


Перевод на английский язык <https://vavilov.elpub.ru/jour>

База знаний RatDEGdb по дифференциально экспрессирующимся генам крысы как модельного объекта биомедицинских исследований

И.В. Чадаева¹, С.В. Филонов^{1,2}, К.А. Золотарева¹, Б.М. Хандаев^{1,2}, Н.И. Ершов¹, Н.Л. Подколотный^{1,3}, Р.В. Кожемякина¹, Д.А. Рассказов¹, А.Г. Богомолов¹, Е.Ю. Кондратюк^{1,4}, Н.В. Климова¹, С.Г. Шихевич¹, М.А. Рязанова¹, Л.А. Федосеева¹, О.Е. Редина¹, О.С. Кожевникова¹, Н.А. Стефанова¹, Н.Г. Колосова¹, А.Л. Маркель^{1,2}, М.П. Пономаренко¹ , Д.Ю. Ощепков¹

¹ Федеральное исследовательское учреждение Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

² Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия

³ Институт вычислительной математики и математической геофизики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

⁴ Сибирский федеральный научный центр агробиотехнологий Российской академии наук, р.п. Краснообск, Новосибирская область, Россия


 pon@bionet.nsc.ru

Аннотация. Животные модели, используемые в биомедицинских исследованиях, в настоящее время охватывают практически весь известный спектр заболеваний человека. База знаний RatDEGdb по дифференциально экспрессирующимся генам (ДЭГ) крысы как модельного объекта в биомедицинских исследованиях представляет собой коллекцию опубликованных данных по экспрессии генов у крыс разных линий, предназначенных для изучения артериальной гипертензии, болезней пожилого возраста, психопатологических состояний и других заболеваний человека. Текущий выпуск RatDEGdb содержит 25 101 ДЭГ, представляющих 14 320 уникальных генов крысы, которые изменяют уровень транскрипции в 21 ткани 10 генетических линий крысы в качестве моделей 11 заболеваний человека согласно 45 оригинальным научным статьям. Новшество RatDEGdb по сравнению с другими биомедицинскими базами данных заключается в курируемой аннотации отклонений ДЭГ крысы как модельного объекта с использованием независимых клинических данных об однонаправленных изменениях экспрессии гомологичных генов, выявленных у людей при различных патологиях. Собранные ДЭГ крыс были аннотированы однонаправленными изменениями экспрессии гомологичных им генов человека у больных людей относительно здоровых. К настоящему времени выпуск RatDEGdb содержит 94 873 такие аннотации для 321 гена человека при 836 заболеваниях согласно 959 оригинальным научным статьям, найденным в текущем выпуске базы данных PubMed. Представленная база знаний может быть интересна в первую очередь специалистам по генетике человека, молекулярным биологам, клиницистам и генетическим консультантам, а также специалистам в области биофармацевтики, биоинформатики и персонализированной геномики. RatDEGdb является общедоступной (<https://www.sysbio.ru/RatDEGdb>).

Ключевые слова: база знаний; ДЭГ; крысы *Rattus norvegicus*; животные модели болезней человека; нейродегенерация; болезнь Альцгеймера; гипертоническая болезнь; преждевременное старение; психопатологические состояния; кататонический синдром; эпилепсия; агрессивность; RNA-seq; ПЦР; микрочипы.

Для цитирования: Чадаева И.В., Филонов С.В., Золотарева К.А., Хандаев Б.М., Ершов Н.И., Подколотный Н.Л., Кожемякина Р.В., Рассказов Д.А., Богомолов А.Г., Кондратюк Е.Ю., Климова Н.В., Шихевич С.Г., Рязанова М.А., Федосеева Л.А., Редина О.Е., Кожевникова О.С., Стефанова Н.А., Колосова Н.Г., Маркель А.Л., Пономаренко М.П., Ощепков Д.Ю. База знаний RatDEGdb по дифференциально экспрессирующимся генам крысы как модельного объекта биомедицинских исследований. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2023;27(7):794-806. DOI 10.18699/VJGB-23-92

RatDEGdb: a knowledge base of differentially expressed genes in the rat as a model object in biomedical research


I.V. Chadaeva¹, S.V. Filonov^{1,2}, K.A. Zolotareva¹, B.M. Khandayev¹, N.I. Ershov¹, N.L. Podkolodnyy^{1,3}, R.V. Kozhemyakina¹, D.A. Rasskazov¹, A.G. Bogomolov¹, E.Yu. Kondratyuk^{1,4}, N.V. Klimova¹, S.G. Shikhevich¹, M.A. Ryazanova¹, L.A. Fedoseeva¹, O.E. Redina¹, O.S. Kozhevnikova¹, N.A. Stefanova¹, N.G. Kolosova¹, A.L. Markel^{1,2}, M.P. Ponomarenko¹ , D.Yu. Oshchepkov¹

¹ Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

² Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

³ Institute of Computational Mathematics and Mathematical Geophysics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

⁴ Siberian Federal Scientific Centre of Agro-BioTechnologies of the Russian Academy of Sciences, Krasnoobsk, Novosibirsk region, Russia

 pon@bionet.nsc.ru

Abstract. The animal models used in biomedical research cover virtually every human disease. RatDEGdb, a knowledge base of the differentially expressed genes (DEGs) of the rat as a model object in biomedical research is a collection of published data on gene expression in rat strains simulating arterial hypertension, age-related diseases, psychopatho-

© Чадаева И.В., Филонов С.В., Золотарева К.А., Хандаев Б.М., Ершов Н.И., Подколотный Н.Л., Кожемякина Р.В., Рассказов Д.А., Богомолов А.Г., Кондратюк Е.Ю., Климова Н.В., Шихевич С.Г., Рязанова М.А., Федосеева Л.А., Редина О.Е., Кожевникова О.С., Стефанова Н.А., Колосова Н.Г., Маркель А.Л., Пономаренко М.П., Ощепков Д.Ю., 2023

Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0

logical conditions and other human afflictions. The current release contains information on 25,101 DEGs representing 14,320 unique rat genes that change transcription levels in 21 tissues of 10 genetic rat strains used as models of 11 human diseases based on 45 original scientific papers. RatDEGdb is novel in that, unlike any other biomedical database, it offers the manually curated annotations of DEGs in model rats with the use of independent clinical data on equal changes in the expression of homologous genes revealed in people with pathologies. The rat DEGs put in RatDEGdb were annotated with equal changes in the expression of their human homologs in affected people. In its current release, RatDEGdb contains 94,873 such annotations for 321 human genes in 836 diseases based on 959 original scientific papers found in the current PubMed. RatDEGdb may be interesting first of all to human geneticists, molecular biologists, clinical physicians, genetic advisors as well as experts in biopharmaceutics, bioinformatics and personalized genomics. RatDEGdb is publicly available at <https://www.sysbio.ru/RatDEGdb>.

Key words: knowledge base; DEG; *Rattus norvegicus*; animal models of human diseases; neurodegeneration; Alzheimer's disease; hypertension; premature aging; psychopathological states; catatonic syndrome; epilepsy; aggression; RNA-seq; PCR; microarrays.

For citation: Chadaeva I.V., Filonov S.V., Zolotareva K.A., Khandaev B.M., Ershov N.I., Podkolodnyy N.L., Kozhemyakina R.V., Rasskazov D.A., Bogomolov A.G., Kondratyuk E.Yu., Klimova N.V., Shikhevich S.G., Ryazanova M.A., Fedoseeva L.A., Redina O.E., Kozhevnikova O.S., Stefanova N.A., Kolosova N.G., Markel A.L., Ponomarenko M.P., Oshchepkov D.Yu. RatDEGdb: a knowledge base of differentially expressed genes in the rat as a model object in biomedical research. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2023;27(7):794-806. DOI 10.18699/VJGB-23-92

Введение

Животные модели, необходимые для понимания физиологических, генетических и эпигенетических механизмов, регулирующих эволюционно закрепленные фенотипические признаки организма, должны максимально повторять симптомы изучаемой патологии и соответствовать строгим критериям (Gryksa et al., 2023). Чаще всего в этих исследованиях используют крыс и мышей, лабораторные линии которых насчитывают на сегодняшний день десятки тысяч (Гайдай Е.А., Гайдай Д.С., 2019).

Первая инбредная линия крыс была создана Кингом в 1906 г. (Филадельфия, Институт Вистар), почти одновременно с разведением мышей. Несмотря на это, мышь стала доминирующей моделью для исследований в области генетики млекопитающих, а крыса – в области физиологии и биомедицины. У лабораторных крыс есть определенные преимущества по сравнению с мышами: крысы крупнее, поэтому у них больше ткани для проведения различных анализов. Большие органы упрощают хирургические процедуры и диссекцию небольших анатомических структур.

Благодаря своей неприхотливости и низким затратам при содержании, крысы (*Rattus norvegicus*) стали удобным объектом в многочисленных биомедицинских исследованиях (Carter et al., 2020; Modlinska, Pisula, 2020). Крысы рекомендованы к использованию в качестве модельных животных для изучения старения, гипертонии, каталепсии и др. (Carter et al., 2020; Martín-Carro et al., 2023).

Существуют общепризнанные различия между дикими и лабораторными крысами. Так, лабораторные крысы имеют меньшие надпочечники и препуциальные железы, их отличают более ранняя половая зрелость, отсутствие сезонности репродуктивного цикла и более высокая плодовитость, чем у диких собратьев. Кроме того, геномы крысы и человека совпадают на 90 % (Gibbs et al., 2004). Поэтому были созданы соответствующие генетические линии лабораторных крыс, у которых проявляется моделируемая патология: например, крысы линии Zucker – классическая модель для исследования ожирения, гипертонии, сахарного диабета II типа и нарушений функции сердца (Schmidt, 2002), крысы линии Kawasaki имеют пониженный уровень рилина, который ассоциирован с шизофренией и аутизм

мом (Aikawa et al., 1988), крысы Brattleboro – модельный объект для исследования несахарного гипоталамического диабета (Ideno et al., 2003). Всего существует около 1000 инбредных линий лабораторных крыс, полученных путем генетической селекции, которые «фиксируют» аллели естественных болезней (Greenhouse et al., 1990), таких как психические расстройства (Taylor et al., 2002), депрессия (Bay et al., 2020), хроническая почечная недостаточность (Zhang H.F. et al., 2019). Линии Wistar и Sprague-Dawley – наиболее широко используемые лабораторные крысы в мире (Sengupta, 2013). На текущий момент база данных PubMed (Lu, 2011) содержит рефераты 19555 оригинальных научных статей, соответствующих набору ключевых слов “rats biomedical model” в качестве свидетельства актуальности этой тематики.

Следуя этому магистральному пути биомедицины, в Институте цитологии и генетики Сибирского отделения РАН (ИЦиГ СО РАН) были созданы несколько линий крыс, моделирующих человеческие заболевания. Так, крысы линии ИСАГ (ISIAN) характеризуются повышенным артериальным давлением и используются для исследований причин возникновения и способов лечения гипертонической болезни у людей (Markel, 1992; Markel et al., 1999; Fedoseeva et al., 2016a, 2019; Klimov et al., 2016; Ryazanova et al., 2016), крысы линии OXYS представляют собой уникальную селекционную модель преждевременного старения и связанных с ним заболеваний (Kozhevnikova et al., 2013; Kolosova et al., 2014; Perepechaeva et al., 2014; Stefanova et al., 2018, 2019; Stefanova, Kolosova, 2023), крысы линии МД (аббревиатура от «маятниковые движения») отличаются стереотипиями и аудиогенной эпилепсией, и, наконец, крысы линии ГК (аббревиатура от «генетическая кататония») выделяются кататоническим синдромом, который встречается при различных психических заболеваниях человека, в том числе при шизофрении (Barykina et al., 1983; Kolpakov et al., 2004; Рязанова и др., 2017; Ryazanova et al., 2023).

У крыс как модельных животных были изучены изменения экспрессии генов, связанных с исследуемым заболеванием, с использованием полуколичественной ПЦР в реальном времени отдельных ключевых генов или про-

филирования транскриптомов методами секвенирования нового поколения либо с помощью микрочипов. В результате было накоплено значительное количество данных о дифференциально экспрессирующихся генах (ДЭГ), которые статистически достоверно связаны с заболеваниями, и стало возможным осуществить сбор, сравнительный анализ и систематизацию результатов таких и подобных экспериментов с использованием биоинформатических технологий для организации баз данных и знаний.

Целью нашей работы была разработка базы знаний по ДЭГ крыс различных линий, созданных, прежде всего, в ИЦиГ СО РАН, а также в ряде других отечественных и зарубежных научных учреждений. База является свободно доступной по веб-адресу (URL=https://www.sysbio.ru/RatDEGdb).

Материалы и методы

Экспериментальные животные. Мы провели эксперименты *in vivo* на 12 взрослых самцах серой крысы (*Rattus norvegicus*) из двух аутбредных линий (более 90 поколений генетической селекции), прошедших отбор в двух направлениях (Belyaev, Borodin, 1982): на повышение и на снижение агрессивной поведенческой реакции на человека (агрессивная и ручная линии соответственно). Животных содержали в стандартных условиях вивария конвенциональных животных ИЦиГ СО РАН (Новосибирск, Россия) в клетках (50 × 33 × 20 см) группами по четыре самца, при регулируемом (12/12) освещении и свободном доступе к воде и полнорационному корму.

В эксперимент были взяты особи в возрасте двух месяцев весом 250–270 г, все животные были из разных неродственных пометов. В течение первых 4 ч световой фазы суточного цикла «свет–темнота» с каждой крысой провели тест «на перчатку» для оценки ее поведенческой реакции на человеческую руку в толстой защитной перчатке, после чего животные были оценены по шкале от «–4» до «+4» диапазона от максимально агрессивного до максимально ручного поведения согласно работе (Plyusnina, Oskina, 1997). После завершения этого теста крыс возвращали в домашние клетки в стандартные условия содержания на 1 неделю, снижая тем самым возможные эффекты теста на перчатку на экспрессию генов, вплоть до эвтаназии и препарирования образцов гипоталамуса согласно атласу (Paxinos, Watson, 2013). Образцы помещали в жидкий азот для транспортировки и дальнейшего хранения при –70 °С до их использования. Протокол экспериментальных работ одобрен Комиссией по биоэтике при ИЦиГ СО РАН (Заключение № 97 от 28.10.2021).

Измерение методом полуколичественной ПЦР уровней мРНК гена *Asmtl* в гипоталамусе у самцов серых крыс ручной и агрессивной линий. Для измерения методом полуколичественной полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ) уровней мРНК генов из полученных образцов, масса которых составляла приблизительно 100 мг каждый, была выделена РНК гипоталамуса шести агрессивных ($n = 6$) и шести ручных ($n = 6$) крыс. Суммарную РНК выделяли с помощью реагента TRIzol™ (Invitrogen, #15596018). Очистку проводили с использованием магнитных шариков Agencourt RNAClean XP Kit (Beckman, #A63987). Количество РНК оценивали

Таблица 1. Праймеры для количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ)

Ген	Праймеры: 5'→3'	
	прямой	обратный
<i>Asmtl</i>	CGCACTTCTCGGAGGTCCCGC	ACGGTCGCAGGGCTTCCCA
<i>Ppia</i>	TTCCAGGATTCATGTGCCAG	CTTGCCATCCAGCCACTC
<i>Rpl30</i>	CATCTGGCGTCTGATCTTG	TCAGAGTCTGTTGTACCC

Примечание. Праймеры отобраны с использованием свободно доступного веб-сервиса PrimerBLAST (Ye et al., 2012). Гены крысы: *Asmtl* – ацетилсеротонин-О-метилтрансфераза-подобный белок, *Ppia* – пептидилпролилизомераза А, *Rpl30* – рибосомный белок L30. ПЦР-РВ – полимеразная цепная реакция в реальном времени с использованием двух референсных генов согласно общепринятой рекомендации (Bustin et al., 2009), в качестве которых были выбраны *Ppia* (Gholami et al., 2017) и *Rpl30* (Penning et al., 2007), что экспериментально обосновано нами ранее (Chadaeva et al., 2021).

с помощью флуориметра Qubit™ 2.0 (Invitrogen/Life Technologies) и набора реагентов (RNA High Sensitivity, Invitrogen #In=Q32852). На основе полученной РНК вместе с набором реагентов для обратной транскрипции (Синтол #ОТ-1) синтезировали кДНК.

С помощью веб-сервиса PrimerBLAST (Ye et al., 2012) для заданного гена конструировали олигонуклеотидные праймеры (табл. 1). ПЦР-РВ проводили с набором EVA Green I в трех технических повторах, которые были выполнены в автоматическом режиме работы на сенсорной системе LightCycler® 96 согласно инструкции производителя (Roche, Швейцария). Эффективность полимеразной реакции определяли серией разбавлений кДНК (стандарты).

Ген *ASMT* человека кодирует фермент ацетилсеротонин-О-метилтрансферазу синтеза мелатонина, одного из гормонов регуляции молекулярно-генетических процессов на уровне функционирования всего организма, включая циркадный ритм, а также онкопротекторные (Lv et al., 2019), противовоспалительные и иммуномедиаторные механизмы (Li G. et al., 2021). Поэтому в качестве пилотного измерения методом полуколичественной ПЦР-РВ было эвристически выбрано содержание мРНК гомологичного ему гена *Asmtl* в гипоталамусе взрослых самцов крыс ручной и агрессивной линий как модельного объекта для биомедицинских исследований повышенной агрессивности. Значения мРНК *Asmtl*, согласно (Bustin et al., 2009), нормировали на значения мРНК двух генов сравнения, *Ppia* (Gholami et al., 2017) и *Rpl30* (Penning et al., 2007). Адекватность выбора *Ppia* и *Rpl30* в качестве генов сравнения при экспериментальном выявлении ДЭГ в гипоталамусе исследуемых линий агрессивных и ручных крыс с использованием ПЦР-РВ была показана нами в предыдущей работе (Chadaeva et al., 2021).

База знаний RatDEGdb. Идентифицированный в нашей работе низкий уровень экспрессии гена *Asmtl* в гипоталамусе взрослых самцов агрессивных крыс в сравнении с таковым для ручных крыс сопоставили с клиническими данными о дефиците белков, кодируемых гомологичными генами *ASMT* и *ASMTL* человека, у пациентов с различ-

ными заболеваниями в сравнении с нормой. Это сравнение привели к плоскому текстовому Excel-совместимому формату и преобразовали в базу знаний RatDEGdb о дифференциальной экспрессии генов крысы как модельного животного для биомедицинских целей (<https://www.sysbio.ru/RatDEGdb>) с использованием свободно доступного веб-сервиса MariaDB 10.2.12 (MariaDB Corp AB, Финляндия).

Таким же образом на основе базы данных PubMed (Lu, 2011) был составлен представительный набор публикаций, отражающих текущее разнообразие как линий лабораторных крыс в качестве биомедицинских моделей заболеваний человека, так и экспериментальных методов оценки дифференциальной экспрессии генов. Затем все ДЭГ крыс из этого набора статей были документированы и загружены в базу знаний RatDEGdb вместе с их курируемыми аннотациями, аналогично описанному выше алгоритму для дефицита *Asmtl* в гипоталамусе агрессивных крыс. При этом списки генов-гомологов брали из базы данных GeneCards, раздел Paralogs (Stelzer et al., 2016). RatDEGdb содержит уровни статистической значимости ДЭГ согласно их авторским оценкам, которые были опубликованы в соответствующих цитируемых статьях.

Статистический анализ дифференциальной экспрессии гена *Asmtl* в гипоталамусе ручных и агрессивных крыс как модели агрессивного поведения человека проводили по пути “Statistics → Nonparametric → Mann–Whitney test” выбора режима работы стандартного пакета STATISTICA (Statsoft™, США), когда для проверки устойчивости результатов оценивают сразу два независимых статистических критерия: непараметрический U-тест Манна–Уитни и параметрический Z-тест Фишера.

Результаты

Дефицит мРНК-*Asmtl* в гипоталамусе агрессивных крыс в сравнении с ручными

Результаты измерения уровня мРНК гена *Asmtl* в гипоталамусе у агрессивных крыс по сравнению с ручными представлены в табл. 2. На рис. 1 можно видеть, что уровень мРНК этого гена у агрессивных крыс статистически значимо ниже, чем у ручных, в условиях рассматриваемого эксперимента ($p < 0.05$; U-тест Манна–Уитни и Z-тест Фишера).

Таблица 2. Экспериментальные данные по поведению в тесте на перчатку и уровню мРНК *Asmtl* для 12 взрослых самцов крысы

Тест	Линия	Аутбредные неродственные взрослые самцы ручных и агрессивных крыс, гипоталамус						$M_0 \pm SEM$
		Крыса 1	Крыса 2	Крыса 3	Крыса 4	Крыса 5	Крыса 6	
ПТ	A	-3	-3	-3	-3	-3	-3	
	P	3	3	3	3	3	3	
ПЦР-РВ (<i>Asmtl</i>)	A	1.88 ± 0.67	0.80 ± 1.65	1.56 ± 0.51	0.70 ± 0.04	0.33 ± 0.16	0.73 ± 0.02	1.00 ± 0.24
	P	4.51 ± 0.51	1.21 ± 0.15	1.73 ± 0.63	0.92 ± 0.04	3.30 ± 0.09	2.33 ± 0.13	2.33 ± 0.56

Примечание. Линии крыс: А – агрессивные крысы ($n = 6$); Р – ручные ($n = 6$). Тесты: ПТ – «перчаточный тест», где каждая крыса получала индивидуальную оценку по шкале от «-4» до «+4» диапазона между максимально агрессивным и максимально ручным поведением соответственно, согласно (Plyusnina, Oskina, 1997); экспрессия *Asmtl*: $M_0 \pm SEM$ – среднее ± стандартная ошибка среднего по трем техническим повторам при автоматической работе сенсорной системы LightCycler® 96 (Roche, Швейцария).

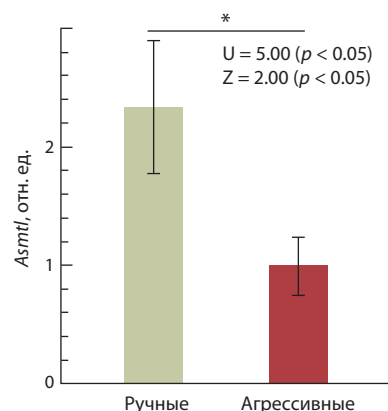


Рис. 1. Статистически достоверное различие между ручными и агрессивными взрослыми самцами крысы по уровню экспрессии гена *Asmtl* в образцах гипоталамуса.

* Уровень значимости $p < 0.05$ согласно двум независимым статистическим критериям: непараметрическому U-тесту Манна–Уитни и параметрическому Z-тесту Фишера, что отражает устойчивость к варьированию статистических критериев оценки *Asmtl* как дифференциально экспрессируемого гена агрессивных vs ручных крыс.

Клинические проявления дефицита *ASMTL* и *ASMT* у человека

Результаты поиска по ключевым словам в базе данных PubMed (Lu, 2011) для заболеваний человека, ассоциированных с низкой экспрессией обсуждаемого гена *ASMTL* и его паралога *ASMT* у человека, представлены в табл. 3. Прежде всего, согласно строке 1, в моделях заболеваний человека с использованием мышей с делецией гена *Asmtl* (Trent et al., 2013) наблюдали нарушение развития нервной системы в виде поведенческого расстройства «дефицит внимания/гиперактивность», сочетанного с агрессивностью в рамках проявления экстернализации (специфический психический процесс) у детей (Kang et al., 2023).

Кроме того, строка 2 здесь представляет дефицит *ASMT* в качестве молекулярного маркера аутизма, идентифицированного в исследовании (Melke et al., 2008), тогда как недавний анализ подростков старше 12 лет с расстройствами аутистического спектра и эпилепсией в анамнезе установил их склонность к агрессивному поведению (Gaitanis et al., 2023).

Таблица 3. Клиническое проявление недостаточности по *ASMTL* или по его паралогу *ASMT* при заболеваниях человека согласно текущему выпуску базы знаний RatDEGdb, созданной в настоящей работе

№ п/п	Заболевание	Клиническое проявление дефицита <i>ASMTL</i> или <i>ASMT</i>	Литературный источник
1	Нарушения развития нервной системы	В моделях заболеваний человека с использованием мышей с делецией гена <i>Asmt</i> : нарушения развития нервной системы, дефицит внимания и гиперактивность	Trent et al., 2013
2	Аутизм	В когортном исследовании: низкий уровень мРНК <i>ASMT</i> в крови и низкая экспрессия гена <i>ASMT</i> , приводящие к дефициту мелатонина, могут быть молекулярными маркерами аутизма	Melke et al., 2008
3	Депрессия с нарушениями речи и обучения	В когортном клиническом исследовании: <i>ASMT</i> -дефицит как маркер рекуррентного депрессивного расстройства с нарушением беглости речи и слухо-вербального обучения	Talarowska et al., 2014
4	Депрессия с нарушением сна и циркадного ритма	В моделях поведения человека с использованием мышей с нокаутом <i>Asmt</i> : депрессия, нарушения сна и циркадного ритма, обратимые вспять плавательными упражнениями	Liu W. et al., 2022
5	Восстановление после острых травм головного мозга (контузий)	В моделях острых травм головного мозга человека с использованием крыс, подвергнутых сильным сенсорным воздействиям: снижение уровня <i>Asmt</i> через 6 ч, 24 ч и даже через 1 месяц после воздействия – проявления контузии мозга в виде нарушения сна	Govindarajulu et al., 2022
6	Гипоксия-ишемия головного мозга	В моделях заболеваний человека с использованием новорожденных крыс: дефицит <i>Asmt</i> может быть молекулярным маркером гипоксии-ишемии головного мозга	Yang et al., 2023
7	Нарушения развития	В моделях заболеваний человека с использованием линий индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, полученных из фибробластов кожи пациентов с каким-либо нарушением развития: дефицит <i>ASMTL</i> может быть одним из самых общих молекулярных маркеров нарушений развития	Li W. et al., 2012
8	Клеточное старение	В моделях старения человека с использованием культур клеток: замедление репликативного старения мезенхимальных стромальных клеток костного мозга человека	Liu X. et al., 2022
9	Глиома	В ретроспективном метаанализе транскриптомов, обобщающем 966 образцов глиомы: <i>ASMT</i> -дефицит может быть клиническим молекулярным маркером глиомы	Liu Y. et al., 2022
10	Рак толстой кишки	В моделях заболеваний человека с использованием клеточных линий рака толстой кишки LOVO и HCT116: пролиферация, миграция и инвазия раковых клеток снижались с понижением уровня экспрессии <i>ASMTL</i>	Bi et al., 2019
11	Рак простаты	В когортном исследовании пациентов с использованием ПЦР-ПВ: повышенная активность <i>ASMTL</i> способствует развитию рака простаты	Lau, Zhang, 2000
12	Рак яичников	В когортном клиническом исследовании: пациентки с раком яичников при недостаточности по <i>ASMT</i> имели снижение средней выживаемости на несколько месяцев	Cucielo et al., 2022
13	Рак молочной железы	В когортном исследовании: ингибиторы <i>ASMT</i> снижают инвазивность клеток рака молочной железы	Xie et al., 2020
14	Бесплодие	В моделях фертильности человека с использованием баранов: ослабленная капацитация сперматозоидов; селекция линии лабораторных мышей с функциональным аллелем <i>Asmt</i> : у большинства линий лабораторных мышей есть дефекты этого гена, благодаря чему дефицит мелатонина у них снижает его негативное влияние на сперматогенез	Gonzalez-Arto et al., 2016; Zhang Z. et al., 2018
15	Воспаления дыхательных путей, астма	В моделях заболеваний человека с использованием мышей: <i>Asmt</i> -недостаточность способствует воспалению дыхательных путей, такому как астма, из-за дефицита мелатонина	Wu et al., 2020
Итого	19 болезней	24 клинических проявления недостатка <i>ASMTL</i> или <i>ASMT</i>	16 статей

Рис. 2. Пример записи в базе знаний RatDEGdb, которая документирует оригинальные экспериментальные данные о сниженном уровне экспрессии гена *Asmtl* в гипоталамусе крыс агрессивной линии в сравнении с ручной линией в качестве биомедицинской модели агрессивности как симптома заболеваний человека (см. рис. 1 и табл. 2). Эти данные аннотированы (см. табл. 3, первая строка) с использованием независимых данных о низкой экспрессии гомологичного гена *ASMT* человека у больных с гиперактивностью согласно модели заболеваний человека с использованием мышей с делецией гена *Asmt* (Trent et al., 2013).

Rat Gene	Rat strain	Tissue	Disorder	Disorder/Normal subjects	Experiment	Log2 Disorder/Norm	Pathogenic Padj expression change	PMID	Human gene-homolog	Gene expression change	Feature	Effects	Health sign	PMID	Our work
Asmtl	aggressive	hypothalamus	aggressiveness	Disorder: aggressive rats Normal: lambrats	qPCR	-1.23	0.05 deficit	this work	ASMT	deficit	hyperactivity disorder	within human disease models using mice carrying chromosomal Asmt-containing deletion: higher risks of the neurodevelopmental disorders, such as: attention deficit and hyperactivity disorder	worsened	23276394	this work

Рис. 2. Пример записи в базе знаний RatDEGdb, которая документирует оригинальные экспериментальные данные о сниженном уровне экспрессии гена *Asmtl* в гипоталамусе крыс агрессивной линии в сравнении с ручной линией в качестве биомедицинской модели агрессивности как симптома заболеваний человека (см. рис. 1 и табл. 2). Эти данные аннотированы (см. табл. 3, первая строка) с использованием независимых данных о низкой экспрессии гомологичного гена *ASMT* человека у больных с гиперактивностью согласно модели заболеваний человека с использованием мышей с делецией гена *Asmt* (Trent et al., 2013).

Эти два примера свидетельствуют скорее в пользу низкой экспрессии генов человека *ASMTL* и *ASMT* как по меньшей мере сочетанных молекулярных характеристик предрасположенности к некоторым формам агрессивного поведения.

Наконец, низкую экспрессию этих генов человека выявляли в числе кандидатных молекулярных маркеров широкого спектра заболеваний, не ассоциированных с агрессивностью: депрессии (Talarowska et al., 2014), отклонений в развитии (Li W. et al., 2012), повреждений мозга (Govindarajulu et al., 2022; Yang et al., 2023), клеточного старения (Liu X. et al., 2022) и рака (Bi et al., 2019; Lau, Zhang, 2000; Xie et al., 2020; Cuciolo et al., 2022; Liu Y. et al., 2022), а также бесплодия (Gonzalez-Arto et al., 2016; Zhang Z. et al., 2018) и астмы (Wu et al., 2020).

Все перечисленное отражает тот факт, что ген *ASMT*, кодирующий фермент ацетилсеротонин-О-метилтрансферазу синтеза мелатонина, является одним из ключевых гормонов, вовлеченных в регуляцию молекулярно-генетических процессов во всем организме человека в целом, включая агрессивность (Melke et al., 2008; Trent et al., 2013; Gaitanis et al., 2023; Kang et al., 2023), депрессию (Talarowska et al., 2014), онтогенез (Li W. et al., 2012; Zhang Z. et al., 2018), заживление ран (Govindarajulu et al., 2022; Yang et al., 2023), старение (Liu X. et al., 2022), онкопротекторные (Lv et al., 2019), противовоспалительные и иммуномедиаторные механизмы (Li G. et al., 2021).

База знаний RatDEGdb

В качестве примера работы с базой знаний RatDEGdb на рис. 2 продемонстрировано исследование уровня экспрессии гена *Asmtl* в гипоталамусе крыс агрессивной линии в сравнении с ручной. В данном случае агрессивность рассматривается как коморбидный симптом при таких заболеваниях человека, как талассемия, ожирение, карци-

нома (Chadaeva et al., 2016). Соответственно в RatDEGdb (см. рис. 1 и табл. 2) интегрированы результаты по низкой экспрессии гена *Asmtl* в гипоталамусе агрессивных крыс и гомологичного ему гена *ASMTL*, которые получены для людей с дефицитом внимания и гиперактивностью при нарушении развития нервной системы согласно модели заболеваний человека с использованием мышей, несущих делецию гена *Asmt* (Trent et al., 2013) (см. табл. 3).

Текущий выпуск RatDEGdb содержит информацию о ДЭГ десяти генетических линий крыс, которые служат модельным объектом для исследований 11 патологий человека (табл. 4–6). Как можно видеть в последних строках этих таблиц, на текущий момент в RatDEGdb документирован 25 101 ДЭГ, представляющий 14 320 уникальных генов крысы, которые изменяют уровень транскрипции в 21 ткани 10 генетических линий крысы в качестве моделей 11 заболеваний человека согласно 45 оригинальным статьям, цитируемым в последней колонке таблиц 4–6. Эти ДЭГ крысы были аннотированы однонаправленными изменениями экспрессии гомологичных им генов человека у пациентов относительно здоровых людей. Всего текущий выпуск RatDEGdb содержит 94 873 такие аннотации для 321 гена человека при 836 заболеваниях согласно 959 публикациям, которые были найдены в базе данных PubMed (Lu, 2011). Таким образом, уникальность RatDEGdb по сравнению с другими биомедицинскими базами данных состоит в том, что для курирования аннотации отклонений ДЭГ крысы как модельного объекта патологии были использованы независимые клинические данные.

Обсуждение

Элементарный шаг наполнения базы данных RatDEGdb был представлен в табл. 1–3 и на рис. 1 и 2 на примере гена *Asmtl* (acetylserotonin O-methyltransferase-like), кодирующего фермент синтеза мелатонина. Анализ экспрессии

Таблица 4. Характеристика ДЭГ крыс как модельных животных в биомедицине, выявленных с использованием технологии ПЦР-РВ и документированных в базе знаний RatDEGdb

№ п/п	Линия	Ткань	Синдром	Модель	Норма	N _{ДЕГ}	Литературный источник
1	Агрессивные	hyp	Агрессия	Агрессивные	Ручные	1	Эта работа
2		hyp	Агрессия	Агрессивные	Ручные	4	Климова и др., 2021
3		fc, hip, hyp, mb	Агрессия	Агрессивные	Ручные	21	Moskaliuk et al., 2023
4		hip, hyp, mb	Агрессия	Агрессивные	Ручные	11	Moskaliuk et al., 2022
5		hyp	Агрессия	Агрессивные	Ручные	8	Климова и др., 2021
6		hyp	Агрессия	Агрессивные	Ручные	3	Gulevich et al., 2019
7		mb, hip, fc	Агрессия	Агрессивные	Ручные	5	Kondaurova et al., 2016
8		hip, hyp, mb	Агрессия	Агрессивные	Ручные	3	Ilchibaeva et al., 2016
9		hyp	Агрессия	Агрессивные	Ручные	7	Oshchepkov et al., 2019
10		hip, hyp, mb	Агрессия	Агрессивные	Ручные	7	Ilchibaeva et al., 2015
11		fc, hip	Агрессия	Агрессивные	Ручные	2	Popova et al., 2010
12		fc	Агрессия	Агрессивные	Ручные	1	Naumenko et al., 2009
13		mb	Агрессия	Агрессивные	Ручные	1	Popova et al., 2007
14		hip	Агрессия	Агрессивные	Ручные	4	Herbeck et al., 2010
15	Ручные	hip	Агрессия	Ручные, метил	Ручные	3	Herbeck et al., 2010
16	SD	mrc, ac, pc, ic	Агрессия	Изоляция	В группе	22	Wall et al., 2012
17		Мозг	Агрессия	Агрессивные	Ручные	5	Suzuki et al., 2010
18		hip	Аутизм	SD, PPA	SD	6	Choi et al., 2018
19	ГК	hip	Кататония	ГК	WAG	1	Плеканчук, Рязанова, 2021
20		mb	Кататония	ГК	WAG	1	Рязанова и др., 2017
21	НИСАГ	Почка, myoc	НТ	НИСАГ	WAG	6	Fedoseeva et al., 2011
22		hyp, mo	НТ	НИСАГ	WAG	3	Klimov et al., 2013
23		Почка	НТ	НИСАГ	WAG	1	Fedoseeva et al., 2009
24		hyp, mo	НТ	НИСАГ, лозартан	НИСАГ	5	Климов и др., 2017
25	OXYS	Сетчатка	AMD	OXYS	Wistar	5	Perepechaeva et al., 2014
26		Сетчатка	AMD	OXYS, SkQ1	OXYS	5	Perepechaeva et al., 2014
27		Сетчатка	AMD	Wistar, SkQ1	Wistar	2	Perepechaeva et al., 2014
Итого	6 линий	14 тканей	5 болезней	11 моделей	7 моделей	143	23 статьи

Примечание. Здесь и в табл. 5 и 6: N_{ДЕГ} – количество ДЭГ. Ткани: ac – передняя поясная кора; ag – надпочечники; bmmcs – мезенхимальные стволовые клетки костного мозга; bmr – микрососудистые перициты головного мозга; bs – ствол головного мозга; fc – лобная кора; hip – гиппокамп; hyp – гипоталамус; ic – инфраламбическая кора; lscr – сосудистое сплетение бокового желудочка; mb – средний мозг; mo – продолговатый мозг; mrc – медиальная префронтальная кора; mt – покрышка среднего мозга; myoc – миокард; PAG – серое вещество периакведуктума; pc – прелимбическая кора; po – префронтальная кора; ps – корковое вещество почки; gm – мозговое вещество почки. Заболевания: AD – болезнь Альцгеймера; AMD – возрастная макулярная дегенерация; ARBLBD – возрастное развитие, гематоэнцефалический барьер; CRS – репликативное старение клеток; НТ – гипертония; PAH – легочная гипертензия.

Модели: PPA – пропионовая кислота; SkQ1 – антиоксидант Скулачева.

гена *Asmtl* показан в гипоталамусе агрессивных крыс в сравнении с ручными, которые были использованы как модельные животные для исследования агрессивности человека. Приведены результаты анализа этого гена с помощью ПЦР в реальном времени. Эти результаты аннотированы с помощью статей об однопользованных с *Asmtl* изменениях экспрессии гомологичных ему генов *ASMTL* и *ASMT* человека у больных в сравнении со здоровыми людьми, которые удалось найти в текущем выпуске базы

данных PubMed (Lu, 2011). Затем как обобщение такой аннотации ДЭГ *Asmtl* в гипоталамусе агрессивных и ручных крыс с учетом клинических данных о гомологичных генах *ASMTL* и *ASMT* человека, прежде всего в рамках PubMed (Lu, 2011), мы собрали все ДЭГ крысы как модельного объекта биомедицинских исследований, выявленные с помощью ПЦР, RNA-seq и микрочипов. Далее отбраковали среди них те гены, которые не охарактеризованы, не аннотированы, предсказаны или не кодируют белки. Нако-

Таблица 5. Характеристика ДЭГ крыс как модельных животных в биомедицине, выявленных с использованием технологии RNA-seq и документированных в базе знаний RatDEGdb

№ п/п	Линия	Ткань	Синдром	Модель	Норма	N _{ДЕГ}	Литературный источник
1	Агрессивные	fc	Агрессия	Агрессивные	Ручные	24	Albert et al., 2012
2		hup	Агрессия	Агрессивные	Ручные	46	Chadaeva et al., 2021
3		hip	Агрессия	Агрессивные	Ручные	42	Oshchepkov et al., 2022a
4		mt	Агрессия	Агрессивные	Ручные	31	Oshchepkov et al., 2022b
5		PAG	Агрессия	Агрессивные	Ручные	39	Shikhevich et al., 2023
6	НИСАГ	bs	НТ	НИСАГ	WAG	206	Fedoseeva et al., 2019
7		hup	НТ	НИСАГ	WAG	137	Klimov et al., 2016
8		rm	НТ	НИСАГ	WAG	882	Ryazanova et al., 2016
9		rc	НТ	НИСАГ	WAG	309	Fedoseeva et al., 2016b
10		ag	НТ	НИСАГ	WAG	1020	Fedoseeva et al., 2016a
11	OXYS	hip	AD	OXYS, 20 do	Wistar, 20 do	46	Stefanova et al., 2018
12		hip	AD	OXYS, 5 mo	Wistar, 5 mo	28	Stefanova et al., 2018
13		hip	AD	OXYS, 18 mo	Wistar, 18 mo	85	Stefanova et al., 2018
14		po	AD	OXYS, 20 do	Wistar, 20 do	2	Stefanova et al., 2019
15		po	AD	OXYS, 5 mo	Wistar, 5 mo	7	Stefanova et al., 2019
16		po	AD	OXYS, 18 mo	Wistar, 18 mo	73	Stefanova et al., 2019
17		Сетчатка	AMD	OXYS, 3 mo	Wistar, 3 mo	117	Kozhevnikova et al., 2013
18		Сетчатка	AMD	OXYS, 18 mo	Wistar, 18 mo	85	Kozhevnikova et al., 2013
19		po	AD	OXYS, 5 mo	OXYS, 20 do	52	Stefanova et al., 2019
20		po	AD	OXYS, 18 mo	OXYS, 5 mo	58	Stefanova et al., 2019
21		hip	AD	OXYS, 5 mo	OXYS, 20 do	135	Stefanova et al., 2018
22		hip	AD	OXYS, 18 mo	OXYS, 5 mo	197	Stefanova et al., 2018
23		Сетчатка	AMD	OXYS, 18 mo	OXYS, 3 mo	19	Kozhevnikova et al., 2013
24	Wistar	hip	AD	Wistar, 5 mo	Wistar, 20 do	150	Stefanova et al., 2018
25		hip	AD	Wistar, 18 mo	Wistar, 5 mo	190	Stefanova et al., 2018
26		Сетчатка	AMD	Wistar, 18 mo	Wistar, 3 mo	28	Kozhevnikova et al., 2013
25	SD	bmmscs	CRS	SD, 20 p	SD, 5 p	9167	Liu X. et al., 2022
26		bmmscs	CRS	SD, 5 p	SD, 5 p, ASA	1220	Liu X. et al., 2022
27		bmmscs	CRS	SD, 20 p	SD, 20 p, ASA	446	Liu X. et al., 2022
28		lvcp	ARBLBD	SD, 6 wo	SD, 15 ed	9159	Liddelow et al., 2013
29		Легкое	ПАН	SD, MCT	SD	40	Xiao et al., 2020
30		rc	НТ	SD, I-NAME	SD	284	Tain et al., 2015
31		rc	НТ	SD, DEX	SD	44	Tain et al., 2015
32		rc	НТ	SD, hfd	SD	240	Tain et al., 2015
33	SHR	Почка	НТ	SHR	WKY	68	Watanabe et al., 2015
34		bmp	НТ	SHR	WKY	21	Yuan et al., 2018
35	SHRSP	Почка	Инсульт	SHRSP	WKY	27	Watanabe et al., 2015
36	DSS	Почка	НТ	DSS	DSS, QSYQ	13	Du et al., 2021
37		Почка	НТ	DSS, Resp18 ^{MUT}	DSS	14	Ashraf et al., 2021
Итого	8 линий	17 тканей	8 болезней	17 моделей	17 моделей	24751	21 статья

Примечание. Модели: ASA – аспирин; do – дни; DEX – дексаметазон; ed – эмбриональные дни; hfd – фруктозная диета; I-NAME – N-нитро-L-аргинин метилэфир; MCT – монокроталин; Resp18^{MUT} – мутантный вариант; mo – месяцы; p – пассажи; QSYQ – рецепт Qi-Shen-Yi-Qi китайской народной медицины; wo – недели.

Таблица 6. Характеристика ДЭГ крыс как модельных животных в биомедицине, которые были выявлены с использованием технологии микрочипов и документированы в базе знаний RatDEGdb

№ п/п	Линия	Ткань	Болезнь	Модель	Норма	N _{DEG}	Литературный источник
1	Wistar	ag	HT	Wistar, DEX	Wistar	93	Tharmalingam et al., 2020
2	SHR	ag	HT	SHR, 3 wo	WKY, 3 wo	12	Yoshida et al., 2014
3		ag	HT	SHR, 6 wo	WKY, 6 wo	42	Yoshida et al., 2014
4		Мозг	HT	SHR, 3 wo	WKY, 3 wo	11	Yoshida et al., 2014
5	SHRSP	Мозг	HT	SHR, 6 wo	WKY, 6 wo	10	Yoshida et al., 2014
6		ag	Инсульт	SHR, 3 wo	SHR, 3 wo	17	Yoshida et al., 2014
7		ag	Инсульт	SHR, 6 wo	SHR, 6 wo	9	Yoshida et al., 2014
8	SHRSP	Мозг	Инсульт	SHR, 6 wo	SHR, 6 wo	11	Yoshida et al., 2014
9		Мозг	Инсульт	SHR, 3 wo	SHR, 3 wo	2	Yoshida et al., 2014
Итого	3 линии	2 ткани	2 болезни	3 модели	5 моделей	207	2 статьи

Примечание. Модели: wo – недели.

нец, аннотировали оставшиеся ДЭГ крысы общедоступными публикациями о клинических проявлениях однонаправленных изменений экспрессии гомологичных им генов человека у больных в сравнении со здоровыми людьми и сделали эту итоговую аннотацию свободно доступной в виде базы знаний RatDEGdb (<https://www.sysbio.ru/RatDEGdb>).

Предлагаемая база знаний характеризует, прежде всего, дифференциально экспрессирующиеся гены селекционных линий крысы, созданных в ИЦиГ СО РАН (Новосибирск, Россия) (см. рис. 1 и 2). Крысы линии НИСАГ были взяты в качестве модели для биомедицинских исследований стресс-индуцированной артериальной гипертензии (см. табл. 4 и 5). Крысы линии OXYS использовали для изучения возрастных заболеваний и процессов старения, а крысы линии ГК – для изучения психопатологических состояний (см. табл. 4). Кроме того, в ряде экспериментов участвовали крысы ручной и агрессивной линий для изучения как одомашнивания животных (Plyusnina, Oskina, 1997; Gulevich et al., 2019; Chadaeva et al., 2021), так и агрессивности (Porova et al., 2010) в качестве симптома ожирения и талассемии (Chadaeva et al., 2016, 2019). По каждой из этих моделей, за исключением линии ГК, были проведены полногеномные секвенирования (см. табл. 4–6), тогда как у крыс линии ГК измеряли уровни экспрессии генов глутаматных рецепторов и системы катехоламинов.

Существующие базы биомедицинских данных для изучения заболеваний человека обычно сфокусированы на информации о геноме человека (Stenson et al., 2014; Singh et al., 2018; Sun et al., 2022) и содержат первичную информацию по транскриптомам. Предложенная в нашей работе база знаний RatDEGdb впервые дополняет полногеномную информацию независимых клинических данных с целью помочь в решении актуальных задач персонализированной медицины на основе учета однонаправленных изменений экспрессии генов у человека и у крысы в качестве модельного животного в рамках биомедицинских исследований. Таким образом, RatDEGdb может способствовать решению задач системной биологии и

клинической медицины за счет новой исследовательской возможности сопоставлять патогенные изменения экспрессии генов у человека и у модельных животных в зависимости от заболевания.

Заключение

База знаний RatDEGdb предоставляет коллекцию экспериментальных данных и набор инструментов для интерактивного анализа в рамках проведения геномных исследований таких заболеваний, как болезнь Альцгеймера, аутизм, гипертоническая болезнь и некоторые другие. В дальнейшем мы планируем добавлять новые опубликованные данные по экспрессии генов крыс как модельных объектов для заболеваний человека, а также аннотировать их с использованием новых публикаций об однонаправленных с ними изменениях экспрессии гомологичных генов человека у больных в сравнении с условно здоровыми добровольцами.

Список литературы / References

- Гайдай Е.А., Гайдай Д.С. Генетическое разнообразие экспериментальных мышей и крыс: история возникновения, способы получения и контроля. *Лаб. животные для науч. исследований*. 2019; 4:78-85. DOI 10.29296/2618723X-2019-04-09
- [Gayday E.A., Gayday D.S. Genetic diversity of experimental mice and rats: history of origin, methods of production and check. *Laboratornye Zhivotnye Dlya Nauchnykh Issledovaniy = Laboratory Animals for Scientific Research*. 2019;4:78-85. DOI 10.29296/2618723X-2019-04-09 (in Russian)]
- Климов Л.О., Рязанова М.А., Федосеева Л.А., Маркель А.Л. Эффекты ингибирования звеньев ренин-ангиотензиновой системы головного мозга у крыс с наследственной индуцированной стрессом артериальной гипертензией (НИСАГ). *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2017;21(6):735-741. DOI 10.18699/VJ17.29-0
- [Klimov L.O., Ryazanova M.A., Fedoseeva L.A., Markel A.L. Effects of brain renin-angiotensin system inhibition in ISIAH rats with inherited stress-induced arterial hypertension. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2017;21(6):735-741. DOI 10.18699/VJ17.29-0 (in Russian)]
- Климова Н.В., Чадаева И.В., Шихевич С.Г., Кожемякина Р.В. Дифференциальная экспрессия 10 генов, ассоциированных с

- агрессивным поведением, в гипоталамусе двух поколений крыс, селекционируемых по реакции на человека. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2021;25(2):208-215. DOI 10.18699/VJ21.50-0
[Klimova N.V., Chadaeva I.V., Shichevich S.G., Kozhemyakina R.V. Differential expression of 10 genes in the hypothalamus of two generations of rats selected for a reaction to humans. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2021;25(2):208-215. DOI 10.18699/VJ21.50-0]
- Плеканчук В.С., Рязанова М.А. Экспрессия генов глутаматных рецепторов в гиппокампе и лобной коре у крыс линии ГК с генетической кататонией. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 2021;107(2):232-242. DOI 10.31857/S0869813921020060
[Plekanchuk V.S., Ryzanova M.A. Expression of glutamate receptor genes in the hippocampus and frontal cortex in GC rat strain with genetic catatonia. *J. Evol. Biochem. Phys.* 2021;57(1):156-163. DOI 10.1134/S0022093021010154]
- Рязанова М.А., Прокудина О.И., Плеканчук В.С., Алехина Т.А. Экспрессия генов системы катехоламинов в среднем мозге и реакция престаимпульного торможения у крыс с генетической кататонией. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2017;21(7):798-803. DOI 10.18699/VJ17.296
[Ryzanova M.A., Prokudina O.I., Plekanchuk V.S., Alekhina T.A. Expression of catecholaminergic genes in the midbrain and pre-pulse inhibition in rats with a genetic catatonia. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2017;21(7):798-803. DOI 10.18699/VJ17.296 (in Russian)]
- Aikawa H., Nonaka I., Woo M., Tsugane T., Esaki K. Shaking rat Kawasaki (SRK): a new neurological mutant rat in the Wistar strain. *Acta Neuropathol.* 1988;76:366-372. DOI 10.1007/BF00686973
- Albert F.W., Somel M., Carneiro M., Aximu-Petri A., Halbwax M., Thalmann O., Blanco-Aguir J.A., Plyusnina I.Z., Trut L., Villafuerte R., Ferrand N., Kaiser S., Jensen P., Paabo S. A comparison of brain gene expression levels in domesticated and wild animals. *PLoS Genet.* 2012;8(9):e1002962. DOI 10.1371/journal.pgen.1002962
- Ashraf U.M., Mell B., Jose P.A., Kumarasamy S. Deep transcriptomic profiling of Dahl salt-sensitive rat kidneys with mutant form of *Resp18*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2021;572:35-40. DOI 10.1016/j.bbrc.2021.07.071
- Barykina N.N., Chepkasov I.L., Alekhina T.A., Kolpakov V.G. Selection of Wistar rats for predisposition to catalepsy. *Genetika*. 1983;19(12):2014-2021
- Bay V., Happ D.F., Ardalán M., Quist A., Oggiano F., Chumak T., Hansen K., Ding M., Mallard C., Tasker R.A., Wegener G. Flinders sensitive line rats are resistant to infarction following transient occlusion of the middle cerebral artery. *Brain Res.* 2020;1737:146797. DOI 10.1016/j.brainres.2020.146797
- Belyaev D.K., Borodin P.M. The influence of stress on variation and its role in evolution. *Biologisches Zentralblatt*. 1982;101(6):705-714
- Bi J., Huang Y., Liu Y. Effect of NOP2 knockdown on colon cancer cell proliferation, migration, and invasion. *Transl. Cancer Res.* 2019;8(6):2274-2283. DOI 10.21037/tcr.2019.09.46
- Bustin S.A., Benes V., Garson J.A., Hellemans J., Huggett J., Kubista M., Mueller R., Nolan T., Pfaffl M.W., Shipley G.L., Vandesompele J., Wittwer C.T. The MIQE guidelines: minimum information for publication of quantitative real-time PCR experiments. *Clin. Chem.* 2009;55(4):611-622. DOI 10.1373/clinchem.2008.112797
- Carter C.S., Richardson A., Huffman D.M., Austad S. Bring back the rat! *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2020;75(3):405-415. DOI 10.1093/geronol/glz298
- Chadaeva I.V., Ponomarenko M.P., Rasskazov D.A., Sharypova E.B., Kashina E.V., Matveeva M.Y., Arshinova T.V., Ponomarenko P.M., Arkova O.V., Bondar N.P., Savinkova L.K., Kolchanov N.A. Candidate SNP markers of aggressiveness-related complications and comorbidities of genetic diseases are predicted by a significant change in the affinity of TATA-binding protein for human gene promoters. *BMC Genomics*. 2016;17(Suppl.14):995. DOI 10.1186/s12864-016-3353-3
- Chadaeva I., Ponomarenko P., Rasskazov D., Sharypova E., Kashina E., Kleshchev M., Ponomarenko M., Naumenko V., Savinkova L., Kolchanov N., Osadchuk L., Osadchuk A. Natural selection equally supports the human tendencies in subordination and domination: a genome-wide study with *in silico* confirmation and *in vivo* validation in mice. *Front. Genet.* 2019;10:73. DOI 10.3389/fgene.2019.00073
- Chadaeva I., Ponomarenko P., Kozhemyakina R., Suslov V., Bogomolov A., Klimova N., Shikhevich S., Savinkova L., Oshchepkov D., Kolchanov N., Markel A., Ponomarenko M. Domestication explains two-thirds of differential-gene-expression variance between domestic and wild animals; the remaining one-third reflects intraspecific and interspecific variation. *Animals*. 2021;11(9):2667. DOI 10.3390/ani11092667
- Choi J., Lee S., Won J., Jin Y., Hong Y., Hur T.Y., Kim J.H., Lee S.R., Hong Y. Pathophysiological and neurobehavioral characteristics of a propionic acid-mediated autism-like rat model. *PLoS One*. 2018;13(2):e0192925. DOI 10.1371/journal.pone.0192925
- Cucielo M.S., Cesario R.C., Silveira H.S., Gaiotte L.B., Dos Santos S.A.A., de Campos Zuccari D.A.P., Seiva F.R.F., Reiter R.J., de Almeida Chuffa L.G. Melatonin reverses the warburg-type metabolism and reduces mitochondrial membrane potential of ovarian cancer cells independent of MT1 receptor activation. *Molecules*. 2022;27(14):4350. DOI 10.3390/molecules27144350
- Du H., Xiao G., Xue Z., Li Z., He S., Du X., Zhou Z., Cao L., Wang Y., Yang J., Wang X., Zhu Y. QiShenYiQi ameliorates salt-induced hypertensive nephropathy by balancing ADRA1D and SIK1 expression in Dahl salt-sensitive rats. *Biomed. Pharmacother.* 2021;141:111941. DOI 10.1016/j.biopha.2021.111941
- Fedoseeva L.A., Dymshits G.M., Markel A.L., Jakobson G.S. Renin system of the kidney in ISIAH rats with inherited stress-induced arterial hypertension. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2009;147(2):177-180. DOI 10.1007/s10517-009-0465-7
- Fedoseeva L.A., Ryzanova M.A., Antonov E.V., Dymshits G.M., Markel A.L. Expression of the renin angiotensin system genes in the kidney and heart of ISIAH hypertensive rats. *Biochem. Moscow Suppl. Ser. B*. 2011;5(1):37-43. DOI 10.1134/s1990750811010069
- Fedoseeva L.A., Klimov L.O., Ershov N.I., Alexandrovich Y.V., Efimov V.M., Markel A.L., Redina O.E. Molecular determinants of the adrenal gland functioning related to stress-sensitive hypertension in ISIAH rats. *BMC Genomics*. 2016a;17(Suppl.14):989. DOI 10.1186/s12864-016-3354-2
- Fedoseeva L.A., Ryzanova M.A., Ershov N.I., Markel A.L., Redina O.E. Comparative transcriptional profiling of renal cortex in rats with inherited stress-induced arterial hypertension and normotensive Wistar Albino Glaxo rats. *BMC Genet.* 2016b;17(Suppl.1):12. DOI 10.1186/s12863-015-0306-9
- Fedoseeva L.A., Klimov L.O., Ershov N.I., Efimov V.M., Markel A.L., Orlov Y.L., Redina O.E. The differences in brain stem transcriptional profiling in hypertensive ISIAH and normotensive WAG rats. *BMC Genomics*. 2019;20(Suppl.3):297. DOI 10.1186/s12864-019-5540-5
- Gaitanis J., Nie D., Hou T., Frye R. Developmental regression followed by epilepsy and aggression: a new syndrome in autism spectrum disorder? *J. Pers. Med.* 2023;13(7):1049. DOI 10.3390/jpm13071049
- Gholami K., Loh S.Y., Salleh N., Lam S.K., Hoe S.Z. Selection of suitable endogenous reference genes for qPCR in kidney and hypothalamus of rats under testosterone influence. *PLoS One*. 2017;12(6):e0176368. DOI 10.1371/journal.pone.0176368
- Gibbs R.A., Weinstock G.M., Metzker M.L., Muzny D.M., Sodergren E.J., Scherer S., Scott G., Steffen D., Worley K.C., Burch P.E., ... Peterson J., Guyer M., Felsenfeld A., Old S., Mockrin S., Collins F; Rat Genome Sequencing Project Consortium. Genome sequence of the Brown Norway rat yields insights into mammalian evolution. *Nature*. 2004;428(6982):493-521. DOI 10.1038/nature02426
- Gonzalez-Arto M., Hamilton T.R., Gallego M., Gaspar-Torribia E., Aguilar D., Serrano-Blesa E., Abecia J.A., Perez-Pe R., Muino-Blanco T., Cebrian-Perez J.A., Casao A. Evidence of melatonin syn-

- thesis in the ram reproductive tract. *Andrology*. 2016;4(1):163-171. DOI 10.1111/andr.12117
- Govindarajulu M., Patel M.Y., Wilder D.M., Long J.B., Arun P. Blast exposure dysregulates nighttime melatonin synthesis and signaling in the pineal gland: a potential mechanism of blast-induced sleep disruptions. *Brain Sci*. 2022;12(10):1340. DOI 10.3390/brainsci12101340
- Greenhouse D.D., Festing M.F.W., Hasan S., Cohen A.L. Inbred strains of rats and mutants. In: Hedrich H.J. (Ed.) Genetic Monitoring of Inbred Strains of Rats. Stuttgart: Gustav Fischer Verlag, 1990; 410-480
- Gryksa K., Schmidtner A.K., Masís-Calvo M., Rodríguez-Villagra O.A., Havasi A., Wirobski G., Maloumy R., Jäggle H., Bosch O.J., Slatery D.A., Neumann I.D. Selective breeding of rats for high (HAB) and low (LAB) anxiety-related behaviour: a unique model for comorbid depression and social dysfunctions. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2023;152:105292. DOI 10.1016/j.neubiorev.2023.105292
- Gulevich R., Kozhemyakina R., Shikhevich S., Konoshenko M., Herbeck Y. Aggressive behavior and stress response after oxytocin administration in male Norway rats selected for different attitudes to humans. *Physiol. Behav.* 2019;199:210-218. DOI 10.1016/j.physbeh.2018.11.030
- Herbeck Yu.E., Os'kina I.N., Gulevich R.G., Plyusnina I.Z. Effects of maternal methyl-supplemented diet on hippocampal glucocorticoid receptor mRNA expression in rats selected for behavior. *Cytol. Genet. (Moscow)*. 2010;44(2):108-113. DOI 10.3103/S0095452710020064
- Ideno J., Mizukami H., Honda K., Okada T., Hanazono Y., Kume A., Saito T., Ishibashi S., Ozawa K. Persistent phenotypic correction of central diabetes insipidus using adeno-associated virus vector expressing arginine-vasopressin in Brattleboro rats. *Mol. Ther.* 2003; 8(6):895-902. DOI 10.1016/j.yimthe.2003.08.019
- Ilchibaeva T.V., Kondaurova E.M., Tsybko A.S., Kozhemyakina R.V., Popova N.K., Naumenko V.S. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its precursor (proBDNF) in genetically defined fear-induced aggression. *Behav. Brain Res.* 2015;290:45-50. DOI 10.1016/j.bbr.2015.04.041
- Ilchibaeva T.V., Tsybko A.S., Kozhemyakina R.V., Naumenko V.S. Expression of apoptosis genes in the brain of rats with genetically defined fear-induced aggression. *Mol. Biol. (Moscow)*. 2016;50(5): 814-820. DOI 10.7868/S0026898416030071
- Kang S., Gair S.L., Paton M.J., Harvey E.A. Racial and ethnic differences in the relation between parenting and preschoolers' externalizing behaviors. *Early Educ. Dev.* 2023;34(4):823-841. DOI 10.1080/10409289.2022.2074202
- Klimov L.O., Fedoseeva L.A., Ryzanova M.A., Dymshits G.M., Markel A.L. Expression of renin-angiotensin system genes in brain structures of ISIAH rats with stress-induced arterial hypertension. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2013;154(3):357-660. DOI 10.1007/s10517-013-1950-6
- Klimov L.O., Ershov N.I., Efimov V.M., Markel A.L., Redina O.E. Genome-wide transcriptome analysis of hypothalamus in rats with inherited stress-induced arterial hypertension. *BMC Genet.* 2016; 17(Suppl.1):13. DOI 10.1186/s12863-015-0307-8
- Kolosova N.G., Stefanova N.A., Korbolina E.E., Fursova A.Z., Kozhevnikova O.S. Senescence-accelerated OXYS rats: a genetic model of premature aging and age-related diseases. *Adv. Gerontol.* 2014;4:294-298. DOI 10.1134/S2079057014040146
- Kolpakov V.G., Kulikov A.V., Alekhina T.A., Chuguy V.F., Petrenko O.I., Barykina N.N. Catatonina or depression: the GC rat strain as an animal model of psychopathology. *Russ. J. Genet.* 2004;40(6): 672-678. DOI 10.1023/B:RUGE.0000033315.79449.d4
- Kondaurova E.M., Ilchibaeva T.V., Tsybko A.S., Kozhemyakina R.V., Popova N.K., Naumenko V.S. 5-HT1A receptor gene silencers Freud-1 and Freud-2 are differently expressed in the brain of rats with genetically determined high level of fear-induced aggression or its absence. *Behav. Brain Res.* 2016;310:20-25. DOI 10.1016/j.bbr.2016.04.050
- Kozhevnikova O.S., Korbolina E.E., Ershov N.I., Kolosova N.G. Rat retinal transcriptome: effects of aging and AMD-like retinopathy. *Cell Cycle*. 2013;12(11):1745-1761. DOI 10.4161/cc.24825
- Lau Y.F., Zhang J. Expression analysis of thirty one Y chromosome genes in human prostate cancer. *Mol. Carcinog.* 2000;27(4):308-321. DOI 10.1002/(sici)1098-2744(200004)27:4<308::aid-mc9>3.0.co;2-r
- Li G., Lv D., Yao Y., Wu H., Wang J., Deng S., Song Y., Guan S., Wang L., Ma W., Yang H., Yan L., Zhang J., Ji P., Zhang L., Lian Z., Liu G. Overexpression of ASMT likely enhances the resistance of transgenic sheep to brucellosis by influencing immune-related signaling pathways and gut microbiota. *FASEB J.* 2021;35(9):e21783. DOI 10.1096/fj.202100651r
- Li W., Wang X., Fan W., Zhao P., Chan Y.C., Chen S., Zhang S., Guo X., Zhang Y., Li Y., Cai J., Qin D., Li X., Yang J., Peng T., Zychlinski D., Hoffmann D., Zhang R., Deng K., Ng K.M., Menten B., Zhong M., Wu J., Li Z., Chen Y., Schambach A., Tse H.F., Pei D., Esteban M.A. Modeling abnormal early development with induced pluripotent stem cells from aneuploid syndromes. *Hum. Mol. Genet.* 2012;21(1):32-45. DOI 10.1093/hmg/ddr435
- Liddelow S.A., Dziegielewska K.M., Ek C.J., Habgood M.D., Bauer H., Bauer H.C., Lindsay H., Wakefield M.J., Strazielle N., Kratzer I., Mollgard K., Ghersi-Egea J.F., Saunders N.R. Mechanisms that determine the internal environment of the developing brain: a transcriptomic, functional and ultrastructural approach. *PLoS One*. 2013;8(7):e65629. DOI 10.1371/journal.pone.0065629
- Liu W., Huang Z., Xia J., Cui Z., Li L., Qi Z., Liu W. Gene expression profile associated with Asmt knockout-induced depression-like behaviors and exercise effects in mouse hypothalamus. *Biosci. Rep.* 2022;42(7):bsr20220800. DOI 10.1042/bsr20220800
- Liu X., Zhan Y., Xu W., Liu L., Liu X., Da J., Zhang K., Zhang X., Wang J., Liu Z., Jin H., Zhang B., Li Y. Characterization of transcriptional landscape in bone marrow-derived mesenchymal stromal cells treated with aspirin by RNA-seq. *PeerJ*. 2022;10:e12819. DOI 10.7717/peerj.12819
- Liu Y., Xiang J., Liao Y., Peng G., Shen C. Identification of tryptophan metabolic gene-related subtypes, development of prognostic models, and characterization of tumor microenvironment infiltration in gliomas. *Front. Mol. Neurosci.* 2022;15:1037835. DOI 10.3389/fnmol.2022.1037835
- Lu Z. PubMed and Beyond: A Survey of Web Tools for Searching Biomedical Literature. Database (Oxford). 2011;2011:baq036. DOI 10.1093/database/baq036
- Lv J.W., Zheng Z.Q., Wang Z.X., Zhou G.Q., Chen L., Mao Y.P., Lin A.H., Reiter R.J., Ma J., Chen Y.P., Sun Y. Pan-cancer genomic analyses reveal prognostic and immunogenic features of the tumor melanogenic microenvironment across 14 solid cancer types. *J. Pineal Res.* 2019;66(3):e12557. DOI 10.1111/jpi.12557
- Markel A.L. Development of a new strain of rats with inherited stress-induced arterial hypertension. In: Sassard J. (Ed.) Genetic Hypertension. London: John Libbey Eurotext Ltd., 1992;218:405-407
- Markel A.L., Maslova L.N., Shishkina G.T., Mahanova N.A., Jacobson G.S. Developmental influences on blood pressure regulation in ISIAH rats. In: McCarty R., Blizard D.A., Chevalier R.L. (Eds.) Development of the Hypertensive Phenotype: Basic and Clinical Studies. In the series Handbook of Hypertension. Amsterdam: Elsevier, 1999;493-526
- Martín-Carro B., Donate-Correa J., Fernández-Villabrille S., Martín-Virgala J., Panizo S., Carrillo-López N., Martínez-Arias L., Navarro-González J.F., Naves-Díaz M., Fernández-Martín J.L., Alonso-Montes C., Cannata-Andía J.B. Experimental models to study diabetes mellitus and its complications: limitations and new opportunities. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(12):10309. DOI 10.3390/ijms241210309
- Melke J., Goubran Botros H., Chaste P., Betancur C., Nygren G., Anckarsäter H., Rastam M., Ståhlberg O., Gillberg I.C., Delorme R., Chabane N., Mouren-Simeoni M.C., Fauchereau F., Durand C.M., Chevalier F., Drouot X., Collet C., Launay J.M., Leboyer M., Gillberg C., Bourgeron T. Abnormal melatonin synthesis in autism spec-

- trum disorders. *Mol. Psychiatry*. 2008;13(1):90-98. DOI 10.1038/sj.mp.4002016
- Modlinski K., Pisula W. The Norway rat, from an obnoxious pest to a laboratory pet. *eLife*. 2020;9:e50651. DOI 10.7554/eLife.50651
- Moskaliuk V.S., Kozhemyakina R.V., Bazovkina D.V., Terenina E., Khomenko T.M., Volcho K.P., Salakhutdinov N.F., Kulikov A.V., Naumenko V.S., Kulikova E. On an association between fear-induced aggression and striatal-enriched protein tyrosine phosphatase (STEP) in the brain of Norway rats. *Biomed. Pharmacother*. 2022; 147:112667. DOI 10.1016/j.biopha.2022.112667
- Moskaliuk V.S., Kozhemyakina R.V., Khomenko T.M., Volcho K.P., Salakhutdinov N.F., Kulikov A.V., Naumenko V.S., Kulikova E.A. On associations between fear-induced aggression, *Bdnf* transcripts, and serotonin receptors in the brains of Norway rats: an influence of antiaggressive drug TC-2153. *Int. J. Mol. Sci*. 2023;24(2):983. DOI 10.3390/ijms24020983
- Naumenko V.S., Kozhemyakina R.V., Plyusnina I.Z., Popova N.K. Expression of serotonin transporter gene and startle response in rats with genetically determined fear-induced aggression. *Bull. Exp. Biol. Med*. 2009;147(1):81-83. DOI 10.1007/s10517-009-0441-2
- Oshchepkov D., Ponomarenko M., Klimova N., Chadaeva I., Bragin A., Sharypova E., Shikhevich S., Kozhemyakina R. A rat model of human behavior provides evidence of natural selection against underexpression of aggressiveness-related genes in humans. *Front. Genet*. 2019;10:1267. DOI 10.3389/fgene.2019.01267
- Oshchepkov D., Chadaeva I., Kozhemyakina R., Zolotareva K., Khandaev B., Sharypova E., Ponomarenko P., Bogomolov A., Klimova N.V., Shikhevich S., Redina O., Kolosova N.G., Nazarenko M., Kolchanov N.A., Markel A., Ponomarenko M. Stress reactivity, susceptibility to hypertension, and differential expression of genes in hypertensive compared to normotensive patients. *Int. J. Mol. Sci*. 2022a;23(5):2835. DOI 10.3390/ijms23052835
- Oshchepkov D., Chadaeva I., Kozhemyakina R., Shikhevich S., Sharypova E., Savinkova L., Klimova N.V., Tsukanov A., Levitsky V.G., Markel A.L. Transcription factors as important regulators of changes in behavior through domestication of gray rats: quantitative data from RNA sequencing. *Int. J. Mol. Sci*. 2022b;23(20):12269. DOI 10.3390/ijms232012269
- Paxinos G., Watson C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. London: Acad. Press, Elsevier Inc., 2013.
- Penning L.C., Vrieling H.E., Brinkhof B., Riemers F.M., Rothuizen J., Rutteman G.R., Hazewinkel H.A. A validation of 10 feline reference genes for gene expression measurements in snap-frozen tissues. *Vet. Immunol. Immunopathol*. 2007;120(3-4):212-222. DOI 10.1016/j.vetimm.2007.08.006
- Perepechaeva M.L., Grishanova A.Y., Rudnitskaya E.A., Kolosova N.G. The mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 downregulates aryl hydrocarbon receptor-dependent genes in the retina of OXYS rats with AMD-like retinopathy. *J. Ophthalmol*. 2014;2014:530943. DOI 10.1155/2014/530943
- Plyusnina I., Oskina I. Behavioral and adrenocortical responses to open-field test in rats selected for reduced aggressiveness toward humans. *Physiol. Behav*. 1997;61(3):381-385. DOI 10.1016/S0031-9384(96)00445-3
- Popova N.K., Naumenko V.S., Plyusnina I.Z. Involvement of brain serotonin 5-HT1A receptors in genetic predisposition to aggressive behavior. *Neurosci. Behav. Physiol*. 2007;37(6):631-635. DOI 10.1007/s11055-007-0062-z
- Popova N.K., Naumenko V.S., Kozhemyakina R.V., Plyusnina I.Z. Functional characteristics of serotonin 5-HT2A and 5-HT2C receptors in the brain and the expression of the 5-HT2A and 5-HT2C receptor genes in aggressive and non-aggressive rats. *Neurosci. Behav. Physiol*. 2010;40(4):357-361. DOI 10.1007/s11055-010-9264-x
- Ryazanova M.A., Fedoseeva L.A., Ershov N.I., Efimov V.M., Markel A.L., Redina O.E. The gene-expression profile of renal medulla in ISIAH rats with inherited stress-induced arterial hypertension. *BMC Genet*. 2016;17(Suppl.3):151. DOI 10.1186/s12863-016-0462-6
- Ryazanova M.A., Plekanchuk V.S., Prokudina O.I., Makovka Y.V., Alekhina T.A., Redina O.E., Markel A.L. Animal models of hypertension (ISIAH rats), catatonia (GC rats), and audiogenic epilepsy (PM rats) developed by breeding. *Biomedicines*. 2023;11(7):1814. DOI 10.3390/biomedicines11071814
- Sengupta P. The laboratory rat: relating its age with human's. *Int. J. Prev. Med*. 2013;4(6):624-630
- Schmidt I. Metabolic diseases: the environment determines the odds, even for genes. *News Physiol. Sci*. 2002;17:115-121. DOI 10.1152/nips.01380.2001
- Shikhevich S., Chadaeva I., Khandaev B., Kozhemyakina R., Zolotareva K., Kazachek A., Oshchepkov D., Bogomolov A., Klimova N.V., Ivanisenko V.A., Demenkov P., Mustafin Z., Markel A., Savinkova L., Kolchanov N.A., Kozlov V., Ponomarenko M. Differentially expressed genes and molecular susceptibility to human age-related diseases. *Int. J. Mol. Sci*. 2023;24(4):3996. DOI 10.3390/ijms24043996
- Singh G., Bhat B., Jayadev M.S.K., Madhusudhan C., Singh A. mutTCPdb: a comprehensive database for genomic variants of a tropical country neglected disease-tropical calcific pancreatitis. *Database (Oxford)*. 2018;2018:bay043. DOI 10.1093/database/bay043
- Stefanova N.A., Kolosova N.G. The rat brain transcriptome: from infancy to aging and sporadic Alzheimer's disease-like pathology. *Int. J. Mol. Sci*. 2023;24(2):1462. DOI 10.3390/ijms24021462
- Stefanova N.A., Maksimova K.Y., Rudnitskaya E.A., Muraleva N.A., Kolosova N.G. Association of cerebrovascular dysfunction with the development of Alzheimer's disease-like pathology in OXYS rats. *BMC Genomics*. 2018;19(Suppl.3):75. DOI 10.1186/s12864-018-4480-9
- Stefanova N.A., Ershov N.I., Maksimova K.Y., Muraleva N.A., Tyumentsev M.A., Kolosova N.G. The rat prefrontal-cortex transcriptome: effects of aging and sporadic Alzheimer's disease-like pathology. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci*. 2019;74(1):33-43. DOI 10.1093/gerona/gy198
- Stelzer G., Rosen N., Plaschkes I., Zimmerman S., Twik M., Fishilevich S., Stein T.I., Nudel R., Lieder I., Mazor Y., Kaplan S., Dahary D., Warshawsky D., Guan-Golan Y., Kohn A., Rappaport N., Safran M., Lancet D. The GeneCards suite: from gene data mining to disease genome sequence analyses. *Curr. Protoc. Bioinformatics*. 2016;54:1.30.1-1.30.33. DOI 10.1002/cpbi.5
- Stenson P.D., Mort M., Ball E.V., Shaw K., Phillips A., Cooper D.N. The Human Gene Mutation Database: building a comprehensive mutation repository for clinical and molecular genetics, diagnostic testing and personalized genomic medicine. *Hum. Genet*. 2014;133(1):1-9. DOI 10.1007/s00439-013-1358-4
- Sun S., Wang Y., Maslov A.Y., Dong X., Vijg J. SomaMutDB: a database of somatic mutations in normal human tissues. *Nucleic Acids Res*. 2022;50(D1):D1100-D1108. DOI 10.1093/nar/gkab914
- Suzuki H., Han S.D., Lucas L.R. Increased 5-HT1B receptor density in the basolateral amygdala of passive observer rats exposed to aggression. *Brain Res. Bull*. 2010;83(1-2):38-43. DOI 10.1016/j.brainresbull.2010.06.007
- Tain Y.L., Huang L.T., Chan J.Y., Lee C.T. Transcriptome analysis in rat kidneys: importance of genes involved in programmed hypertension. *Int. J. Mol. Sci*. 2015;16(3):4744-4758. DOI 10.3390/ijms16034744
- Talarowska M., Szemraj J., Zajaczkowska M., Galecki P. ASMT gene expression correlates with cognitive impairment in patients with recurrent depressive disorder. *Med. Sci. Monit*. 2014;20:905-912. DOI 10.12659/MSM.890160
- Taylor J.R., Morshed S.A., Parveen S., Mercadante M.T., Scahill L., Peterson B.S., King R.A., Leckman J.F., Lombroso P.J. An animal model of Tourette's syndrome. *Am. J. Psychiatry*. 2002;159(4):657-660. DOI 10.1176/appi.ajp
- Tharmalingam S., Khurana S., Murray A., Lamothe J., Tai T.C. Whole transcriptome analysis of adrenal glands from prenatal glucocorticoid programmed hypertensive rodents. *Sci. Rep*. 2020;10(1):18755. DOI 10.1038/s41598-020-75652-y

- Trent S., Dean R., Veit B., Cassano T., Bedse G., Ojarikre O.A., Humby T., Davies W. Biological mechanisms associated with increased perseveration and hyperactivity in a genetic mouse model of neurodevelopmental disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2013; 38(8):1370-1380. DOI 10.1016/j.psyneuen.2012.12.002
- Wall V.L., Fischer E.K., Bland S.T. Isolation rearing attenuates social interaction-induced expression of immediate early gene protein products in the medial prefrontal cortex of male and female rats. *Physiol. Behav.* 2012;107(3):440-450. DOI 10.1016/j.physbeh.2012.09.002
- Watanabe Y., Yoshida M., Yamanishi K., Yamamoto H., Okuzaki D., Nojima H., Yasunaga T., Okamura H., Matsunaga H., Yamanishi H. Genetic analysis of genes causing hypertension and stroke in spontaneously hypertensive rats: gene expression profiles in the kidneys. *Int. J. Mol. Med.* 2015;36(3):712-724. DOI 10.3892/ijmm.2015.2281
- Wu H.M., Zhao C.C., Xie Q.M., Xu J., Fei G.H. TLR2-melatonin feedback loop regulates the activation of NLRP3 inflammasome in murine allergic airway inflammation. *Front. Immunol.* 2020;11:172. DOI 10.3389/fimmu.2020.00172
- Xiao G., Wang T., Zhuang W., Ye C., Luo L., Wang H., Lian G., Xie L. RNA sequencing analysis of monocrotaline-induced PAH reveals dysregulated chemokine and neuroactive ligand receptor pathways. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(6):4953-4969. DOI 10.18632/aging.102922
- Xie F., Wang L., Liu Y., Liu Z., Zhang Z., Pei J., Wu Z., Zhai M., Cao Y. ASMT regulates tumor metastasis through the circadian clock system in triple-negative breast cancer. *Front. Oncol.* 2020;10:537247. DOI 10.3389/fonc.2020.537247
- Yang H., Zhang Z., Ding X., Jiang X., Tan L., Lin C., Xu L., Li G., Lu L., Qin Z., Feng X., Li M. RP58 knockdown contributes to hypoxia-ischemia-induced pineal dysfunction and circadian rhythm disruption in neonatal rats. *J. Pineal Res.* 2023;75(1):e12885. DOI 10.1111/jpi.12885
- Ye J., Coulouris G., Zaretskaya I., Cutcutache I., Rozen S., Madden T.L. Primer-BLAST: a tool to design target-specific primers for polymerase chain reaction. *BMC Bioinformatics*. 2012;13:134. DOI 10.1186/1471-2105-13-134
- Yoshida M., Watanabe Y., Yamanishi K., Yamashita A., Yamamoto H., Okuzaki D., Shimada K., Nojima H., Yasunaga T., Okamura H., Matsunaga H., Yamanishi H. Analysis of genes causing hypertension and stroke in spontaneously hypertensive rats: gene expression profiles in the brain. *Int. J. Mol. Med.* 2014;33(4):887-896. DOI 10.3892/ijmm.2014.1631
- Yuan X., Wu Q., Liu X., Zhang H., Xiu R. Transcriptomic profile analysis of brain microvascular pericytes in spontaneously hypertensive rats by RNA-Seq. *Am. J. Transl. Res.* 2018;10(8):2372-2386. PMID 30210677
- Zhang H.F., Wang J.H., Wang Y.L., Gao C., Gu Y.T., Huang J., Wang J.H., Zhang Z. Salvianolic acid A protects the kidney against oxidative stress by activating the Akt/GSK-3 β /Nrf2 signaling pathway and inhibiting the NF- κ B signaling pathway in 5/6 nephrectomized rats. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2019;2019:2853534. DOI 10.1155/2019/2853534
- Zhang Z., Silveyra E., Jin N., Ribelayga C.P. A congenic line of the C57BL/6J mouse strain that is proficient in melatonin synthesis. *J. Pineal Res.* 2018;65(3):e12509. DOI 10.1111/jpi.12509

ORCID ID

I.V. Chadaeva orcid.org/0000-0002-2724-5441
N.I. Ershov orcid.org/0000-0003-3423-3497
N.L. Podkolodnyy orcid.org/0000-0001-9132-7997
R. Kozhemyakina orcid.org/0000-0001-8948-1127
D.A. Rasskazov orcid.org/0000-0003-4795-0954
A.G. Bogomolov orcid.org/0000-0003-4359-6089
E.Yu. Kondratyuk orcid.org/0000-0001-8672-7216

O.E. Redina orcid.org/0000-0003-0942-8460
O.S. Kozhevnikova orcid.org/0000-0001-6475-4061
N.A. Stefanova orcid.org/0000-0001-5127-5993
N.G. Kolosova orcid.org/0000-0003-2398-8544
A.L. Markel orcid.org/0000-0002-1550-1647
M.P. Ponomarenko orcid.org/0000-0003-1663-318X
D.Yu. Oshchepkov orcid.org/0000-0002-6097-5155

Благодарности. Авторы выражают благодарность Центру коллективного пользования (ЦКП) «Биоинформатика» за предоставление вычислительных ресурсов по бюджетному проекту FWNR-2022-0020, а также ЦКП «Виварий конвенциональных животных» за предоставление животных в рамках бюджетных проектов FWNR-2022-0019 и FWNR-2022-0015.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 23.08.2023. После доработки 11.09.2023. Принята к публикации 15.09.2023.