. На підстилці розміщують камінці або кульки зі скла чи пластмаси і спостерігають, скільки з них тестована тварина закопає в підстилку. Реакція закопування незнайомих предметів є характерним проявом захисної поведінки гризунів, зокрема мишей та щурів [64]. За допомогою мордочки та передніх кінцівок вони намагаються присипати землею чи матеріалом підстилки об'єкти, які вважають небезпечними, – наприклад, скорпіонів чи змій у дикій природі або стимуляційні шок-електроди в лабораторних умовах. Тварини закопують і ті предмети, які не несуть видимої небезпеки, – шматочки корму, камінці, скляні кульки тощо. У моделях аутистичних розладів такий поведінковий патерн набуває повторюваного, нав'язливого характеру, і це може слугувати добрим інформативним показником повторюваності поведінки, що є однією з ключових ознак РАС у людей. Спочатку закопування камінців вважали корелятом тривожності, оскільки інтенсивність даних дій значно знижувалася під дією анксиолітиків (типу діазепаму) [65]. Проте тепер вважається, що така поведінка пов'язана в основному з новизною об'єктів або відображає obsesивно-компульсивні прояви [66]. Тому, сьогодні цей тест розглядається як прийнятний для моделей аутистичних та obsesивно-компульсивних розладів.

Модельна обмеженість інтересів у гризунів може проявлятися в умовах тесту, в якому тварину поміщають у камеру з багатьма ніркоподібними отворами в її днищі та стінах. Здорові гризуни досліджують різні отвори, обнюхуючи їх та запихуючи в них мордочку. У свою чергу, тварини з аутистичними симптомами віддаватимуть перевагу одним і тим самим «ніркам», досліджуючи їх знову і знову [67].

Часто використовують дослідження поведінки в Y-подібному лабіринті; в ньому тварині пропонують зробити вибір між двома рукавами, в яких немає харчового підкріплення. Як правило, здорові гризуни, побувавши спершу, скажімо, в лівому рукаві, далі заходять у правий. При модельному аутизмі мала б звичайно спостерігатися тенденція заходити в один і той самий рукав багато разів. Даний тест, проте, скоріше за все характеризує специфіку дослідницької активності, а не виявляє когнітивну ригідність [68].

## МОДЕЛЮВАННЯ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ КОМУНІКАТИВНИХ ДЕФІЦИТІВ У ТВАРИН

Як було згадано вище, моделювання на тваринах третьої ознаки «аутистичної тріади» є проблематичним з огляду на те, що тільки люди застосовують для комунікації мову; отже, лише у людей ми можемо спостерігати відповідні якісні порушення комунікаційних феноменів. Відомо, проте, що тварини здатні підтримувати комунікаційні відносини, використовуючи різні системи сигналів. Як виявилось, гризуни (щури й миші, а також хом'яки, піщанки та ін.) систематично застосовують для спілкування ультразвукові комунікаційні сигнали [59]. Такі сигнали було виявлено практично в усіх ситуаціях соціального життя гризунів – актах знайомства, агресії, сексуальної поведінки та ін. Важливе значення вони відіграють у спілкуванні матері з потомством. Ультразвукові сигнали малюків, які вибралися з гнізда, допомагають самиці знайти їх та повернути в безпечну зону [69]. Почувши сигнал, самиця залишала гніздо та вирушала на пошуки; водночас на наркотизованих чи мертвих малюків, що не видавали подібних сигналів, вона не реагувала. Було використано запис ультразвукових сигналів малюків мишей [70]. При увімкненні запису в порожньому відсіку експериментальної установки з гніздом переважна більшість матерів покидали останнє і прямували у згаданий відсік, хоча там не було ані мишенят, ані опудал подібного вигляду, ані відповідного запаху. Пізніше аналогічні дослідження було проведено й на щурах. Отже, ультразвукова вокалізація (УЗВ), очевидно, відіграє в материнській поведінці гризунів важливішу роль, ніж візуальні та ольфакторні стимули.

У моделях аутистичних розладів спостерігаються істотні порушення УЗВ порівняно з вокалізацією здорових тварин. Так, малята мутантних мишей *Shank1*<sup>-/-</sup> видавали менше сигналів при ізоляції від матерів та інших мишенят [71]. У дорослих модельних тварин також відмічалися порушення вокалізації. Дорослі миші-самці лінії *VTBR*<sup>T+fl/j</sup> (*VTBR*), яким давали обнюхати сечу самиць, видавали менше ультразвукових сигналів та робили менше ольфакторних міток, ніж тварини дикого типу [72].

Порушення вокалізації почали досліджувати також у співочих птахів [27]. Вважається, що такі птахи не тільки використовують голосові сигнали для спілкування, але й навчаються особливим, властивим конкретним видам, пісням протягом

життя. Варто зазначити, що здатністю «співати» володіють лише самці, а їх пісня є важливим фактором у конкуренції за партнерку для розмноження та у визначенні території. Вважають, що мутація одного й того ж самого гена, *FOXP2*, призводить до порушень навчання мові у людини [73], вокалізації у гризунів [74, 75] та співу у птахів [76]. Було показано, що «вимкнення» цього гена, спричинене дією лентівіруса, викликало у молодих птахів труднощі з вивченням пісні [77]. Як відомо, співочі птахи за своєю характерною для свого виду мелодію, повторюючи її за старшим птахом-«учителем». Птахи з порушенням гена *FOXP2* повторювали пісню не повністю або істотно спотворювали її. Така аномальна вокалізація не змогла б у подальшому слугувати самцю в боротьбі за самицю. Не виключено, що вивчення особливостей вокалізації у птахів може надати певну інформацію щодо модельованих аутизмopodobних розладів.

Таким чином, тваринні моделі аутизму, незважаючи на низку очевидних обмежень і застережень, можуть бути корисним інструментом у вивченні механізмів виникнення РАС та в пошуку можливих шляхів полегшення їх симптоматики. Основними тваринами, на яких зараз моделюють ці порушення, є лабораторні гризуни – щури та миші, однак дослідження почали проводитись і на інших тваринах, зокрема співочих птахів. Як правило, для моделювання РАС використовують створення дефіциту певних нейропептидів, вплив токсичних речовин або генетичні мутації. Більшість моделей репрезентують одну-дві риси «аутистичної тріади», однак деякі можуть охоплювати всі три відповідні аспекти.

У дослідженнях тваринних моделей РАС використовують поведінкові методики – як класичні, так і спеціально розроблені. Багато із застосованих методів є дискусійними та неоднозначними. Проте даний напрямок досліджень є досить актуальним та дозволяє отримати значний фактичний матеріал для розуміння механізмів виникнення феномену аутизму та пошуку ефективних методів боротьби з його проявами.

Даний огляд не був пов'язаний з будь-якими дослідженнями на людях або тваринах, і тому підтвердження відповідності існуючим етичним стандартам щодо експериментальної роботи не є необхідним.

Автори роботи – С. В. Грабовська та Ю. Т. Салига – підтверджують відсутність будь-яких конфліктів щодо комер-

ційних або фінансових відносин, відносин з організаціями або особами, які будь-яким чином могли бути пов'язані з проведеною роботою, а також взаємовідносин співавторів огляду.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Autism Spectrum Disorder Fact Sheet*, Am. Psychiat. Publ. (2013). Retrieved from <http://www.dsm5.org/Documents/Autism%20Spectrum%20Disorder%20Fact%20Sheet.pdf>.
2. S. J. Blumberg, M. D. Bramlett, M. D. Kogan, et al., "Changes in prevalence of parent-reported autism spectrum disorder in school-aged U.S. children: 2007 to 2011–2012," *Natl. Health Stat. Reports*, **65**, 1-11 (2013).
3. C. J. Newschaffer, L. A. Croen, J. Daniels, et al., "The epidemiology of autism spectrum disorders," *Annu. Rev. Publ. Health*, **28**, 235-258 (2007).
4. J. Piven and P. Palmer, "Psychiatric disorder and the broad autism phenotype: evidence from a family study of multiple-incidence autism families," *Am. J. Psychiat.*, **156**, No. 4, 557-563 (1999).
5. N. Micali, S. Chakrabarti, and E. Fombonne, "The broad autism phenotype findings from an epidemiological survey," *Autism*, **8**, No. 1, 21-37 (2004).
6. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Am. Psychiat. Ass., Washington, DC (1994).
7. B. S. Abrahams and D. H. Geschwind, "Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology," *Nat. Rev. Genet.*, **9**, No. 5, 341-355 (2008).
8. T. L. Arndt, C. J. Stodgell, and P. M. Rodier, "The teratology of autism," *Int. J. Dev. Neurosci.*, **23**, Nos. 2/3, 189-199 (2005).
9. J. F. Shelton, I. Hertz-Picciotto, and I. N. Pessah, "Tipping the balance of autism risk: Potential mechanisms linking pesticides and autism," *Environ. Health Perspect.*, **120**, No. 7, 944-951 (2012).
10. T. Bourgeron, S. Jamain, and S. Granon, "Animal models of autism. - Transgenic and knockout models of neuropsychiatric disorders," *Contemporary Clin. Neurosci.*, 151-174 (2006).
11. S. E. Folstein and B. Rosen-Sheidley, "Genetics of autism: complex aetiology for a heterogeneous disorder," *Nat. Rev. Genet.*, **2**, 943-955 (2001).
12. M. Rutter, "Incidence of autism spectrum disorders: changes over time and their meaning," *Acta Paediat.*, **94**, No. 1, 2-15 (2005).
13. C. Belzung, S. Leman, P. Vourc'h, and C. Andres, "Rodent models for autism: A critical review," *Drug Discov. Today: Disease Models*, **2**, No. 2, 93-101 (2005).
14. T. B. Van Wimersma Greidanus, "Disturbed behavior and memory of the Brattleboro rat," *Annu. New York Acad. Sci.*, **394**, 655-662 (1982).
15. R. L. Pobbe, B. L. Pearson, and E. B. Defensor, "Oxytocin receptor knockout mice display deficits in the expression of autism-related behaviors," *Horm. Behav.*, **61**, No. 3, 436-444 (2012).
16. M. Wöhr, A. Moles, R. K. Schwarting, and F. R. D'Amato, "Lack of social exploratory activation in male m-opioid receptor KO mice in response to playback of female ultrasonic vocalizations," *Soc. Neurosci.*, **6**, No. 1, 76-87 (2011).
17. M. Narita, A. Oyabu, Y. Imura, et al., "Nonexploratory movement and behavioral alterations in a thalidomide or valproic acid-induced autism model rat," *Neurosci. Res.*, **66**, No. 1, 2-6 (2010).
18. D. Kahne, A. Tudorica, A. Borella, et al., "Behavioral and magnetic resonance spectroscopic studies in the rat hyperserotonemic model of autism," *Physiol. Behav.*, **75**, No. 3, 403-410 (2002).
19. I. Lucki, "The spectrum of behaviors influenced by serotonin," *Biol. Psychiat.*, **44**, No. 3, 151-162 (1998).
20. P. T. Tsai, C. Hull, Y. X. Chu, et al., "Autistic-like behavior and cerebellar dysfunction in Purkinje cell Tsc1 mutant mice," *Nature*, **488**, 647-651 (2012).
21. M. A. Mines, C. J. Yuskaitis, M. K. King, et al., "GSK3 influences social preference and anxiety-related behaviors during social interaction in a mouse model of fragile X syndrome and autism," *PLoS One*, **5**, No. 3, e9706 (2010).
22. K. M. Huber, S. M. Gallagher, S. T. Warren, and M. F. Bear, "Altered synaptic plasticity in a mouse model of fragile X mental retardation," *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, **99**, No. 11, 7746-7750 (2002).
23. N. J. Minshew, B. Luna, and J. A. Sweeney, "Oculomotor evidence for neocortical systems but not cerebellar dysfunction in autism," *Neurology*, **52**, No. 5, 917-922 (1999).
24. T. H. Wassink, J. Piven, V. J. Vieland, et al., "Examination of AVPR1a as an autism susceptibility gene," *Mol. Psychiat.*, **9**, 968-972 (2004).
25. M. D. Bauman, J. E. Toscano, B. A. Babineau, et al., "Emergence of stereotypies in juvenile monkeys (*Macaca mulatta*) with neonatal amygdala or hippocampus lesions," *Behav. Neurosci.*, **122**, No. 5, 1005-1015 (2008).
26. L. Malkova, M. Mishkin, S. J. Suomi, and J. Bachevalier, "Long-term effects of neonatal medial temporal ablations on socioemotional behavior in monkeys (*Macaca mulatta*)," *Behav. Neurosci.*, **124**, No. 6, 742-760 (2010).
27. S. C. Panaitof, "A songbird animal model for dissecting the genetic bases of autism spectrum disorder," *Dis. Markers*, **33**, No. 5, 241-249 (2012).
28. J. F. Cryan and A. Holmes, "The ascent of mouse: advances in modelling human depression and anxiety," *Nat. Rev. Drug Discov.*, **4**, No. 9, 775-790 (2005).
29. E. Grant and J. Macintosh, "A comparison of the social postures of some common laboratory rodents," *Behaviour*, **21**, 246-259 (1963).
30. C. S. Carter, J. R. Williams, D. M. Witt, and T. R. Insel, "Oxytocin and social bonding," *Annu. New York Acad. Sci.*, **652**, 204-211 (1992).
31. M. L. Terranova and G. Laviola, "Scoring of social interactions and play in mice during adolescence," *Current Protoc. Toxicol.*, **13**, No. 10 (2005).
32. H. G. McFarlane, G. K. Kusek, M. Yang, et al., "Autism-like behavioral phenotypes in BTBR T+tf/J mice," *Genes Brain Behav.*, **7**, No. 2, 152-163 (2008).
33. M. A. Hofer and H. N. Shair, "Ultrasonic vocalization, laryngeal braking, and thermogenesis in rat pups: a reappraisal," *Behav. Neurosci.*, **107**, 354-362 (1993).
34. K. A. Miczek, S. C. Maxson, E. W. Fish, and S. Faccidomo, "Aggressive behavioral phenotypes in mice," *Behav. Brain Res.*, **125**, 167-181 (2001).
35. J. T. Winslow, E. F. Hearn, J. Ferguson, et al., "Infant vocalization, adult aggression, and fear behavior of an oxytocin null mutant mouse," *Horm. Behav.*, **37**, 145-155 (2000).
36. C. C. Wrenn, A. P. Harris, M. C. Saavedra, and J. N. Crawley, "Social transmission of food preference in mice: methodology

- and application to galanin-overexpressing transgenic mice,” *Behav. Neurosci.*, **117**, 21-31 (2003).
37. D. W. Wesson, M. Keller, Q. Douhard, et al., “Enhanced urinary odor discrimination in female aromatase knockout (ArKO) mice,” *Horm. Behav.*, **49**, 580-586 (2006).
  38. J. B. Panksepp, K. A. Jochman, J. U. Kim, et al., “Affiliative behavior, ultrasonic communication and social reward are influenced by genetic variation in adolescent mice,” *PLoS One*, **2**, e351 (2007).
  39. S. R. Wersinger, H. K. Caldwell, L. Martinez, et al., “Vasopressin 1a receptor knockout mice have a subtle olfactory deficit but normal aggression,” *Genes Brain Behav.*, **6**, 540-551 (2007).
  40. J. Brielmaier, P. G. Matteson, J. L. Silverman et al., “Autism-relevant social abnormalities and cognitive deficits in engrailed-2 knockout mice,” *PLoS One*, **7**, No. 7, e40914 (2012).
  41. S. S. Moy, J. J. Nadler, and N. B. Young, “Mouse behavioral tasks relevant to autism: Phenotypes of ten inbred strains,” *Behav. Brain Res.*, **176**, No. 1, 4-20 (2007).
  42. J. L. Silverman, S. M. Turner, C. L. Barkan, et al., “Sociability and motor functions in Shank1 mutant mice,” *Brain Res.*, **1380**, 120-137 (2011).
  43. M. Alarcyn, B. S. Abrahams, J. L. Stone, et al., “Linkage, association, and gene-expression analyses identify CNTNAP2 as an autism-susceptibility gene,” *Am. J. Human Genet.*, **82**, No. 1, 150-159 (2008).
  44. H. C. Whalley, G. O’Connell, J. E. Sussmann, et al., “Genetic variation in CNTNAP2 alters brain function during linguistic processing in healthy individuals,” *Am. J. Med. Genet. Ser. B. Neuropsychiat. Genet.*, **156**, No. 8, 941-948 (2011).
  45. T. M. DeLorey, P. Sahbaie, E. Hashemi, et al., “Gabbr3 gene deficient mice exhibit impaired social and exploratory behaviors, deficits in non-selective attention and hypoplasia of cerebellar vermal lobules: a potential model of autism spectrum disorder,” *Behav. Brain Res.*, **187**, 207-220 (2008).
  46. B. C. Ryan, N. B. Young, S. S. Moy, and J. N. Crawley, “Olfactory cues are sufficient to elicit social approach behaviors but not social transmission of food preference in C57BL/6J mice,” *Behav. Brain Res.*, **193**, 235-242 (2008).
  47. K. Radyushkin, K. Hammerschmidt, S. Boretius, et al., “Neurologin-3-deficient mice: model of a monogenic heritable form of autism with an olfactory deficit,” *Genes Brain Behav.*, **8**, 416-425 (2009).
  48. E. Callaway, “Rat models on the rise in autism research,” *Nature News*, **23**, Nov. (2011), doi:10.1038/nature.2011.9415.
  49. E. C. Azmitia, A. V. Shemer, and P. M. Whitaker-Azmitia, “Dose-related effects of prenatal 5-methoxytryptamine (5-MT) on development of serotonin terminal density and behavior,” *Dev. Brain Res.*, **59**, No. 1, 59-63 (1991).
  50. A. G. Foley, S. Gannon, N. Rombach-Mullan, et al., “Class I histone deacetylase inhibition ameliorates social cognition and cell adhesion molecule plasticity deficits in a rodent model of autism spectrum disorder,” *Neuropharmacology*, **63**, 750-760 (2012).
  51. J. Caston, E. Yon, D. Mellier, et al., “An animal model of autism: behavioural studies in the GS guinea-pig,” *Eur. J. Neurosci.*, **10**, No. 8, 2677-2684 (1998).
  52. M. V. Pletnikov, T. H. Moran, and K. M. Carbone, “Borna disease virus infection of the neonatal rat: developmental brain injury model of autism spectrum disorders,” *Front Biosci.*, **7**, 593-607 (2002).
  53. J. N. Crawley, *What’s Wrong with My Mouse? Behavioral Phenotyping of Transgenic and Knockout Mice*, John Wiley & Sons (2007).
  54. M. Yang, J. L. Silverman, and J. N. Crawley, “Automated three-chambered social approach task for mice,” in: *Current Protocols in Neuroscience*, Chapter 8: Unit 8.26 (2011).
  55. J. J. Nadler, S. S. Moy, G. Dold, et al., “Automated apparatus for quantitation of social approach behaviors in mice,” *Genes Brain Behav.*, **3**, No. 5, 303-314 (2004).
  56. J. Veenstra-Van der Weele, C. L. Muller, H. Iwamoto, et al., “Autism gene variant causes hyperserotonemia, serotonin receptor hypersensitivity, social impairment and repetitive behavior,” *PNAS*, **109**, 5469-5474 (2012).
  57. J. Bakker, S. Honda, N. Harada, and J. Balthazart, “Sexual partner preference requires a functional aromatase (cyp19) gene in male mice,” *Horm. Behav.*, **42**, 158-171 (2002).
  58. T. H. Ahern, M. E. Modi, J. P. Burkett, and L. J. Young, “Evaluation of two automated metrics for analyzing partner preference tests,” *J. Neurosci. Methods*, **182**, 180-188 (2009).
  59. S. Jamain, K. Radyushkin, K. Hammerschmidt, et al., “Reduced social interaction and ultrasonic communication in a mouse model of monogenic heritable autism,” *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **105**, 1710-1715 (2008).
  60. M. L. Scattoni, L. Ricceri, and J. N. Crawley, “Unusual repertoire of vocalizations in adult BTBR T + tf/J mice during three types of social encounters,” *Genes Brain Behav.*, **10**, 44-56 (2011).
  61. O. Pecagarikano, B. S. Abrahams, E. I. Herman, et al., “Absence of CNTNAP2 leads to epilepsy, neuronal migration abnormalities, and core autism-related deficits,” *Cell*, **147**, No. 1, 235-246 (2011).
  62. J. L. Silverman, S. S. Tolu, C. L. Barkan, and J. N. Crawley, “Repetitive self-grooming behavior in the BTBR mouse model of autism is blocked by the mGluR5 antagonist MPEP,” *Neuropsychopharmacology*, **35**, No. 4, 976-989 (2010).
  63. A. Thomas, A. Burant, N. Bui, et al., “Marble burying reflects a repetitive and perseverative behavior more than novelty-induced anxiety,” *Psychopharmacology*, **204**, No. 2, 361-373 (2009).
  64. J. P. J. Pinel and D. Treit, “Burying as a defensive response in rats,” *J. Comp. Physiol. Psychol.*, **92**, No. 4, 708-712 (1978).
  65. C. L. Broekkamp, H. W. Rijk, D. Joly-Gelouin, and K. L. Lloyd, “Major tranquilizers can be distinguished from minor tranquilizers on the basis of effects on marble burying and swim-induced grooming in mice,” *Eur. J. Pharmacol.*, **126**, No. 3, 223-229 (1986).
  66. K. Njung’e and S. L. Handley, “Evaluation of marble-burying behavior as a model of anxiety,” *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **38**, No. 1, 63-67 (1991).
  67. M. Wöhr and M. L. Scattoni, “Behavioural methods used in rodent models of autism spectrum disorders: Current standards and new developments,” *Behav. Brain Res.*, **251**, 5-17 (2013).
  68. C. Belzung, “Measuring rodent exploratory behavior,” in: *Handbook of Molecular Genetic Techniques for Brain and Behavior Research*, W. E. Crusio and R. Gerlai (eds.), Elsevier, Amsterdam (2001), pp. 739-749.
  69. H. M. Zippelius and W. M. Schleidt, “Ultraschall-laute bei jungen mäusen,” *Naturwissenschaften*, **43**, 502 (1956).
  70. G. D. Sewall, “Ultrasonic communication in rodents,” *Nature*, **227**, 410 (1970).



71. M. Wöhr, F. I. Rouillet, A. Y. Hung, et al., “Communication impairments in mice lacking shank1: Reduced levels of ultrasonic vocalizations and scent marking behavior,” *PLoS One*, **6**, No. 6, e20631 (2011).
72. M. Wöhr, F. I. Rouillet, and J. N. Crawley, “Reduced scent marking and ultrasonic vocalizations in the BTBR T+tf/J mouse model of autism,” *Genes Brain Behav.*, **10**, No. 1, 35-43 (2011).
73. C. S. Lai, D. Gerrelli, A. P. Monaco, and S. E. Fisher, “Copp AJ. FOXP2 expression during brain development coincides with adult sites of pathology in a severe speech and language disorder,” *Brain*, **126**, No. 11, 2455-2462 (2003).
74. T. E. Holy and Z. Guo, “Ultrasonic songs of male mice,” *PLoS Biol.*, **3**, No. 12, e386 (2005).
75. G. Arriaga, E. P. Zhou, and E. D. Jarvis, “Of mice, birds, and men: the mouse ultrasonic song system has some features similar to humans and song-learning birds,” *PLoS One*, **7**, No. 10, e46610 (2012).
76. M. C. Condro and S. A. White, “Distribution of language-related Cntnap2 protein in neural circuits critical for vocal learning,” *J. Comp. Neurol.*, **522**, 169 (2014).
77. S. Haesler, C. Rochefort, B. Georgi, et al., “Incomplete and inaccurate vocal imitation after knockdown of FoxP2 in songbird basal ganglia nucleus Area X,” *PLoS Biol.*, **5**, e321 (2007).