
ОБЗОРЫ

**БАРБЕРИНГ У ЛАБОРАТОРНЫХ ГРЫЗУНОВ: ПРОБЛЕМЫ
И ПЕРСПЕКТИВЫ ЕГО ИЗУЧЕНИЯ**

© 2024 г. М. М. Котова¹, В. Д. Рига¹, А. В. Калуев^{1, 2, 3, *}

¹Научный центр генетики и наук о жизни, Научно-технологический университет «Сириус»,
Федеральная территория Сириус, Россия

²Институт трансляционной биомедицины, Санкт-Петербургский государственный
университет, Санкт-Петербург, Россия

³Институт экспериментальной медицины, Национальный медицинский исследовательский
центр им. В. А. Алмазова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: avkalueff@gmail.com

Поступила в редакцию 20.01.2024 г.

После доработки 23.02.2024 г.

Принята к публикации 14.05.2024 г.

Барберинг представляет собой поведенчески обусловленную алопецию (выкусывание шерсти и вибрисс), часто наблюдаемую у лабораторных грызунов. В научной литературе активно обсуждается биологическая роль и взаимосвязь барберинга со стрессом, агрессией, грумингом и аберрантным стереотипным поведением. В работе рассмотрены новейшие данные по нейробиологии, генетике и фармакологии барберинга, а также его влияния на поведение и ЦНС грызунов. Понимание природы барберинга и его влияния на состояние лабораторных животных является важным фактором, который необходимо учитывать в экспериментальной работе.

Ключевые слова: барберинг, мыши, груминг, крысы

DOI: 10.31857/S0869813924060011, **EDN:** BFFOMT

ВВЕДЕНИЕ

Барберинг – поведенчески обусловленная потеря (выкусывание) шерсти и вибрисс, несвязанная с дерматологическими заболеваниями и часто наблюдаемая в популяциях лабораторных грызунов [1–4]. Представляя собой целый спектр паттернов потери шерсти (табл. 1, рис. 1), барберинг широко распространен у лабораторных мышей [2], крыс [5], кроликов [6–8], шиншиллы и других видов животных [9]. Поскольку подавляющее число работ по данной тематике посвящено барберингу у грызунов, особенно у мышей как у наиболее распространённого объекта биологических исследований, настоящий обзор сосредоточен на рассмотрении барберинга у лабораторных мышей и крыс. Впервые данный эффект был описан как «поедание вибрисс», и поэтому в более ранних работах можно найти термины whisker-eating или fur trimming [1]. Иные встречающиеся в научной литературе названия данному феномену включают эффект Далилы, hair-nibbling, hair-trimming, devibrissation, snout denuding и др. [1, 2–4].

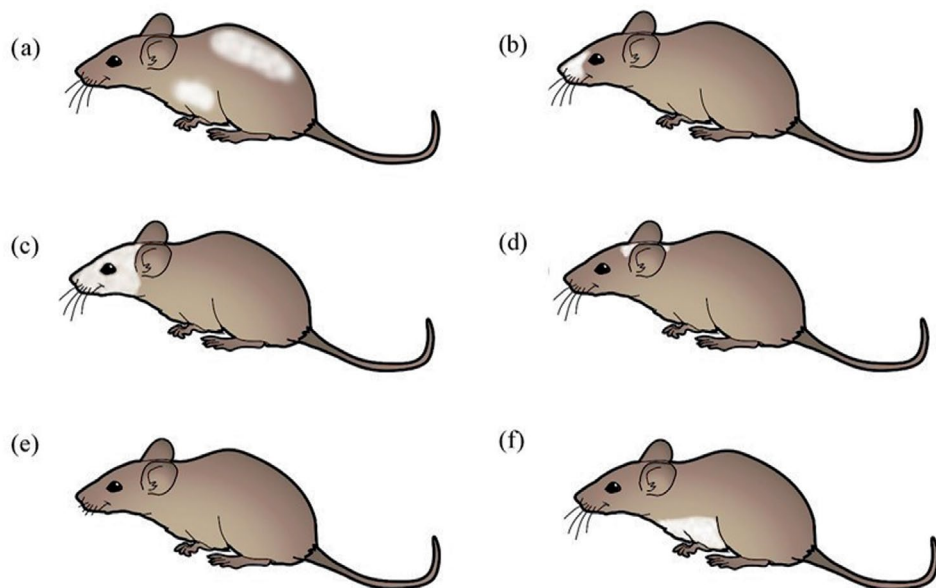


Рис. 1. Схематичное изображение типичных форм барберинга у лабораторных мышей (также см. табл. 1): (a) – барберинг на голове у мышей линии C57Bl/6, (b) – барберинг морды у мышей линии NMRI, (c) – сильный барберинг всей головы у мышей линии 129/SvJ, (d) – барберинг между ушами у мышей линии 129S1, (e) – обкусывание вибрис у мышей линии A/J, (f) – материнский барберинг живота у мышей линии 129S1. Диаграмма приводит типичную локализацию барберинга, степень его выраженности может сильно варьировать среди особей одной линии.

Наибольшее значение у лабораторных грызунов имеет гетеро-барберинг, в реализации которого участвует несколько особей, и обычно (хотя в разной степени) затрагивает всех особей в клетке. Такой барберинг связан с механизмами установления социальной иерархии [1], поскольку особь-барбер зачастую является доминантной при совместном содержании [1–3], наступая на субординантную особь лапами и удерживая ее во время барберинга [4]. Барберинг зависит от линии и возраста животных и чаще встречается у самок, проявляясь в виде выкусывания шерсти на голове и спине, в также в срезании вибрисс [1–4] (табл. 1, рис. 1). Интересно при гетеро-барберинге добровольное поведение со стороны реципиента, поскольку даже при наличии решетки между особями барберинг продолжается, что возможно только в случае добровольного подхода реципиента [1]. Тем не менее барберинг встречается и при одиночном содержании (ауто-барберинг), проявляясь в виде выкусывания собственной шерсти в доступных местах – например, с поверхности живота, груди, гениталий, боков и задних конечностей [1]. Систематический анализ барберинга в большой колонии около 3000 мышей показал встречаемость ауто-барберинга на уровне 6% среди индивидуально содержащихся мышей, и в 10 раз меньше среди мышей, содержащихся группами [10]. При этом уровень гетеро-барберинга у последних был около 7.5%, особенно часто встречаясь у самок. Анализ колонии мышей линии A2G демонстрирует встречаемость барберинга на уровне 75% от общего числа клеток с животными в возрасте 2 месяцев [11]. Почти во всех клетках с самцами или самками мышей линии NMRI также обнаружен выраженный барберинг (собственные наблюдения, 2003–2006 гг.). Таким образом, барберинг является широко распространённым поведением лабораторных грызунов в условиях современных вивариев (табл. 1).

Таблица 1. Примеры разновидностей барберинга у лабораторных мышей (также см. рис. 1)

Описание	Линия	Ссылка
<i>Гетеро-барберинг</i>		
Обкусывание, вырывание вибрисс	A/J	[2]
Полное выбривание вибрисс	NMRI, C57Bl/6, BALB/cJ, A2G	[1, 2, 11]
Выбривание шерсти вокруг глаз	C57Bl/6, C57Bl/6–129SvJ	[1, 2]
Выбривание шерсти между ушей	C57Bl/6, C57BL/6–129S1, C57Bl/6–129SvJ	[2]
Выбривание шерсти на морде	NMRI	[2]
Выбривание шерсти на теле	C57Bl/6, C57Bl/6–129S1, C57Bl/6–129SvJ	[2]
Материнский барберинг (в области гениталий и живота)	C57Bl/6, 129S1	[2]
Сексуальный барберинг (самки самцам)	129S1, C57Bl/6	[3]
<i>Ауто-барберинг</i>		
Алопеция на груди, животе, боках	C57Bl/6J, C57Bl/6J-+/Ay	[10]

Как и у мышей, барберинг широко представлен у лабораторных крыс [5, 12, 13, 14]. Например, при действии хронического 10-дневного стресса наблюдается ухудшение общего состояния животных, их шерстяной покров выглядит неопрятно, и отмечается частый ауто- и гетеро-барберинг, в результате которого на шерстяном покрове крыс возникают участки очаговой алопеции (чаще на мордочке вокруг носа, боках и дорзальной поверхности шеи, у некоторых особей была выгрызена часть вибрисс) на фоне повышенной вокализации, локомоторного возбуждения, принятия оборонительных и агрессивных поз, а также агрессивных атак на решетки клеток и экспериментатора [14]. Кроме того, как и у мышей, у крыс описан материнский барберинг, при котором детеныши осуществляли стрижку по отношению к кормящей самке [15]. Интересно также, что описан и межвидовой барберинг (например, когда мыши при совместном содержании осуществляли барберинг крыс [10]), хотя такие случаи встречаются крайне редко, поскольку совместное содержание является нарушением правил содержания лабораторных грызунов.

На практике барберинг у грызунов нередко игнорируют при проведении экспериментальной работы [2, 3, 11], даже если в ряде случаев он может серьезно отразиться на результатах исследований (см. далее). Вероятно, это происходит из-за недостаточной изученности данного поведенческого фенотипа, в том числе на фоне как относительного небольшого числа самих работ по данной теме, так и отсутствия заметного роста интереса к нему в последние годы. В частности, начиная с 1983 г. по март 2024 г. в базе данных Pubmed можно найти всего 33 работы по данной тематике (рис. 2), тогда как поведение груминга у мышей упоминается более чем в 1600 работах, а общее количество работ, посвященных поведению мышей, превышает 200000. Отражая неадекватность данного положения дел, настоящий обзор посвящен обсуждению новейших данных по нейробиологии барберинга, его фенотипов, проявлениях на фоне различных экспериментальных манипуляций, а также важности данного феномена как составляющей различных патологических состояний организма грызунов.

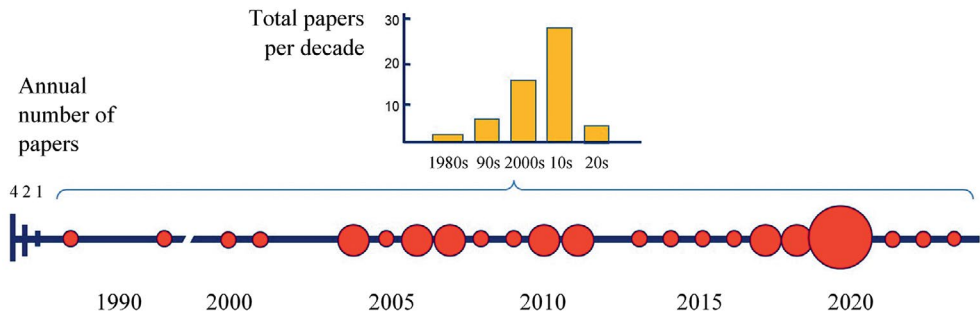


Рис. 2. Временная динамика исследовательских работ в области барберинга грызунов, представленных в базе данных Pubmed на март 2024 г. Радиус отражает количество работ за определённый год, включая обзорные и экспериментальные работы. Следует отметить, что пик публикаций по теме приходится на последние две декады, когда происходила стандартизация экспериментальных доклинических протоколов по лабораторным грызунам, и произошел всплеск генно-модифицированных животных, чьи поведенческие и физиологические характеристики подробно изучались.

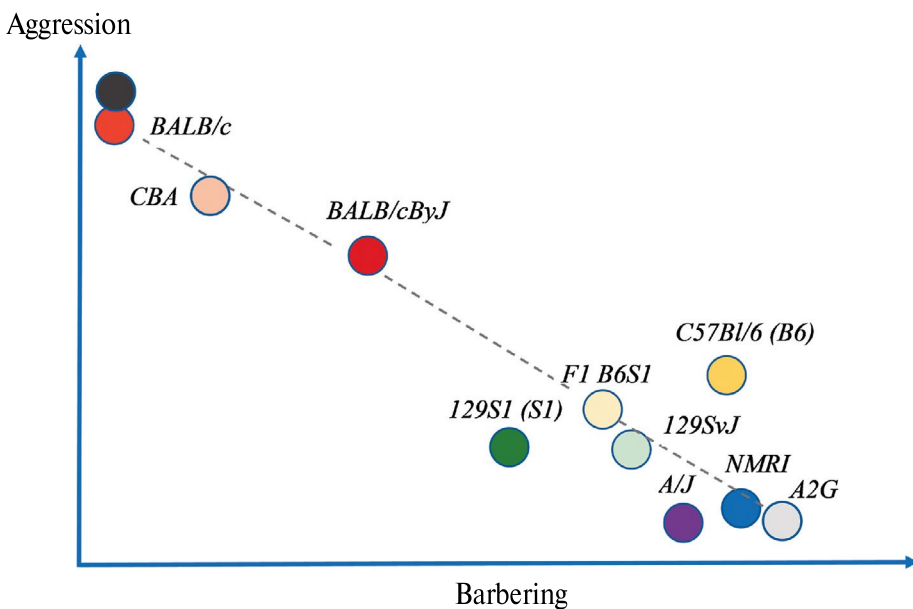


Рис. 3. Схематичное распределение линий мышей в зависимости от условного уровня их агрессивности и относительной выраженности барберинга (см. также рис. 1 и табл. 3) [2, 10, 16].

БАРБЕРИНГ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МАНИПУЛЯЦИЯХ

Барберинг демонстрирует чувствительность к различным генетическим факторам. Например, он различается у мышей разных линий (рис. 3), активно проявляясь у самцов и самок линий NMRI и гибридов C57BL6–129S1 (B6S1) [2]. Так как данные линии известны как неагрессивные, вероятно, барберинг у них служит замещением агрессии, что подтверждается также отсутствием барберинга у агрессивных мышей BALB/c [2]. При этом, однако, для близкородственной, но менее агрессивной, линии мышей BALB/cByJ проявление барберинга характерно [16], что также согласуется с отмеченной выше связью барберинга и общим уровнем агрессивности животных (рис. 3). Аналогично, агрессивные мыши линии CBA демонстрируют барберинг в 10 раз реже, чем неагрессивные мыши линии C57Bl/6 [10]. Отсутствие барберинга у мышей является доминантным признаком, что показано при скрещивании мышей линии BALB/c (с практически отсутствующим барберингом) с мышами линии 129S1 (у которых он наблюдается), и отсутствием барберинга в однополых группах у гибридов F1 [16]. При этом барберинг встречается как у инбредных, так и аутбредных линий мышей (табл. 1), подчеркивая популяционное значение данного фенотипа. Интересная форма барберинга наблюдается у мышей линий 129S1 и C57B6, демонстрирующих так называемый материнский барберинг (табл. 1), который осуществляют детеныши по отношению к матерям, и заключающийся в выбривании шерсти на их животе в период выкармливания [2].

Уровень барберинга животных также зависит от возраста и условия содержания [1–4, 11]. Например, барберинг вибрисс отсутствует у 100% двухмесячных мышей гибридной линии B6CBA, но составляет около 30–40% к 6- и 10-месячному возрасту [17]. У самок линии C57Bl/6J барберинг начинает проявляться к 13–14-й неделе жизни, и его уровень зависит от состояния гигиены в домашней клетке (снижаясь при сохранении грязной подстилки) [18]. Возможно, экскременты и моча мышей содержат сигнальные молекулы, содержащие информацию о социальном статусе животных и снижающие барберинг [18]. На уровень барберинга влияют и другие факторы содержания животных в виварии – в частности, высота размещения клеток в лаборатории, их материал [19], а также плотность содержания животных в клетке [20]. При ее увеличении в домашних клетках вивария у мышей линии BALB увеличивается уровень барберинга у самок, и он начинает проявляться у самцов [20]. Помимо усиления барберинга и замедления роста животных, с ухудшением среды содержания возрастает также уровень тревоги и концентрация фекальных метаболитов кортикостерона, что свидетельствует о состоянии стресса у лабораторных животных с барберингом [20].

Сам уровень стресса и активность глюкокортикоидной гормональной оси также связаны с барберингом. Например, при абляции глюкокортикоидных рецепторов в заднем мозге у геномодифицированных мышей линии *Cyp11a1*, наряду с нарушением функционирования нейроэндокринной оси, дисфункции коры надпочечников и ростом уровня кортикостерона, наблюдается рост барберинга (табл. 1) и компульсивности на фоне снижения исследовательского поведения [21]. На уровень барберинга также влияет диета лабораторных животных. Например, кормление мышей линии C57Bl/6 диетой, повышающей уровень серотонина в мозге (пониженное содержание белка и повышенное содержание предшественника серотонина L-триптофана), увеличивает проявление барберинга [22].

Интересно, что барберинг у лабораторных грызунов можно не только повысить, но и снизить или даже предотвратить в экспериментальных условиях. Например, обогащение среды содержания снижает барберинг у мышей линии C57Bl/6J, а также у кроликов [6, 7]. Кроме того, снижение барберинга можно обнаружить при обеспечении мышей линии C57Bl/6NCrl гнездовым материалом, что стимулирует построение гнезда на фоне снижения агрессивного поведения и барберинга [23]. Однако важным

фактором здесь является тип и рассредоточение гнездового материала: при использовании бумажных полосок, равномерно распределенных по клетке, барберинг продолжает наблюдаться, тогда как при использовании «шайбы» из сгруппированных бумажных полос – исчезает [23].

Интересным аспектом для анализа барберинга является его корреляция с поведением лабораторных грызунов в других тестах, прежде всего на социальную иерархию. Наиболее сильная такая корреляция выявлена для теста социального доминирования в трубке, например, у мышей линии A2G [11, 24]. В данном тесте создается ненасильственная конфликтная ситуация, когда двух грызунов запускают с противоположных концов в узкую трубку, в результате чего они встречаются посередине, и особь, постоянно вынуждающая соперника отступать, считается доминантной [1]. Чаще всего считается, что доминантными по результатам теста трубки оказываются особи, которые осуществляют барберинг по отношению к сородичам [1]. С другой стороны, мыши линии C57Bl/6J, занимающие более высокое положение в социальной иерархии (судя по сниженному уровню барберинга в клетке), не всегда являются доминантными по результатам теста с трубкой [25]. По другим данным [1], у самцов мышей линии C57Bl/6 в тесте трубки отсутствует зависимость между вероятностью победы и наличием или отсутствием вибрисс в результате барберинга. Возможно, однако, что эти различия связаны с процедурными особенностями проведения теста с трубкой разными лабораториями [25], а также линейными и половыми различиями в релевантных доменах поведения [1].

БАРБЕРИНГ В ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ МОДЕЛЯХ

Генетические модели

Как уже отмечалось, барберинг крайне чувствителен к различным генетическим манипуляциям, в том числе мутациям и трансгенезу (табл. 2). Подробный перечень линий генетически модифицированных мышей с нарушением барберинга содержится в Базе данных по геномной информатике мышей (Mouse Genomics Informatics Database) (<https://www.informatics.jax.org/>), поддерживаемой и курируемой Джексоновской лабораторией (США). Например, описано влияние на барберинг со стороны системы нейростероидного гормона витамина Д, поскольку у мутантных мышей с генетической аблацией ядерного рецептора витамина Д отмечается аномальное социальное поведение, а также снижение барберинга [26].

Немаловажен также анализ барберинга у генетически модифицированных грызунов в контексте специфических вызываемых патологий ЦНС. Например, барберинг снижен у мышей линии 3xTg-AD, которая имитирует поздние стадии нейродегенераций с характерными патологиями бета-амилоида и тау-белка, являясь экспериментальной моделью болезни Альцгеймера [27]. Снижение барберинга у самок мышей 3xTg-AD может использоваться как социальный маркер в модели болезни Альцгеймера у мышей, легко регистрируемый без инвазивного вмешательства [27]. Данный фенотип, наряду со снижением тревожности, у трансгенных мышей линии 3xTg-AD отмечается на фоне потери тормозных нейронов, ассоциированных с вибриссами [28].

Атипичский барберинг также наблюдается у мышей с нокаутом гена *Dvl*, который кодирует белок *dishevelled*, вовлеченный в путь развития *wingless/Wnt* [29]. Мыши с дефицитом этого белка жизнеспособны и фертильны, однако демонстрируют нарушение социального поведения (снижение количества социальных взаимодействий) по сравнению с контролем линии 129/SvEv, являясь доминантными особями (в тесте трубки) со сниженным уровнем барберинга, однако при содержании совместно с контролем сами, наоборот, ему подвергаются [29].

У гетерозиготных мышей с дефицитом гена *Atp1a3*, кодирующего альфа-субъединицу Na/K-АТФазы в нейронах мозга, наблюдается ряд неврологических расстройств, включая паркинсонизм, альтернирующую гемиплегию детства, мозжечковую атаксию, арефлексию, атрофию зрительного нерва и синдром потери слуха [30]. Гетерозиготная линия мышей-мутантов по данному гену демонстрирует изменение в нейротрансмиссии (усиление торможения в коре мозжечка), нарушение двигательной функции после воздействия стрессоров, а также снижение уровня барберинга и социального взаимодействия на фоне неизменной агрессии и формирования социальной иерархии [30].

Исследование барберинга также важно в контексте патологического репетитивного поведения в лабораторных условиях вивария и моделирования на животных обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР). Например, у гетеро- и гомозиготных мышей-нокаут по гену *Btd3* (кодирующему белок 3, содержащий домен ВТВ/POZ (VTBD3) – фактор транскрипции, критичный для развития первичной сенсорной коры мозга), наблюдается увеличение барберинга на фоне роста двигательной активности и нарушения целенаправленного поведения [31]. При этом введение антидепрессантов, стандартно используемых при терапии ОКР в клинике, например, селективного ингибитора обратного захвата серотонина (СИОЗС) флуоксетина в течение 14 недель, нормализует (снижает) барберинг, причем корректирующий эффект проявлялся только у гетерозиготных животных [31].

Помимо генетической компоненты, на уровень патологического барберинга у лабораторных животных может влиять также их гормональный статус. Так, компульсивное поведение самцов мышей линии *ArKO* с нокаутом по гену ароматазы, сопровождаемое высоким уровнем барберинга, ассоциируется со снижением катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ) в лобной коре, гипоталамусе и печени. КОМТ осуществляет превращение андрогена в эстроген, и поэтому компульсивное поведение и барберинг связаны с дефицитом эстрогена, что также подтверждается возвращением данного поведения к норме после терапии 17-бета-эстрадиолом [32]. Еще один пример влияния гормонального статуса наблюдается у мышей с нокаутом гена *GalNac-4-ST1*, кодирующего сульфотрансферазу, которая осуществляет присоединение N-ацетилгалактозаминовой группы к лютеинизирующему гормону, обеспечивая его выведение из крови. У самцов нокаут данного гена приводит к росту уровня тестостерона, и, в итоге, к увеличению барберинга на фоне преждевременного полового созревания [33]. Эти наблюдения указывают на возможную важную роль половых гормонов в регуляции барберинга у грызунов.

Повышен уровень барберинга также у мышей с нокаутом *AChE*, гена ацетилхолинэстеразы – фермента, который расщепляет ацетилхолин и является фактором клеточной адгезии при разрастании нейритов. Такие мыши проживают более 2 недель в случае подбора специальной диеты с повышенным содержанием жиров и при этом демонстрируют выраженный барберинг на фоне сниженной агрессивности [34]. В регуляцию барберинга также, по-видимому, вовлечена индуцибельная синтаза оксида азота NO (NOS2). В частности, у мышей с нокаутом гена *NOS2* наблюдается аномально высокий уровень барберинга, по-видимому, вызванный дефицитом торможения в ЦНС в силу участия NOS2 в регуляции уровня глутамата [35]. Эти данные указывают на возможное вовлечение холин- и глутаматергических механизмов в регуляцию барберинга.

Аномальный барберинг также наблюдается у линии мышей с генетическим нокаутом *ELA2* (гена эластазы-2, которая, предположительно, осуществляет альтернативный путь выработки ангиотензина II и способствует расщеплению мозгового нейротрофина BDNF) [36]. У данной линии мышей повышены уровни барберинга, тревожности и компульсивного поведения в тесте закапывания шариков [36]. В целом является логичным наличие в литературе большого количества работ по изучению барберинга в моделях компульсивного поведения, так как барберинг является экстремальной формой груминга, который сам по себе является симптомом ОКР в животных моделях

[37]. С другой стороны, существует мнение, что аномальный барберинг лабораторных грызунов нельзя считать полноценной моделью ОКР из-за отсутствия лимбических биомаркеров, которые характерны для данной патологии в клинике [38].

Еще один поведенческий контекст, в рамках которого изучалась роль барберинга у грызунов, – это экспериментальные психозы (модели шизофрении на животных). Известно, например, что у пациентов с шизофренией в ряде областей мозга понижен уровень фосфолипазы C (PLC)бета1. У мышей с нокаутом по гену *PLCбета1* наблюдается гиперактивность, измененное социальное поведение и отсутствие барберинга [39]. Данное наблюдение подтверждает точку зрения о том, что барберинг грызунов является важным фенотипом, отсутствие которого в лабораторных условиях может быть также патологично, как и сверхвыраженность.

Таблица 2. Изменение уровня барберинга в различных патофизиологических моделях

Патофизиологическая модель	Линия*	Изменение барберинга	Ссылка
Абляция ядерного рецептора витамина Д	129S1	Снижение барберинга	[26]
Линия 3xTg-AD – генетическая модель болезни Альцгеймера	C57Bl/6J (B6)×129 sv [27], B6SJLF1 [28].	Снижение барберинга	[27–28]
Нокаут гена <i>Dvl</i> , вовлеченного в путь развития wingless/Wnt	129/SvEv	Снижение барберинга	[29]
Дефицит гена <i>Atp1a3</i> , кодирующего альфа-субъединицу Na/K-АТФазы	C57Bl/6J (B6)	Снижение барберинга	[30]
Нокаут гена <i>Btbd3</i> , кодирующего белок 3 с доменом ВТВ/POZ (BTBD3) – генетическая модель ОКР	129/B6	Увеличение барберинга	[31]
Линия <i>ArKO</i> с нокаутом гена ароматазы	C57Bl/6J X J129	Увеличение барберинга	[32]
Нокаут гена <i>GalNAc-4-ST1</i> , кодирующего сульфотрансферазу	C57Bl/6J	Увеличение барберинга	[33]
Нокаут гена ацетилхолинэстеразы	129Sv	Увеличение барберинга	[34]
Нокаут гена индуцибельной NO-синтазы	C57Bl/6J	Увеличение барберинга	[35]
Нокаут гена эластазы-2	C57Bl/6J	Увеличение барберинга	[36]
Нокаут гена фосфолипазы C (PLC) бета1	C57Bl/6J× 129S4/ SvJae	Отсутствие барберинга	[39]

* там, где указано в оригинальных публикациях, в таблице приводится источник происхождения линии.

Другие модели

Поскольку барберинг лабораторных грызунов рассматривается в качестве потенциального биомаркера различных патологий ЦНС, его важно учитывать при работе с лабораторными животными. Например, мыши, живущие в группе с барбером (чаще всего доминантной особью, которая «обривает» других особей в клетке), часто лишаются в первую очередь вибрисс, подвергаясь сенсорной депривации [1]. Известно, что девибриссация изменяет поведение мышей, что может напрямую отразиться на их исследовательской активности и соответственно исказить интерпретацию результатов эксперимента. Например, девибриссация является экспериментальной моделью анксиогенеза у грызунов и приводит к нарушению их исследовательского поведения [39]. Поэтому девибриссация при барберинге (рис. 1) может усилить тревогу у подвергнутых ему особей в поведенческих тестах, неспецифически влияя на результаты исследований.

С другой стороны, барберинг вибрисс может привести к невозможности обнаружения животным «открытой» (т.е. незащищенной, потенциально более опасной за счет отсутствия укрытий) части экспериментальных аппаратов в ряде тестов на тревогу, например, открытых рукавов крестообразного приподнятого лабиринта, что может привести к более «бесстрашному» поведению, которое на самом деле обусловлено не снижением тревоги как таковой, а невосприятием животным опасности в силу отсутствия сигналов от вибрисс. Более того, имеются данные о том, что поведение животных без вибрисс в различных поведенческих тестах может быть еще более сложным и нелинейным, чем просто повышение или снижение тревожности [1]. Например, если в тесте «открытое поле» у самцов мышей линии C57Bl/6N отсутствуют отличия в уровне тревожности и двигательной активности, то исследование незнакомых предметов оказывается меньше у мышей без вибрисс [1]. При этом в тесте Порсолта на выученную беспомощность (тест вынужденного плавания) отличия в поведении проявляются преимущественно в первые две минуты, и поведение избегания авersive условий более выражено у безусых мышей [1]. Таким образом, частичная сенсорная депривация мышей, связанная с поведением присутствующего в клетке барбера, приводит к изменению их исследовательского поведения в обстановке новизны [1]. Поэтому при выполнении поведенческих тестов перед включением животных в экспериментальную группу необходимо оценивать состояние их вибрисс, а также учитывать факт спонтанной девибриссации при проведении анализа и интерпретации полученных данных [1, 2]. Например, логичным решением может оказаться «выравнивание» сравниваемых группы по данному признаку или даже исключение особей с сильно выраженным барберингом из эксперимента, чтобы не повлиять на надежность и воспроизвимость полученных результатов. Последнее особенно важно на фоне растущей озабоченности научного сообщества проблемой воспроизводимости поведенческих данных [40, 41], поскольку один и тот же поведенческий профиль у грызунов может по-разному модулироваться в случае, если уровень спонтанного барберинга различается в двух лабораториях.

В ходе поведенческого тестирования лабораторных грызунов барберинг может существенно повлиять на результаты экспериментов не только в плане девибриссации как таковой, но и в других тестах. Например, выраженная алопеция у мышей на теле в результате барберинга (рис. 1) гипотетически может повлиять на общую плавучесть животных (в силу изменения свойств воздушной подушки их шерсти), таким образом отличаясь у мышей с алопецией относительно мышей без барберинга. Соответственно данный физический фактор может создать дополнительную физическую нагрузку на грызунов с выраженным барберингом всего тела, например, в тесте вынужденного отчаяния (плавание в тесте Порсолта) или водном лабиринте Морриса, и тем самым неспецифически исказить результаты тестирования.

Наконец, барберинг можно рассматривать в связке с грумингом, анализ которого может помочь обнаружить тонкие различия в разных сферах поведения, таких как моторика двигательной активности, тревожности и депрессии [42]. Регуляция груминга

опосредована работой целого ряда гормонов и нейромедиаторов [43, 44], и поэтому их изменение, например, в модели стресса, закономерно приводит к нарушению данного поведения. Например, при низком уровне стресса, груминг осуществляется в цефало-каудальной последовательности, начинаясь как умывание лап и морды, затем следуют двусторонние умывания головы, сменяющиеся вылизыванием тела, гениталий и хвоста [42]. При высоком уровне стресса груминг характеризуется хаотичной активностью, которая не подчиняется вышеописанной последовательности [42]. В настоящее время неясна зависимость барберинга от груминга, а также механизмы контроля перехода от одного поведения к другому (табл. 3). Например, неясно, являются ли данные формы поведения конкурентными, или одна может приводить к усилению другой.

В то же время, отмечая определенное сходство двух данных форм поведения, стоит отметить наличие автоматических методов оценки груминга (например, с использованием модуля программы Noldus EthoVision [45] или других аналогичных программ регистрации и распознавания поведения), по примеру которых возможно создать системы для автоматического распознавания и анализа барберинга (причем как в реальном времени в проводимых экспериментах, так и долговременно в условиях содержания в домашней клетке). Это может позволить проводить высокопроизводительное нейрофенотипирование данного поведенческого паттерна, который (в силу сложности поведения и редкости встречаемости вне домашней клетки) в настоящее время регистрировать крайне сложно.

Дополнительным шагом в этом направлении может стать автоматическая регистрация барберинга в самой домашней клетке. Например, для анализа поведения уже имеются системы длительной регистрации многочисленных параметров в условиях содержания грызунов [46], и их расширение за счет включения барберинга в список регистрируемого поведения представляется логичным и закономерным. Можно также ожидать, что анализ барберинга в будущем будет проводиться также не только на основе видеорегистрации, а на основании специфического вибрационного профиля, генерируемого при ауто- и гетеро-барберинге. Успешная разработка чувствительных систем, способных распознавать по вибрационным профилям различные формы груминга грызунов [47–49], указывает на принципиальную возможность применения данных подходов и к анализу барберинга. С учетом данных о наличии вокализаций грызунов в момент барберинга [4], его видеорегистрация или запись вибрационного спектра могут сопровождаться записью вокализаций животных, для более полного и контекст-специфического фенотипирования данного поведения. Наконец, следует особо отметить перспективность применения систем искусственного интеллекта для создания и обучения нейросетей (на основе сигналов видео- или вибрационной регистрации поведения) для распознавания и анализа барберинга лабораторных грызунов. Например, помимо детального анализа статистики и демографии барберинга в колонии грызунов, данный подход может ответить на вопросы о том, насколько груминг и барберинг коморбидны в одной колонии, и сколько особей в клетке (один барбер, он и несколько «помощников», или же несколько барберов) обривают других особей? В перспективе применение методов искусственного интеллекта также позволит этологически разделить ауто- и гетеро-барберинг в социальных группах и ответить на вопрос, как часто две данные разновидности барберинга могут затрагивать одну и ту же особь.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, барберинг является важным поведенческим биомаркером различных патологических состояний ЦНС. Тем не менее несмотря на феноменологическую общность, даже в сравнении с грумингом он отличается большим разнообразием форм вовлеченного поведения – например, включая выбривание, выдергивание или выкусывание вибрисс, а также выбривание и выкусывание шерсти на совершенно различных

участках тела грызуна (рис. 1). Насколько правомерно объединять такие разные формы поведения в одну категорию, чаще всего оцениваемую интегрально в эксперименте по степени выраженности алопеции или частоте ее встречаемости? Как отделить барберинг от повышенного груминга (*overgrooming*)? Более того, в силу меньшей представленности в поведении грызунов (по сравнению с грумингом) крайне мало известно о поведенческой микроструктуре барберинга [3]. Например, неизвестно, является ли данное поведение однородным, или оно (по аналогии с грумингом) также может иметь различные последовательные стадии внутри одного эпизода барберинговой активности.

Мало также изучена сама нейробиологическая природа взаимосвязи груминга и барберинга. В частности, неясно, может ли активация груминга послужить триггером и барберинга, и наоборот? Предшествует ли груминг барберингу, или наоборот? Какова роль индивидуальных различий в проявлении барберинга? И, наконец, какой вклад в данную вариабельность вносят различные формы барберинга, описанные в литературе? Например, показано, как выбривание вибрисс и шерсти на морде мышей резцами особи-барбера, так и выкусывание и даже выдергивание вибрисс лапами [4]. Несмотря на очевидный схожий итоговый результат (девибриссация особи-реципиента), данные формы поведения фенотипически и, вероятней всего, нейробиологически различаются, и могут по-разному проявляться в поведенческих контекстах и в ходе проведения экспериментов.

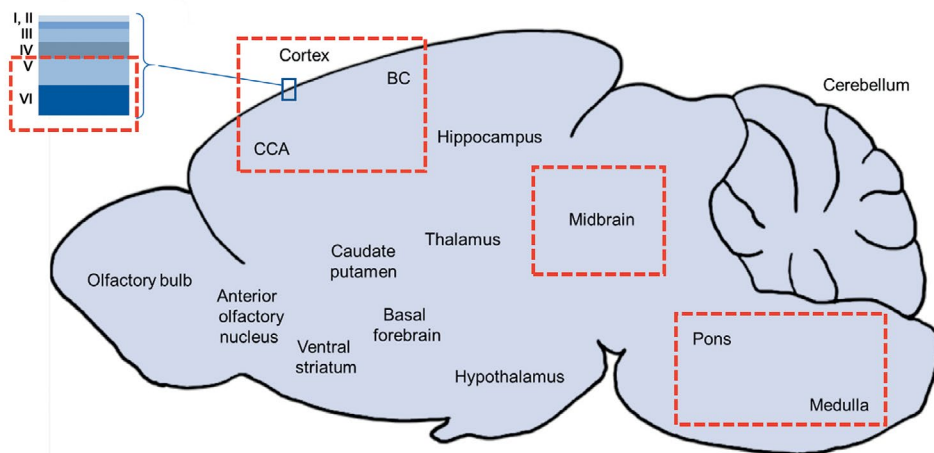


Рис. 4. Схема строения мозга мыши с помеченными пунктиром отделами, ассоциированными с барберингом (см. также табл. 3). Взаимосвязь барберинга со структурами головного мозга характерна для таких регионов, как бочкообразная кора (BC – barrel cortex) [4], V и VI слои коры [28], передняя поясная кора (CCA – cortex cingularis anterior) [31], средний и задний мозг [54, 17].

Один из важных нейробиологических вопросов касается того, какие структуры мозга участвуют в реализации барберинга, и какие ответы ЦНС регистрируются у барбера и у особи-реципиента. Табл. 3 и рис. 4 иллюстрируют имеющиеся крайне немногочисленные данные о вовлечении различных отделов ЦНС в барберинг, что, несомненно, требует дальнейшего исследования. В частности, развитие малоинвазивных методов визуализации активности мозга в перспективе сможет позволить ответить на

данный вопрос непосредственно в момент реализации акта барберинга. Анализ экспрессии генов в мозге у мышей с высоким и низким уровнями барберинга также может дать важную информацию. Например, оценка регионального распределения маркерных ранних протоонкогенов (*c-fos*, *c-jun*, *egr1*) может дать важную информацию о мозговых структурах, активируемых либо в сам в момент барберинга, либо базово вовлеченных в реализацию данного поведения у особей или линий с патологически повышенным или, наоборот, пониженным уровнем барберинга в сравнении с нормальным контролем. Глобальный транскриптомный и метаболомный анализ ЦНС таких групп животных также будет информативен, выявляя возможные молекулярные пути, вовлеченные в реализацию поведения барберинга в различных отделах мозга. Данная работа была бы крайне перспективна, так как в настоящий момент судить о вовлеченности различных путей и структур мозга можно только косвенно (табл. 3, рис. 4). Появление методов регистрации биологических ответов ЦНС на уровне отдельных клеток [50, 51] также может прояснить участие различных групп нейронов и других клеток мозга (например, астроцитов и микроглии) в реализации барберинга.

Таблица 3. Взаимосвязь барберинга грызунов со структурами головного мозга (см. также рис. 4)

Структура	Связь с барберингом	Ссылки
Кора больших полушарий	Плотность дендритов в бочкообразной коре у барберов линии C57BL/6 выше, чем у реципиентов	[4]
	У мышей 5xFAD* снижены барберинг, плотность интернейронов в бочкообразной коре и число клеток V–VI слоев коры	[28]
	У мышей с нокаутом <i>Btd3</i> ** увеличены барберинг и плотность дендритных шипиков в поясной извилине	[31]
Средний мозг	У мышей Grb10KO+/p повышены уровень барберинга и экспрессия белка 10, связанного с рецептором фактора роста	[17, 54]
Задний мозг	У мышей Grb10KO+/p повышен уровень барберинга и экспрессия данного белка	[17, 54]
	Регион-зависимый нокаут глюкокортикоидных рецепторов приводит к росту барберинга	[21]

* 5xFAD – генетическая модель болезни Альцгеймера

**Ген, кодирующий белок 3, содержащий домен ВТВ/ПОЗ (BTBD3) – фактор транскрипции, критичный для развития первичной сенсорной коры

Особый интерес вызывает изучение взаимосвязи острого стресса и барберинга. Например, известно, что при сильном стрессе у грызунов, помимо триады «беги–борись–замри», нередко активируется смещенная активность в виде груминга [52, 53]. Может ли барберинг, в том числе ауто- и гетеро-барберинг также активироваться при сильном

стрессе (например, играя роль смещенной активности)? Еще один важный логичный вопрос – насколько общими являются возможные нейрональные пути активации груминга и барберинга? С одной стороны, если барберинг является подтипом груминга, то пути их регуляции могут перекрываться. Однако груминг вовлечен в достаточно широкий спектр поведенческих паттернов, в том числе в реализацию тревожного и депрессивного фенотипа. В случае с барберингом сходство нейрональных путей активации может также наблюдаться с путями гетеро-груминга, который, как и барберинг, вовлечен в реализацию социального поведения. Накопленные сведения, рассмотренные выше, указывают на возможную важную роль серотонин-, холин-, NO- и глутаматергических механизмов ЦНС в регуляции барбенга. Однако еще предстоит выяснить, какие другие медиаторные системы (и как) могут участвовать в его регуляции.

Еще один фундаментально важный вопрос касается соотношения генетических и средовых факторов в проявлении барберинга. Например, в последнее время появляются работы по совместному содержанию групп особей из нескольких линий мышей в одной клетке [55], косвенно свидетельствующие о возможном снижении барберинга в колониях. Насколько содержание мышей с высоким уровнем барберинга вместе с мышами с низким уровнем барберинга может изменять данное поведение в каждой из линий? Интересные эксперименты в данной области можно также провести с использованием приемных родителей (cross-fostering) – например, воспитывая мышат линий с высоким уровнем барберинга с приемными матерями линий с низким уровнем данного поведения («эффект Маугли»), и наоборот.

Актуальный вопрос, рекуррентно возникающий в научной литературе, касается роли агрессии в реализации барберинга. Так, анализ линейных различий в двух данных поведенческих доменах (рис. 3) указывает на четкую негативную корреляцию между агрессией и барберингом у мышей. Иными словами, барберинг, вероятно, выполняет социально буферную роль, позволяя колониям неагрессивных линий решать проблему построения социальной иерархии, не прибегая к дракам и укусам, как это делают высокоагрессивные линии [2, 4]. В то же время среди мышей с выраженным барберингом, как уже указывалось, зачастую существует обратная корреляция, поскольку ему оказываются подвержены менее агрессивные субординантные особи [1, 2]. Несмотря на видимое противоречие, имеется важное различие между сравнением генетически различных линий мышей в первом случае и индивидуальных различий генетически однородных мышей одной линии во втором. Вероятно, барберинг у мышей линии с высоким уровнем данного поведения активно используется для установления социальной иерархии в группе, однако не используется как социальный инструмент в группах мышей линий с низким уровнем барберинга. С другой стороны, возможное добровольное участие обриваемой мыши в процессе барберинга поднимает вопрос о биологической адаптивности барберинга для его реципиента, а также о возможном нейромедиаторном обеспечении данного поведения.

Заслуживают внимания также изучение половых различий в барберинге: подавляющее большинство работ указывает на более активный барберинг у самок, чем у самцов. Самки также чаще демонстрируют барберинг самцов (чем наоборот) при совместном содержании обеих полов [2, 4], а также отличаются большим числом барберов (обычно несколько) на клетку, чем у самцов (обычно 1 на клетку) [11]. С учетом признаваемой важности половых различий в биомедицинских исследованиях на животных и в клинике, изучение нейробиологической природы половых различий в барберинге представляется важной практической и трансляционной задачей. Возможное участие феромонов, в том числе половых, в регуляции барберинга также требует дальнейших исследований. Наконец, целесообразным представляется проведение детального анализа не только самого поведения барберинга (табл. 4), но и других поведенческих и биомаркерных профилей животных с различным статусом барберинга (реципиентов и барберов, а также реципиентов до и после барберинга).

Таблица 4. Отдельные параметры для анализа и регистрации барберинга лабораторных грызунов

Показатели барберинга
Частота встречаемости в колонии: • Общее число или % подверженных барберингу животных • Число или % клеток в виварии, в которых наблюдается барберинг
Характер барберинга: • Ауто- или гетеро-барберинг (первый встречается только у одиночных животных) • Материнский барберинг (самка детенышей или наоборот) • Неонатальный ауто или гетеро-барберинг детенышей • Сексуальный барберинг (самки самцов или наоборот) • Межвидовой (при совместном содержании двух видов в клетке) • Межлинейный (при совместном содержании двух линий грызунов в клетке)
Разновидность барберинга (см. примеры на рис. 1): • Характер потери шерсти (девибриссация путем выдергивания вибрисс, девибриссация за счет сбривания вибрисс, выбривание шерсти, вычесывание шерсти и др.) • Общая локализация (морда, голова, тело и др.) • Специфические особенности (обривание морды, периорбитальных областей, головы и др.) • Встречаемость и частота (%) одновременно нескольких типов барберинга в клетке
Степень выраженности барберинга (можно также использовать совместно со шкалой, например: 0 – не выражено, 1 – выражено, 2 – сильно выражено): • Полное или частичное удаление шерсти на участке alopecia • Число зон alopecia на теле животного • Размеры подверженных участков тела (размеры, общая подверженная площадь, % alopecia от общей площади тела, может оцениваться с использованием методов цифровой визуализации образов)
Временные характеристики барберинга: • Возраст животных на момент появления в их онтогенезе барберинга в клетке • Возраст животных на момент исчезновения в их онтогенезе барберинга в клетке • Продолжительность и частота поведения барберинга в клетке (доступно при использовании систем круглосуточной видеорегистрации с элементами распознавания поведения)
Дополнительные характеристики: • Общая демография (число, %) барберов и реципиентов в клетке • Плотность содержания животных в клетке • Пол, размер и возраст барберов и реципиентов • Общее состояние шерсти животного (тусклая или неопрятная шерсть может быть признаком болезни, стресса или низкого социального статуса) • Наличие следов от укусов и других ран на теле барберов и реципиентов • Иные поведенческие и физиологические характеристики барберов и реципиентов • Источник (виварий происхождения) линии лабораторных грызунов

Таблица может быть модифицирована и упрощена (например, в виде опросника) для практического применения в условиях лабораторий (эксперимента) и вивария.

Безусловно, существует множество других открытых вопросов, связанных с нейробиологией барберинга у лабораторных грызунов (табл. 5). Их решение может послужить не только важной научной задачей в области физиологии и патофизиологии ЦНС, но и иметь практическое значение в ветеринарной и лабораторной практике. Поведенческая гетерогенность барберинга (рис. 1, табл. 1) находит также свое отражение в проблемах с терминологией, используемой для его описания. Как уже отмечалось, в англоязычной литературе существует более 10 синонимов разной степени удачности, которыми описан барберинг. Такое терминологическое разнообразие, на наш взгляд, на сегодняшний день является избыточным и осложняет не только поиск литературы и фенотипов по базам данных, но и сравнение получаемых результатов с данными, описанными другими лабораториями. Поэтому целесообразной и своевременной на данном этапе представляется унификация терминологии для описания данного поведения в отечественной и зарубежной литературе, используя термины «барберинг» и «barbering», при необходимости – с разделением на ауто- и гетерокатегории.

В целом, барберинг является важным аспектом в жизни лабораторных грызунов, присутствующим в той или иной форме практически по всех вивариях [2, 4, 56]. Варьируя по частоте от менее 10% [4] до 100% [57] животных, он затрагивает как аутбредные, так и многие инбредные линии, и может отличаться даже среди сублиний от разных поставщиков [56], что способно существенно влиять на интерпретацию данных, полученных разными лабораториями. Поэтому с учетом его широкой распространенности и многочисленных последствий для ЦНС, поведение барберинга совершенно необходимо активно изучать на различных моделях и уровнях (тщательно и детально регистрируя как в условиях домашних клеток, так и в эксперименте [56]), а также контролировать и учитывать при работе с лабораторными животными и планировании и проведении с ними нейробиологических экспериментов. Необходимым представляется систематически фиксировать фенотип барберинга лабораторных грызунов (табл. 4) в зависимости от формы, локализации и выраженности, а также линии, пола и типа экспериментального воздействия, и указывать данную информацию в научных публикациях. В исследованиях целесообразно также может быть разделение выборок при статистическом анализе в зависимости от наличия и выраженности (или отсутствия) барберинга для выявления степени его влияния на состояние животных и соответственно на возможное течение эксперимента. Такие подходы позволят основательно накопить базу данных для релевантной и более системной оценки вклада барберинга в качестве поведенческого фенотипа в нейробиологических экспериментах.

Таблица 5. Отдельные открытые вопросы в области изучения нейробиологии барберинга

Вопросы
Как происходит проявление барберинга в онтогенезе животного?
Встречается ли барберинг у грызунов в природе?
Какой процент времени лабораторные грызуны тратят на барберинг?
Какова социальная динамика барберинга в группе? Осуществляется ли он преимущественно одной особью-барбером в клетке или другие особи группы также могут участвовать?
Может ли барберинг иметь характер подкрепляющего стимула и в каких условиях?
Будет ли возникать барберинг у диких грызунов, помеченных в лабораторные условия?
Каков нейробиологический субстрат (вовлеченные структуры мозга) барберинга у грызунов?

Продолжение таблицы 5.

Вопросы
Какова возможная поведенческая микроструктура барберинга? Имеется ли стереотипичность в его организации и реализации (по аналогии с микроструктурой груминга)?
Может ли барберинг быть смещенной активностью (например, при сильном стрессе)?
Каково нейромедиаторное обеспечение барберинга? Могут ли эксперименты в реальном времени (микродиализ, вольтамметрия) позволить решить данный вопрос?
Как отличается характер барберинга у лабораторных мышей и крыс? Какие могут быть нейрональные механизмы данных различий, если они есть?
Насколько перекрываются нейромедиаторные механизмы и вовлеченные мозговые структуры груминга и барберинга?
Насколько перекрываются нейромедиаторные механизмы и вовлеченные мозговые структуры агрессии и барберинга?
Как грызуны вокализируют до, во время, и после барберинга? Можно ли использовать анализ вокализации грызунов для анализа нейробиологии барберинга?
Каковы эффекты основных классов нейротропных препаратов на барберинг?
Меняется ли барберинг при действии галлюциногенных препаратов?
Существует ли эпигенетическая регуляция барберинга? Какие эпигенетические механизмы могут вовлекаться в данный процесс?
Связаны ли между собой патологический барберинг и апоптоз, нейровоспаление и нейродегенерация?
Может ли барберинг служить «ранним» (в т.ч. пре-симптоматическим) биомаркером патологии ЦНС?
Какова роль коры мозга в возможной модуляции барберинга?
Отличаются ли мозговые ответы при барберинге у его реализатора и реципиента?
Каковы нейрональные механизмы т.н. «добровольного» барберинга, когда реципиент сам подходит к барберу, в том числе находящемуся за решеткой [57]?
Каковы половые различия в барберинге лабораторных грызунов? Какие у них могут быть нейрональные механизмы?
Существует ли вклад нейроглии (астроцитов и микроглии) в регуляцию барберинга у грызунов?
Коррелирует ли барберинг, нейрогенез и нейрорегенеративные процессы?
Учитывая поведенческую гетерогенность барберинга (табл. 1, рис. 1), каково нейромедиаторное и нейроструктурное обеспечение различных его подтипов?
Каковы нейроморфологические корреляты патологического барберинга или его патологического снижения?
Как ранний (неонатальный) стресс влияет на барберинг?
Существует ли «социальный перенос» барберинга?
Существуют ли физиологические механизмы индивидуальной резистентности (малой склонности) к барберингу?

Продолжение таблицы 5.

Вопросы
Может ли барберинг передаваться трансгенерационно?
Можно ли индуцировать барберинг путем экспериментальной активации (например, оптогенетически) специфических отделов мозга?
Насколько перекрываются нейрохимические и нейрофизиологические механизмы у ауто- и гетеро-барберинга?
Каковы нейробиологические механизмы модулирующего воздействия обогащения среды (environmental enrichment) на барберинг?
Существует ли для барберинга взаимодействие генов со средой (Gene-Environment interactions)?
Какие новые генетические детерминанты барберинга у грызунов?
Есть ли взаимосвязь между барберингом и микробиотой кишечника (в контексте оси мозг – кишечник)? Можно ли корректировать барберинг микро- и пробиотически?
Как можно применить методы искусственного интеллекта для анализа барберинга у лабораторных грызунов?
Насколько коррелируют между собой ауто- и гетеро-барберинг? Имеются ли у них общие механизмы в ЦНС? Может ли усиление одной формы барберинга спровоцировать усиление другой?
Индивидуальное содержание грызунов является фактором социального стресса (социальная изоляция) и тревожности, а также фактором обеднения среды обитания. Какой из этих факторов является непосредственным триггером ауто-барберинга?
Насколько часты случаи, когда в одной и той же клетке происходит гетеро- и ауто-барберинг? Как можно экспериментально (например, с использованием длительной регистрации поведения и нейросетей) разделить вклад каждого подтипа в общий итоговый фенотип барберинга?
Насколько коррелируют между собой ауто-барберинг и ауто-груминг, а также гетеро-барберинг и гетеро-груминг? Есть ли корреляция между ауто-грумингом и гетеро-барберингом, а также гетеро-грумингом и ауто-барберингом?
Какова взаимосвязь между грумингом и барберингом, например, при стрессе? Являются ли данные формы поведения конкурентными, или одна может синергично привести к усилению другой?
Как соотносятся генетические и средовые факторы при проявлении барберинга? Например, имеются работы по совместному содержанию особей из нескольких линий мышей в одной клетке [55]. Насколько содержание мышей линий с генетически обусловленным высоким уровнем барберинга вместе с мышами с низким уровнем может изменять данное поведение в каждой из линий?
Описано наличие вариаций барберинга среди сублиний мышей, в том числе от разных поставщиков [56]. Каков реальный масштаб данной проблемы и ее вклад в поведение грызунов?

Окончание таблицы 5.

Вопросы
Как повлияет на проявление барберинга у мышат линий с высоким уровнем данного поведения, выросших у приемных матерей линий с низким барберингом (эффект Маугли)? И наоборот?
Известно, что несмотря на существенное биологическое сходство, поведенческие стратегии и локомоторные паттерны мышей и крыс отличаются. Каковы различия между двумя видами лабораторных грызунов в поведении (этограммах) ауто- и гетеро-барберинга?
Насколько перекрываются генетические детерминанты барберинга грызунов и гены-кандидаты обсессивно-компульсивного расстройства болезнью нарушения груминга и трихотилломании человека?
Рассмотренные в работе данные указывают на возможную роль серотонин-, холин-, NO- и глутаматергических механизмов ЦНС в регуляции барберинга. Какие другие медиаторные системы и как могут участвовать в его регуляции?
Влияет ли на паттерны ауто- и гетеро-барберинга шерсти экспериментальная девибриссация?
Как влияет на барберинг грызунов изменение ольфакторной функции (например, деольфактация, экспериментально вызванная anosmia)?
Участвуют ли феромоны (и какие) в регуляции барберинга?
Каковы нейробиологические триггеры барберинга? Имеется ли у подвергаемых барберингу животных подобие виктимного поведения?
Изменяется ли барберинг в экспериментальных моделях аутизма, асоциального поведения и синдрома гиперактивности?
Каковы поведенческие и биомаркерные профили животных с различным статусом барберинга (реципиентов и барберов, а также реципиентов до и после барберинга)?
Каково трансляционное значение барберинга грызунов в контексте социального и грумингового поведения человека?

ВКЛАДЫ АВТОРОВ

Идея работы (А. В. К.), проведение исследования (М. М. К., В. Д. Р., А. В. К.), анализ и обсуждение результатов (М. М. К., А. В. К.), написание и редактирование манускрипта (М. М. К., В. Д. Р., А. В. К.), обсуждение и одобрение финальной версии (М. М. К., В. Д. Р., А. В. К.).

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Данная работа финансировалась за счет средств бюджета Санкт-Петербургского государственного университета и бюджета Научно-технологического университета «Сириус».

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

В данной работе отсутствуют исследования человека или животных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Тур МА, Белозерцева ИВ (2017) Влияние спонтанной частичной сенсорной депривации на поведение самцов мышей линии C57BL/6N. Рос физиол журн им ИМ Сеченова 103: 161–171. [Tur M, Belozertseva I (2017) Influence of spontaneous partial sensory deprivation on male C57BL/6N mice behavior. Russ J Physiol 103: 161–171. (In Russ)].
2. Kalueff AV, Minasyan A, Keisala T, Shah ZH, Tuohimaa P (2006) Hair barbering in mice: Implications for neurobehavioural research. Behav Proc 71(1): 8–15.
<https://doi.org/10.1016/j.beproc.2005.09.004>
3. Калыев АВ, Туохимаа П (2005) Эффект Далилы в нейробиологических исследованиях. Нейронауки 1(1): 24–28. [Kalueff AV, Tuohimaa P (2005) The Dalila effects in neurobehavioural experiments. Russ J Neurosci 1(1): 24–28. (In Russ)].
4. Sarna JR, Dyck RH, Whishaw IQ (2000) The Dalila effect: C57BL6 mice barber whiskers by plucking. Behav Brain Res 108(1): 39–45.
[https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(99\)00137-0](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(99)00137-0)
5. Hanna P (1991) Prince Edward Island. Symmetrical truncal alopecia in rats. Can Vet J 32(3): 180.
6. Mulder A, Nieuwenkamp AE, van der Palen JG, van Rooijen GH, Beynen AC (1992) Supplementary hay reduces fur chewing in rabbits. Tijdschrift voor diergeneeskunde 117(22): 655–658.
7. Bays T (2006) Rabbit Behavior. Exotic Pet Behavior. 1–49.
<https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-0009-9.50008-6>
8. Liss C, Litwak K, Tilford D, Reinhardt V (2015) Comfortable Quarters for Laboratory Animals. 10th Edition.
9. González C, Yáñez JM, Tadich T (2018) Determination of the Genetic Component of Fur-Chewing in Chinchillas (*Chinchilla lanigera*) and Its Economic Impact. Animals 8: 9.
<https://doi.org/10.3390/ani8090144>
10. Garner JP, Weisker SM, Dufour B, Mench JA (2004) Barbering (fur and whisker trimming) by laboratory mice as a model of human trichotillomania and obsessive-compulsive spectrum disorders. Compar Med 54(2): 216–224.
11. Stozik E, Festing MF (1981) Whisker trimming in mice. Lab Anim 15(4): 312.
<https://doi.org/10.1258/002367781780953040>
12. Bresnahan JF, Kitchell BB, Wildman MF (1983) Facial hair barbering in rats. Lab Anim Sci 33(3): 290–291.
13. Hart PC, Bergner CL, Dufour B, Smolinsky A, Egan R, LaPorte JL, Kalueff AV (2011) Analysis of Abnormal Repetitive Behaviors in Experimental Animal Models. In: Translational Neuroscience in Animal Research: Advancement, Challenges, and Research Ethics: 71–82.
14. Багметова ВВ (2013) Психотропные свойства и аспекты механизмов действия новых производных гамма-аминомасляной и глутаминовой кислот. Автореф диссер докт мед наук. Волгоград. [Bagmetova VV (2013) Psychotropic properties and aspects of mechanisms of action of new derivatives of gamma-aminobutyric and glutamic acids. Thesis Doct Med Sci Dissert Volgograd. (In Russ)].
15. Harkness JE (2001) What is your diagnosis? Hair loss in lactating rats. Barbering by damor sucklings. Lab Animal 30(4): 21–22.
16. Brodtkin ES (2007) BALB/c mice: low sociability and other phenotypes that may be relevant to autism. Behav Brain Res 176(1): 53–65.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2006.06.025>
17. Rienecker KDA, Chavasse AT, Moorwood K, Ward A, Isles AR (2020) Detailed analysis of paternal knockout Grb10 mice suggests effects on stability of social behavior, rather than social dominance. Genes Brain Behav 19(1): e12571.
<https://doi.org/10.1111/gbb.12571>
18. Müller K, Lengheimer T, Kral-Pointner JB, Wojta J, Yeghiazaryan L, Krall C, Palme R, Kleindorfer S, Plasenzotti R, Pollak DD, Tillmann KE (2022) Exposure to soiled bedding reduces abnormal repetitive behaviors in mice. Front Behav Neurosci 2022: 16.
<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2022.1062864>
19. Garner JP, Dufour B, Gregg LE, Weisker SM, Mench JA (2004) Social and husbandry factors affecting the prevalence and severity of barbering (‘whisker trimming’) by laboratory mice. Appl Anim Behav Sci 89(3): 263–282.
<https://doi.org/10.1016/j.applanim.2004.07.004>
20. Nicholson A, Malcolm RD, Russ PL, Cough K, Touma C, Palme R, Wiles MV (2009) The response of C57BL/6J and BALB/cJ mice to increased housing density. J Am Assoc Lab Anim Sci 48(6): 740–753.
21. Gannon AL, O'Hara L, Mason JI, Rebourcet D, Smith S, Traveres A, Alcaide-Corral CJ, Frederiksen H, Jørgensen A, Milne L, Mitchell RT, Smith LB (2019) Ablation of glucocorticoid receptor in the hindbrain of the mouse provides a novel model to investigate stress disorders. Sci Rep 9(1): 3250.
<https://doi.org/10.1038/s41598-019-39867-y>

22. *Dufour BD, Adeola O, Cheng HW, Donkin SS, Klein JD, Pajor EA, Garner JP* (2010) Nutritional up-regulation of serotonin paradoxically induces compulsive behavior. *Nutr Neurosci* 13(6): 256–264. <https://doi.org/10.1179/147683010x12611460764688>
23. *Moody CM, Paterson EA, Leroux-Petersen D, Turner PV* (2021) Using Paper Nest Pucks to Prevent Barbering in C57BL/6 Mice. *J Amer Assoc Lab Anim Sci* 60(2): 133–138. <https://doi.org/10.30802/aalas-jaalas-20-000047>
24. *Wang F, Zhu J, Zhu H, Zhang Q, Lin Z, Hu H* (2011) Bidirectional control of social hierarchy by synaptic efficacy in medial prefrontal cortex. *Science* 334(6056): 693–697. <https://doi.org/10.1126/science.1209951>
25. *Wang F, Kessels HW, Hu H* (2014) The mouse that roared: neural mechanisms of social hierarchy. *Trends Neurosci* 37(11): 674–682. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2014.07.005>
26. *Kalueff AV, Keisala T, Minasyan A, Kuuslahti M, Miettinen S, Tuohimaa P* (2006) Behavioural anomalies in mice evoked by "Tokyo" disruption of the Vitamin D receptor gene. *Neurosci Res* 54(4): 254–260. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2005.12.008>
27. *Torres-Lista V, Giménez-Llort L* (2019) Vibrating Tail, Digging, Body/Face Interaction, and Lack of Barbering: Sex-Dependent Behavioral Signatures of Social Dysfunction in 3xTg-AD Mice as Compared to Mice with Normal Aging. *J Alz Dis* 69(4): 969–977. <https://doi.org/10.3233/jad-190253>
28. *Flanigan TJ, Xue Y, Kishan Rao S, Dhanushkodi A, McDonald MP* (2014) Abnormal vibrissa-related behavior and loss of barrel field inhibitory neurons in 5xFAD transgenics. *Genes Brain Behav* 13(5): 488–500. <https://doi.org/10.1111/gbb.12133>
29. *Lijam N, Paylor R, McDonald MP, Crawley JN, Deng CX, Herrup K, Stevens KE, Maccaferri G, McBain CJ, Sussman DJ, Wynshaw-Boris A* (1997) Social interaction and sensorimotor gating abnormalities in mice lacking Dvl1. *Cell* 90(5): 895–905. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80354-2](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80354-2)
30. *Sugimoto H, Ikeda K, Kawakami K* (2018) Atp1a3-deficient heterozygous mice show lower rank in the hierarchy and altered social behavior. *Genes Brain Behav* 17(5): e12435. <https://doi.org/10.1111/gbb.12435>
31. *Thompson SL, Welch AC, Ho EV, Bessa JM, Portugal-Nunes C, Morais M, Young JW, Knowles JA, Dulawa SC* (2019) Btdb3 expression regulates compulsive-like and exploratory behaviors in mice. *Transl Psychiatry* 9(1): 222. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0558-7>
32. *Hill RA, McInnes KJ, Gong EC, Jones ME, Simpson ER, Boon WC* (2007) Estrogen deficient male mice develop compulsive behavior. *Biol Psychiatry* 61(3): 359–366. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.01.012>
33. *Mi Y, Fiete D, Baenziger JU* (2008) Ablation of GalNAc-4-sulfotransferase-1 enhances reproduction by altering the carbohydrate structures of luteinizing hormone in mice. *J Clin Invest* 118(5): 1815–1824. <https://doi.org/10.1172/jci32467>
34. *Duysen EG, Stribley JA, Fry DL, Hinrichs SH, Lockridge O* (2002) Rescue of the acetylcholinesterase knockout mouse by feeding a liquid diet; phenotype of the adult acetylcholinesterase deficient mouse. *Dev Brain Res* 137(1): 43–54. [https://doi.org/10.1016/S0165-3806\(02\)00367-X](https://doi.org/10.1016/S0165-3806(02)00367-X)
35. *Casarotto PC, Biojone C, Montezuma K, Cunha FQ, Joca SRL, Castren E, Guimaraes FS* (2018) Inducible nitric oxide synthase (NOS2) knockout mice as a model of trichotillomania. *Peer J* 6: e4635. <https://doi.org/10.7717/peerj.4635>
36. *Diniz CRAF, Becari C, Lesnikova A, Biojone C, Salgado MCO, Salgado HC, Resstel LBM, Guimarães FS, Castrén E, Casarotto PC, Joca SRL* (2018) Elastase-2 Knockout Mice Display Anxiogenic- and Antidepressant-Like Phenotype: Putative Role for BDNF Metabolism in Prefrontal Cortex. *Mol Neurobiol* 55(8): 7062–7071. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-0902-6>
37. *Feusner JD, Hembacher E, Phillips KA* (2014) The Mouse Who Couldn't Stop Washing: Pathologic Grooming in Animals and Humans. *CNS Spectrums* 14(9): 503–513. <https://doi.org/10.1017/S1092852900023567>
38. *Garner JP, Thogerson CM, Dufour BD, Würbel H, Murray JD, Mench JA* (2011) Reverse-translational biomarker validation of Abnormal Repetitive Behaviors in mice: An illustration of the 4P's modeling approach. *Behav Brain Res* 219(2): 189–196. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.01.002>

39. Koh HY, Kim D, Lee J, Lee S, Shin HS (2008) Deficits in social behavior and sensorimotor gating in mice lacking phospholipase Cbeta1. *Genes Brain Behav* 7(1): 120–128.
<https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2007.00351.x>
40. Kafkafi N, Agassi J, Chesler EJ, Crabbe JC, Crusio WE, Eilam D, Gerlai R, Golani I, Gomez-Marín A, Heller R, Iraqi F, Jaljuli I, Karp NA, Morgan H, Nicholson G, Pfaff DW, Richter SH, Stark PB, Stiedl O, Stodden V, Tarantino LM, Tucci V, Valdar W, Williams RW, Würbel H, Benjamini Y (2018) Reproducibility and replicability of rodent phenotyping in preclinical studies. *Neurosci Biobehav Rev* 87: 218–232.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.01.003>
41. Usui T, Macleod MR, McCann SK, Senior AM, Nakagawa S (2021) Meta-analysis of variation suggests that embracing variability improves both replicability and generalizability in preclinical research. *PLoS Biol* 19(5): e3001009.
<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001009>
42. Smolinsky AN, Bergner CL, LaPorte JL, Kalueff AV (2009) Analysis of Grooming Behavior and Its Utility in Studying Animal Stress, Anxiety, and Depression. In: Gould TD (ed). *Mood and Anxiety Related Phenotypes in Mice: Characterization Using Behavioral Tests*. Totowa, NJ. Humana Press. 21–36.
43. Spruijt BM, van Hooff JA, Gispen WH (1992) Ethology and neurobiology of grooming behavior. *Physiol Rev* 72(3): 825–852.
<https://doi.org/10.1152/physrev.1992.72.3.825>
44. Berridge KC, Aldridge JW, Houchard KR, Zhuang X (2005) Sequential super-stereotypy of an instinctive fixed action pattern in hyper-dopaminergic mutant mice: a model of obsessive compulsive disorder and Tourette's. *BMC Biol* 3(1): 4.
<https://doi.org/10.1186/1741-7007-3-4>
45. Kyzar E, Gaikwad S, Roth A, Green J, Pham M, Stewart A, Liang Y, Kobla V, Kalueff AV (2011) Towards high-throughput phenotyping of complex patterned behaviors in rodents: focus on mouse self-grooming and its sequencing. *Behav Brain Res* 225(2): 426–431.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.07.052>
46. Richardson CA (2015) The power of automated behavioural homecage technologies in characterizing disease progression in laboratory mice: A review. *Appl Anim Behav Sci* 163: 19–27.
<https://doi.org/10.1016/j.applanim.2014.11.018>
47. Kordás K, Kis-Varga Á, Varga A, Eldering H, Bulthuis R, Lendvai B, Lévy G, Román V (2020) Measuring sociability of mice using a novel three-chamber apparatus and algorithm of the LABORAST™ system. *J Neurosci Methods* 343: 108841.
<https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2020.108841>
48. Slambergová R, Macúchová E, Nohejlová-Deykun K, Schutová B, Hrubá L, Rokyta R (2013) Gender differences in the effect of prenatal methamphetamine exposure and challenge dose of other drugs on behavior of adult rats. *Physiol Res* 62(Suppl 1): S99–S108.
<https://doi.org/10.33549/physiolres.932593>
49. Castagné V, Wolinsky T, Quinn L, Virley D (2012) Differential behavioral profiling of stimulant substances in the rat using the LABORAST™ system. *Pharmacol Biochem Behav* 101(4): 553–563.
<https://doi.org/10.1016/j.pbb.2012.03.001>
50. Stuart T, Satija R (2019) Integrative single-cell analysis. *Nat Rev Gen* 20(5): 257–272.
<https://doi.org/10.1038/s41576-019-0093-7>
51. Masuda T, Sankowski R, Staszewski O, Prinz M (2020) Microglia heterogeneity in the single-cell era. *Cell Rep* 30(5): 1271–1281.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.01.010>
52. Kalueff AV, Stewart AM, Song C, Berridge KC, Graybiel AM, Fentress JC (2016) Neurobiology of rodent self-grooming and its value for translational neuroscience. *Nat Rev Neurosci* 17(1): 45–59.
<https://doi.org/10.1038/nrn.2015.8>
53. Song C, Berridge KC, Kalueff AV (2016) 'Stressing' rodent self-grooming for neuroscience research. *Nat Rev Neurosci* 17(9): 591–592.
<https://doi.org/10.1038/nrn.2016.103>
54. Garfield AS, Cowley M, Smith FM, Moorwood K, Stewart-Cox JE, Gilroy K, Baker S, Xia J, Dalley JW, Hurst LD, Wilkinson LS, Isles AR, Ward A (2011) Distinct physiological and behavioural functions for parental alleles of imprinted Grb10. *Nature* 469(7331): 534–538.
<https://doi.org/10.1038/nature09651>
55. Walker M, Fureix C, Palme R, Newman JA, Dallaire JA, Mason G (2016) Mixed-strain housing for female C57BL/6, DBA/2, and BALB/c mice: validating a split-plot design that promotes refinement and reduction. *BMC Med Res Methodol* 16: 11.
<https://doi.org/10.1186/s12874-016-0113-7>

56. Kahnau P, Jaap A, Hobbiesiefken U, Mieske P, Diederich K, Thöne-Reineke C, Lewejohann L, Hohlbaum K (2022) A preliminary survey on the occurrence of barbering in laboratory mice in Germany. *Anim Welfare* 31(4): 433–436.
<https://doi.org/10.7120/09627286.31.4.009>
57. Van den Broek FA, Omtzigt CM, Beynen AC (1993) Whisker trimming behaviour in A2G mice is not prevented by offering means of withdrawal from it. *Lab Anim* 27(3): 270–272.
<https://doi.org/10.1258/002367793780745462>

Barbering in Laboratory Rodents: Problems and Prospects

M. M. Kotova^a, V. D. Riga^a, and A. V. Kalueff^{a, b, c, *}

^aNeurobiology Program, Scientific Center for Genetics and Life Sciences, Scientific and Technological University “Sirius”, Federal Territory Sirius, Russia

^bInstitute of Translational Biomedicine, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia
^cInstitute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

*e-mail: avkalueff@gmail.com

Barbering is a behaviorally induced alopecia (hair and whisker biting) often observed in laboratory mice and rats. The role of this behavior is actively discussed, in particular, its relationship with stress, aggression, grooming and aberrant stereotypic behavior. Understanding the nature of barbering and its content in the state of laboratory animals is an important factor to consider in experimental work. Here, we discuss recent data on the neurobiology and genetics of barbering, as well as its role in the behavior and central nervous system of rodents.

Keywords: barbering, mice, grooming, rats