

## ИЗМЕНЕНИЯ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ И ИММУННОЙ СИСТЕМ ПРИ ОТБОРЕ ЖИВОТНЫХ НА ДОМЕСТИКАЦИОННОЕ ПОВЕДЕНИЕ

И.Н. Оськина, Ю.Э. Гербек, С.Г. Шихевич, И.З. Плюснина, Р.Г. Гулевич

Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия, oskina@bionet.nsc.ru

Данная работа посвящена исследованию преобразований гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой функции (ГГНС) и иммунной системы при отборе животных на доместикационное поведение. Представлены результаты по изучению функции ГГНС у серебристо-черных лисиц и серых крыс на настоящем этапе отбора и проведен сравнительный анализ активности ГГНС у животных разных поколений селекции, который продемонстрировал, что по мере продвижения отбора различия в активности ГГНС становятся все более выраженными. Впервые показано, что отбор животных на доместикационное поведение приводит к снижению гуморального иммунного ответа и повышению клеточного. Обсуждается роль глюкокортикоидов в изменениях иммунной функции в процессе доместикации животных.

### Введение

Согласно концепции дестабилизирующего отбора Д.К. Беляева эволюционные преобразования при доместикации животных рассматриваются, прежде всего, как однонаправленные изменения регуляторных систем организменного уровня (Belyaev, 1969). Условия неволи для животных, а главное, их непосредственный и близкий контакт с человеком в этих условиях являются стрессирующими воздействиями. Поэтому на первых этапах доместикации отбор является отбором не только по поведению, но также на скоррелированную с ним стресс-реактивность. В регуляции реакции организма на стресс принимают участие нервная и эндокринные системы и прежде всего гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система (ГГНС). Ее активность является определяющим фактором при нарушении гомеостаза независимо от причин, нарушающих его. К настоящему времени имеется огромное количество литературных данных, свидетельствующих о том, что при изменении гомеостаза и адаптации к новым условиям внешней и внутренней среды периферическое звено ГГНС – глюкокортикоиды оказывают действие на многие функции

организма, регулируя мембранные процессы и транскрипцию генов в клетках (Sapolsky *et al.*, 2000; Raison, Miller, 2003; De Kloet, 2004; Datson *et al.*, 2008). Кроме того, без их участия невозможно созревание и «программирование» различных систем в ранний период развития (Owen *et al.*, 2005; Seckl, Meaney, 2006).

По инициативе Д.К. Беляева были начаты работы по изучению ГГНС – основной системы стресса на серебристо-черной лисице как экспериментальной модели доместикации. Первые исследования функции ГГНС, проведенные сотрудниками лаборатории Е.В. Науменко, показали существенные сдвиги в этой системе у доместизируемых или ручных серебристо-черных лисиц (Трут и др., 1972; Науменко, Беляев, 1981). В последующем было установлено, что уровень кортизола и его продукция надпочечниками отрицательно коррелирует со степенью доместикации у животных, находящихся на одном и том же этапе отбора, т. е. одного и того же поколения (Трут, Оськина, 1985; Oskina, 1996). Однако до недавнего времени активность ГГНС у лисиц разных поколений отбора не была проанализирована. Не были также изучены эффекты отбора в обратном направлении, т. е. на агрессивное поведение, на активность

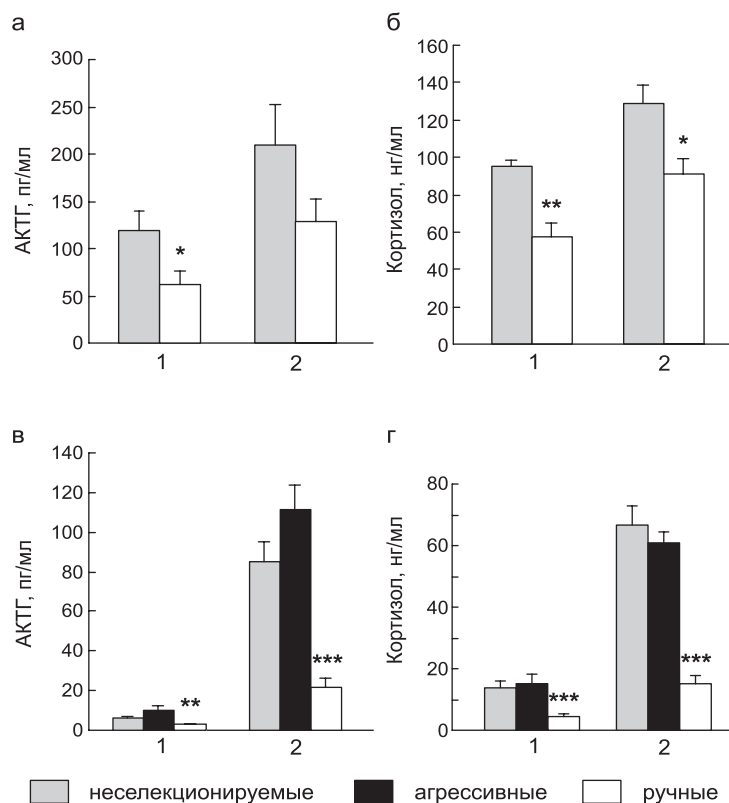
ГГНС. Первая часть сообщения посвящена результатам этого анализа на разных моделях доместикации – серебристо-черной лисице и серой крысе.

Когда Д.К. Беляевым была сформулирована эволюционная концепция отбора, к основным регуляторным системам относили нервную и эндокринную, которые тесно взаимосвязаны между собой и обеспечивают гомеостаз организма к изменяющимся условиям среды. Имунную же систему рассматривали как автономную саморегулирующуюся, не имеющую взаимосвязей с другими системами. В настоящее время уже не вызывает сомнений, что все три системы функционально и анатомически взаимосвязаны (Besedovsky, del Rey, 1996, 2007; Wrona, 2006). Особое место при этом занимает ГГНС, гормоны этой системы и прежде всего глюкокортикоиды участвуют в регуляции многих иммунных процессов (McEwen *et al.*, 1997; Franchimont, 2004). Во второй части рассматриваются результаты по изучению эффектов

отбора на иммунную функцию и ее функциональную взаимосвязь с ГГНС.

### Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система

На рис. 1 представлены уровни адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола в крови как в покое, так и при эмоциональном стрессе у лисиц 20-го и 45-го поколений отбора. У разных поколений селекции животных содержание гормонов в крови изучалось разными методами. У животных 20-го поколения содержание АКТГ и кортизола в плазме крови определялось иммунорадиометрическим методом, а у лисиц 45-го поколения – иммуноферментным, поэтому мы не могли сравнить, как по мере продвижения селекции изменяются абсолютные значения гормонов, и было проведено сравнение между животными разных поведенческих групп в каждом поколении отбора. Так, если исходный уровень кортизола в крови у доместизируемых



**Рис. 1.** Содержание АКТГ (а, в) и кортизола (б, г) в плазме крови серебристо-черных лисиц 20-го (а, б) и 45-го (в, г) поколений селекции.

1 – базальный уровень, 2 – стрессорный уровень гормонов.

\*  $P < 0,05$ , \*\*  $P < 0,01$ , \*\*\*  $P < 0,001$  по сравнению с неселекционируемыми контрольными и агрессивными лисицами.

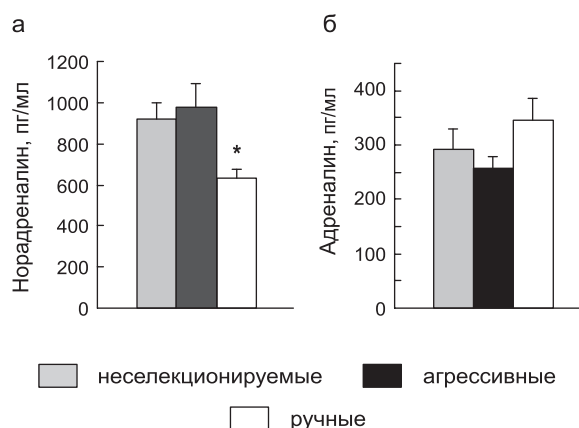
(ручных) лисиц 20-го поколения отбора был ниже почти в 2 раза, а стрессорный снижался только на 30 % по сравнению с неселекционируемым контролем (рис. 1, б), то уже через 45 поколений отбора ручные животные отличались по этим показателям от неселекционируемых и агрессивных в 3–5 раз (рис. 1, г). Та же картина наблюдалась и по уровню АКТГ – основного регулятора функции надпочечников (рис. 1, а, в). При этом у лисиц 20-го поколения селекции не было достоверных отличий по стрессорному уровню АКТГ. Следует отметить, что ни в одном случае не было различий между неселекционируемым контролем и животными, селекционируемыми на усиление агрессии к человеку. Иными словами, только отбор на усиление положительно эмоциональных реакций по отношению к человеку тесно коррелирует с активностью гормональных звеньев этой системы.

При отборе по поведению лисиц изменяются не только периферические звенья ГГНС, но и экспрессия генов, непосредственно участвующих в регуляции этой системы. В последнее время нами была исследована экспрессия генов кортикотропин-рилизинг гормона (КРГ) в гипоталамусе и проопиомеланокортина (ПОМК) в передней доле гипофиза у лисиц из разных поведенческих популяций (Gulevich *et al.*, 2004). Уровень мРНК КРГ достоверно не отличался у животных из разных популяций, наблюдалась только тенденция к его снижению у ручных лисиц. Уровень же экспрессии гена ПОМК достоверно снижен и у ручных, и у агрессивных лисиц по сравнению с неселекционируемыми, т. е. отбор в противоположных направлениях действует одинаково на экспрессию гена ПОМК. Однако если у ручных лисиц снижены и экспрессия гена ПОМК, и уровень АКТГ в крови, то у лисиц из агрессивной популяции уровень АКТГ такой же, как и у неселекционируемых животных. Известно, что ПОМК является предшественником не только АКТГ, но и других биологически активных пептидов, и в результате посттрансляционного процессинга образуется молекула АКТГ (Eipper, Mains, 1980; Castro, Morrison, 1997). Можно предположить, что отбор на агрессивное поведение повышает активность ферментов, участвующих в процессе образования молекулы АКТГ, и в результате этого концентрация гормона в крови у агрес-

сивных лисиц такая же, как и у неселекционируемого контроля, несмотря на более низкую экспрессию гена ПОМК.

В ответ на изменяющиеся условия среды, помимо гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, важную роль играет и симпатoadrenalовая система. Нами был оценен уровень норадреналина и адреналина в периферической крови иммуноферментным методом. Уровень норадреналина у ручных лисиц достоверно снижен по сравнению с неселекционируемыми и агрессивными животными (рис. 2, а), тогда как отбор на domestикацию существенно не изменял уровень адреналина (рис. 2, б). Возможно, это связано с тем, что в периферическую кровь адреналин поступает из мозгового слоя надпочечников, тогда как норадреналин происходит из симпатических нервных окончаний и только небольшая часть его в крови – из надпочечников. На основании этих предварительных результатов можно полагать, что отбор на domestикацию, по-видимому, сопровождается снижением активности нейронов симпатической нервной системы. Ранее было показано, что при отборе животных на domestикацию изменяется и норадреналиновая система головного мозга (Naumenko *et al.*, 1989).

На другой модели domestикации – серой дикой крысе, селекцию которых в настоящее время ведет И.Ф. Плюснина, – были продемонстрированы те же изменения в функциональной активности ГГНС. У ручных крыс по сравнению



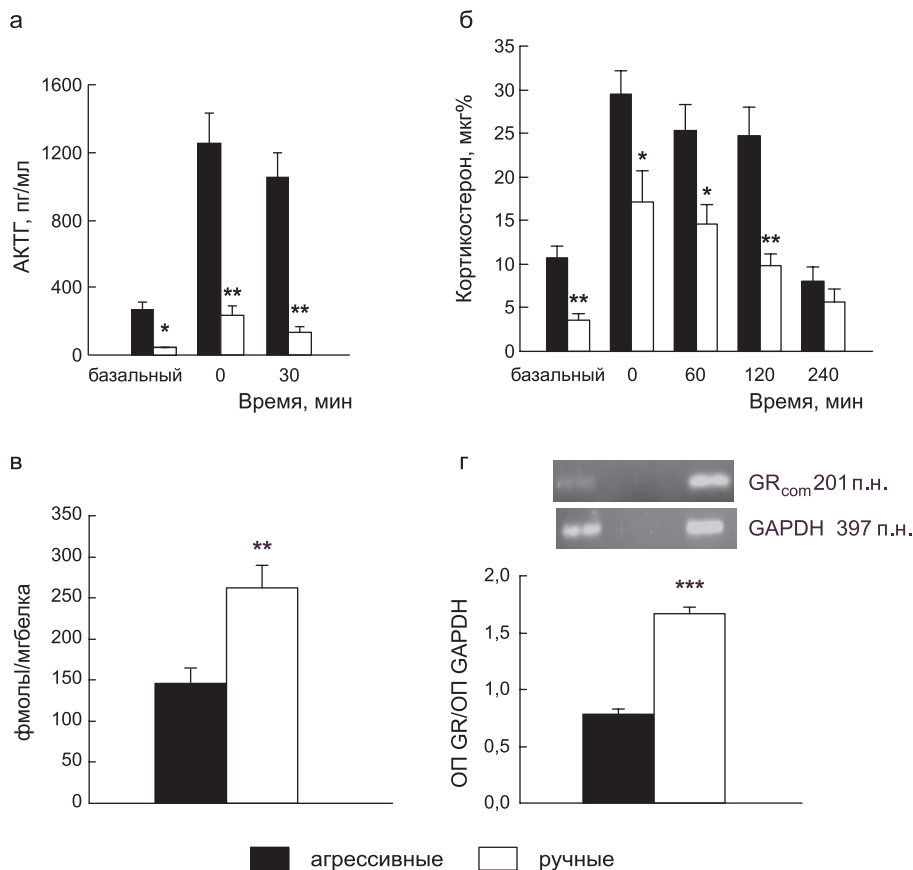
**Рис. 2.** Содержание норадреналина (а) и адреналина (б) в плазме крови серебристо-черных лисиц.

\*  $P < 0,05$  по сравнению с неселекционируемыми контрольными и агрессивными лисицами.

с агрессивными снижены базальные уровни АКТГ и кортикостерона, реакция ГГНС на эмоциональный и иммунологический стрессы (Оськина и др., 2000; Шихевич и др., 2002). По мере продвижения отбора различия между агрессивными и ручными крысами становятся так же более выраженными, как и у лисиц (Naumenko *et al.*, 1989; Шихевич и др., 2002). Исследование временной динамики реакции на стресс показало, что у ручных крыс происходит более быстрое возвращение гормонов ГГНС к базальным значениям (рис. 3, а, б). По-видимому, это связано с изменением глюкокортикоидных рецепторов (ГК) мозга и прежде всего в гиппокампе, который играет важную роль не только в системе отрицательной обратной связи ГГНС (De Kloet, 1991; Feldman, Weidenfeld, 1995), но и в поведенческих реакциях (Korte, 2001; Erickson *et al.*, 2003). Связываясь с ГР, гормоны коры надпочечников принимают участие

в процессах консолидации приобретенной информации, рабочей и пространственной памяти. Наши эксперименты показали, что у ручных крыс число цитозольных ГР в гиппокампе было почти в 2 раза больше, чем у агрессивных животных (рис. 3, в). С помощью метода полуколичественной ОТ-ПЦР также было продемонстрировано, что количество мРНК гена ГР в гиппокампе у ручных крыс в 2 раза больше, чем у агрессивных (рис. 3, г). По-видимому, именно изменение экспрессии гена ГР является основной причиной повышения количества ГР в гиппокампе.

Таким образом, представленный фактический материал еще раз подтверждает положение Д.К. Беляева о том, что отбор на доместикационные свойства поведения является и отбором на стресс-реактивность, изменяя как гормональные звенья ГГНС, так и экспрессию генов, участвующих в регуляции этой системы.



**Рис. 3.** Временная динамика уровня АКТГ (а) и кортикостерона (б) в плазме крови при эмоциональном стрессе. Количество цитозольных ГК (в) и экспрессия гена ГК (г) в гиппокампе.

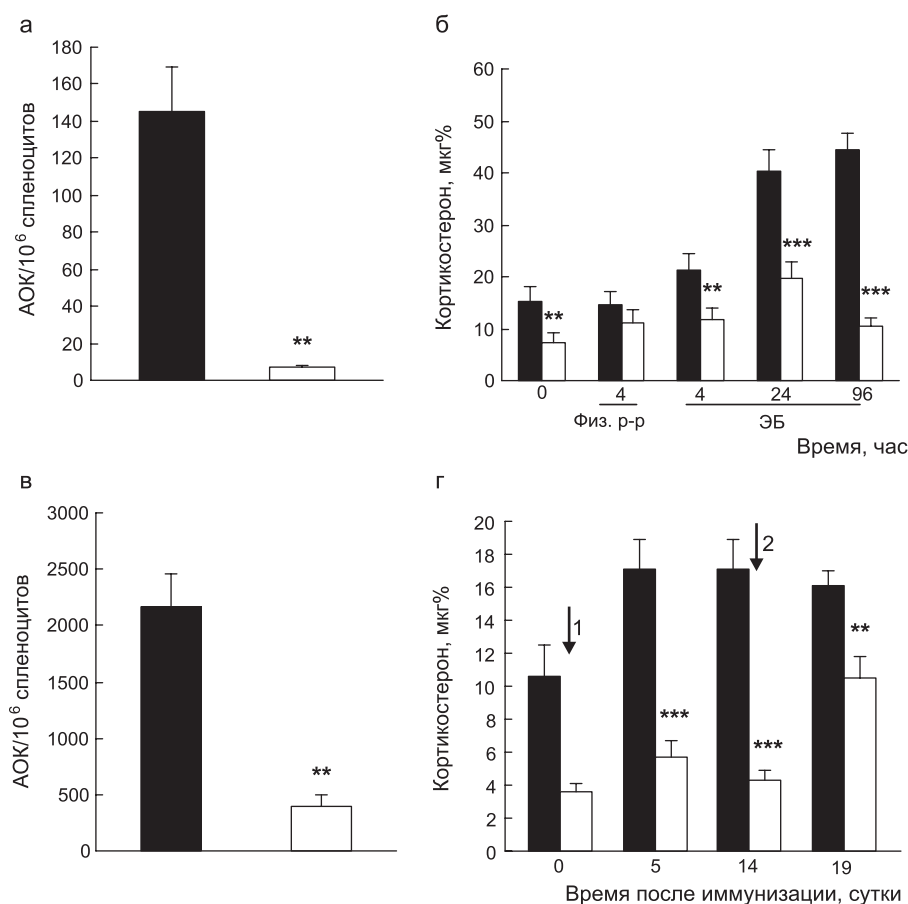
\*  $P < 0,05$ , \*\*  $P < 0,01$ , \*\*\*  $P < 0,001$  по сравнению с агрессивными лисицами.

При этом наиболее глубокие изменения наблюдаются в периферическом звене гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и по мере продвижения отбора на domestикацию становятся все более выраженными.

### Иммунная система и ее функциональная взаимосвязь с ГНС

В реакции иммунной системы на разные антигены участвуют 2 типа адаптивного иммунного ответа – гуморальный, при развитии которого повышается содержание специфических антител в организме, и клеточный, в ходе которого активируются разные популяции иммунокомпетентных клеток. Во второй части представлены результаты исследования на уровне целого организма этих классов иммунного ответа и характер изменений активности ГНС при их развитии у серых крыс, селекционируемых по поведению.

Наши эксперименты показали, что у ручных крыс по сравнению с агрессивными первичный гуморальный ответ, величину которого определяли по числу антителообразующих клеток (АОК) в селезенке крыс на 5-е сутки после однократной иммунизации эритроцитами барана (ЭБ), снижен почти в 10 раз (рис. 4, а). Реакция гипофизарно-надпочечниковой системы на первое введение антигена также у ручных животных была снижена более, чем в 2 раза. При этом, если у агрессивных животных уровень кортикостерона на 5-е сутки оставался повышенным, то у ручных животных уровень гормона значительно снижался и достоверно не отличался от базальных значений (рис. 4, б). Далее мы исследовали вторичный иммунный ответ на повторное введение этого же антигена, который развивается быстрее и более эффективен. Если при первичном иммунном ответе преобладают малоспецифические им-



**Рис. 4.** Гуморальный иммунный ответ (а, в) и уровень кортикостерона при первичном (б) и вторичном (г) иммунных ответах у серых крыс.

Стрелками обозначено введение антигена. Остальные обозначения см. на рис. 3.

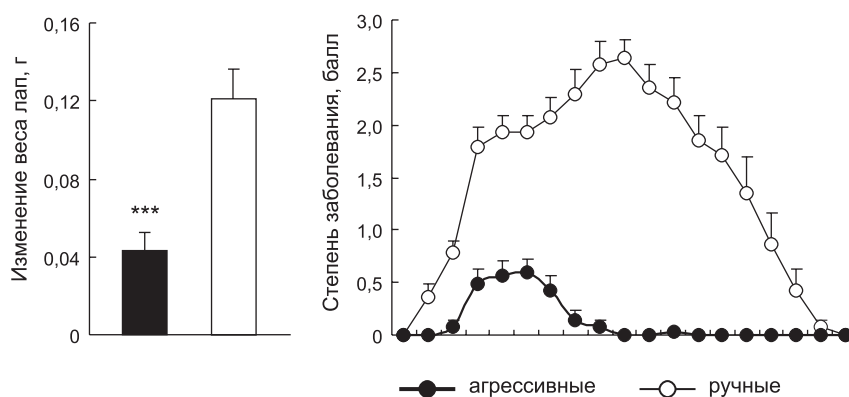
муноглобулины М, то при вторичном ответе – иммуноглобулины G с высокой аффинностью к антигену. Вторичный иммунный ответ так же, как и первичный, существенно снижен у ручных животных по сравнению с агрессивными (рис. 4, в). Уровень кортикостерона у ручных крыс при вторичном иммунном ответе так же, как и при первичном ответе, достоверно ниже у ручных крыс по сравнению с агрессивными (рис. 4, г). До недавнего времени данные о модулирующем действии ГНС на гуморальный ответ были немногочисленны и весьма противоречивы (McEwen *et al.*, 1997). Однако в работе Флешнер с соавторами (Fleshner *et al.*, 2001) показано, что величина базального уровня кортикостерона важна для начала синтеза иммуноглобулинов класса М, а повышение уровня этого гормона на 5-й и 7-й дни после введения антигена важно для переключения синтеза на иммуноглобулины класса G.

В процессе отбора на доместикацию у серых крыс не только происходит снижение гуморального иммунного ответа, но и изменяются морфологические показатели селезенки. У интактных ручных животных в отличие от агрессивных не встречаются подкапсулярные лимфоидные скопления, рассматриваемые в качестве резерва для образования лимфоидных фолликулов, мест дифференцировки В-лимфоцитов в антителообразующие клетки, что, по-видимому, свидетельствует о большем потенциале для развития иммунного ответа у агрессивных животных. В ответ на введение антигена у ручных крыс по сравнению с агрес-

сивными выявляется достоверно меньшее количество герминативных центров, мест развития гуморального иммунного ответа (Прасолова и др., 2004).

Суммируя полученные данные, можно сказать, что в результате отбора на ручное поведение серых крыс происходит снижение первичного и вторичного гуморального иммунного ответа. Вероятно, что наблюдаемые изменения в иммунном ответе у ручных крыс связаны со сниженной реакцией ГНС на введение Т-зависимого антигена.

Другой составной частью иммунной реакции является клеточный иммунный ответ, в ходе которого активируются различные популяции иммунокомпетентных клеток, такие, как Т-киллеры и макрофаги. Полученные результаты свидетельствуют о том, что при отборе на доместикацию серых крыс изменяется и клеточный иммунный ответ. Одной из главных форм клеточного ответа является реакция гиперчувствительности замедленного типа. Проведенные нами исследования показали, что данная реакция была в 3 раза выше у ручных животных по сравнению с агрессивными (рис. 5, а). Другим примером клеточного иммунного ответа является экспериментальный аллергический энцефаломиелит. В литературе экспериментальный аллергический энцефаломиелит рассматривают как модель аутоиммунного заболевания Т-клеточной природы. Это заболевание индуцируется введением основного белка миелина, который вызывает различной степени паралич задней части тела. Как показали наши эксперименты,



**Рис. 5.** Реакция гиперчувствительности замедленного типа и экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит у серых крыс.

Остальные обозначения см. на рис. 3.



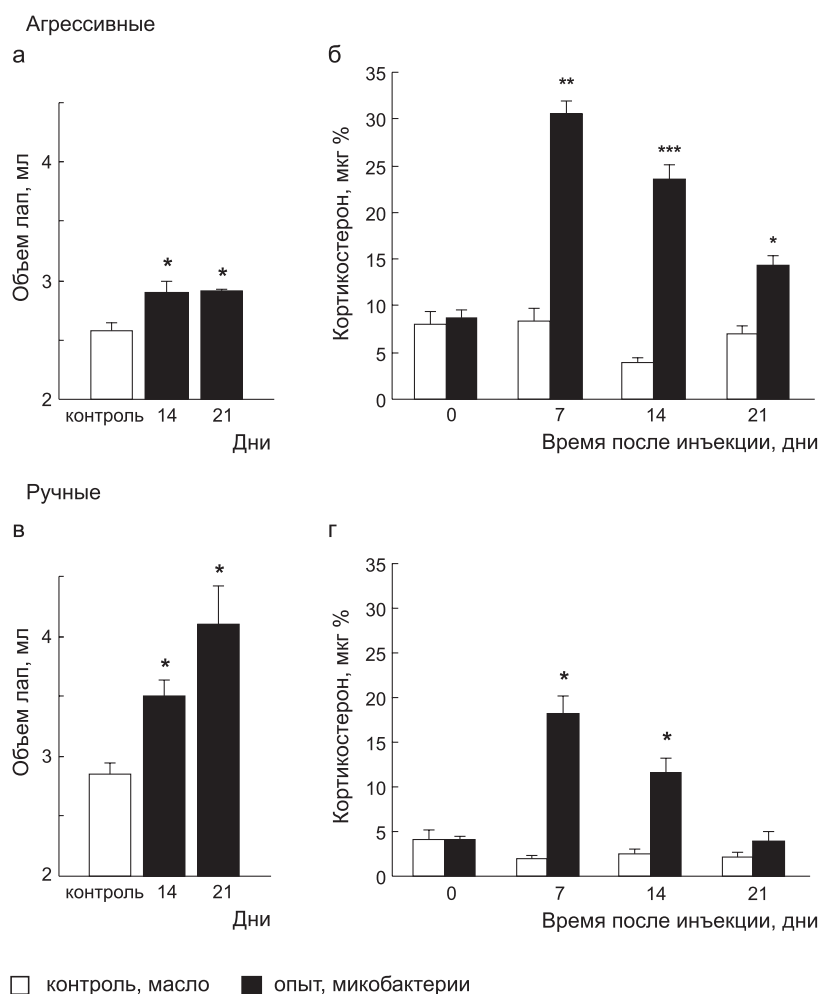
у ручных крыс по сравнению с агрессивными степень проявления заболевания существенно больше. Кроме того, максимум развития заболевания у ручных животных наблюдался тогда, когда у агрессивных крыс признаки заболевания уже не выявлялись (рис. 5, б).

Еще одной моделью на крысах аутоиммунного заболевания Т-клеточной природы является экспериментальный артрит, при котором происходит хроническое воспаление суставов. Экспериментальный артрит был индуцирован путем введения крысам микобактерий в растворе парафинового масла. Контрольным животным вводили масло. На 14-й день после индукции артрита были выявлены клинические признаки заболевания как у агрессивных, так и у ручных животных по сравнению с контролем (рис. 6, а, в). Однако, если у агрессивных крыс к 21-му дню заболевания клиническая картина существенно не менялась, то у ручных крыс степень проявления заболевания увеличивалась, и объем лап у них после введения микобактерий был достоверно больше, чем у агрессивных.

Имеется обширная литература о модулирующей роли ГГНС при развитии воспалительных и аутоиммунных заболеваний, в частности, экспериментально индуцированного артрита (Morand, Leech, 2001; Eskandari *et al.*, 2003; Vassilopoulos, Mantzoukis, 2006; Heesen *et al.*, 2007). Не исключена возможность, что различия в степени проявления артрита у крыс разного поведения могут быть обусловлены различной активностью гипофизарно-надпочечниковой системы у крыс контрастного поведения. Действительно, как показали наши эксперименты, уровень кортикостерона в крови существенно увеличивался у агрессивных и ручных крыс после индукции артрита, но это увеличение было значительно больше у агрессивных крыс, чем у ручных. Следует отметить, что наибольшее повышение кортикостерона у крыс происходило на 7-е сутки после индукции артрита, когда клинических проявлений болезни еще не наблюдалось, и оно было почти в 2 раза больше у агрессивных животных. Кроме того, если у агрессивных крыс уровень кортикостерона оставался достоверно повышенным и в последующие дни, то у ручных крыс на 21-й день он не отличался от такового у контрольных крыс с введением масла (рис. 6, б, г). Известно,

что глюкокортикоиды в физиологических дозах подавляют пролиферацию лимфоцитов и, по-видимому, способствуют их дифференцировке. Кроме того, по мнению ряда авторов, в преclinical фазе аутоиммунного заболевания повышенный уровень кортикостерона может регулировать пролиферативную стадию заболевания, тогда как в клинической стадии повышение уровня гормона так же, как и норадреналина в селезенке, регулирует другие иммунные механизмы, которые способствуют выздоровлению (McEwen *et al.*, 1997; Vassilopoulos, Mantzoukis, 2006). Таким образом, кортикостерон является важным фактором в супрессии первоначальной фазы аутоиммунного заболевания и при переходе его в рефракторную фазу. Наши результаты согласуются с этими данными.

Итак, проведенные исследования показали, что при отборе животных на доместикационное поведение происходит снижение гуморального ответа и повышение клеточного. В развитии клеточного или гуморального иммунного ответа участвуют 2 субпопуляции Т-лимфоцитов – Т-хелперы 1 и 2, соотношение которых и определяет класс иммунного ответа. Хелперы-1, взаимодействуя с дендритными клетками или макрофагами, участвуют в клеточном иммунном ответе на внутриклеточные бактериальные и вирусные антигены и являются доминирующими в развитии ряда аутоиммунных заболеваний, тогда как Т-хелперы 2 взаимодействуют с В-лимфоцитами и принимают участие в гуморальном иммунном ответе на внеклеточные антигены, такие, как грибы, паразиты или аллергены (Kidd, 2003). Известно, что глюкокортикоидам принадлежит важная роль в определении класса иммунного ответа: клеточного или гуморального. Как уже отмечено выше, в гуморальном ответе участвуют Th-2, а в клеточном – Th-1, и глюкокортикоиды влияют на баланс этих хелперов. Они подавляют дифференцировку и секреторную активность Т-хелперов-1 и, наоборот, стимулируют дифференцировку и синтез цитокинов Т-хелперами 2 (Elenkov, 2004; Franchimont, 2004). На лабораторных инбредных линиях крыс и мышей показано, что у животных с высокой реакцией ГГНС на стресс преобладает гуморальный иммунный ответ, тогда как у животных с ослабленной реакцией ГГНС – клеточный иммунный ответ и



**Рис. 6.** Экспериментальный ревматоидный артрит (а, в) и уровень кортикостерона в крови после индукции артрита (б, г) у серых крыс.

Остальные обозначения см. на рис. 3.

повышена чувствительность к аутоиммунным заболеваниям (Shanks, Kusnecov, 1998; Moncek, 2001). Та же закономерность прослеживается и у изучаемых нами аутбредных агрессивных и ручных линий крыс. В то же время в литературе показано, что симпатическая нервная система в определенных условиях также может вызывать подавление ответов Th-1 и повышать иммунный ответ Th-2 (Eskandari *et al.*, 2003). Можно предполагать, что изменение гуморального и клеточного ответа у ручных серых крыс детерминировано не только коррелированным ослаблением активности ГГНС при отборе по поведению, но и отмеченным выше изменением активности симпатической нервной системы.

Таким образом, с одной стороны, отбор животных на элиминацию агрессивного пове-

дения сопровождается ослаблением базальной и стрессорной активности ГГНС. Это имеет адаптивное значение в условиях неволи при близком контакте с человеком. С другой стороны, из-за тесной взаимосвязи между нейроэндокринной и иммунной функциями ослабленная активность ГГНС, возможно, приводит к снижению гуморального иммунного ответа и повышению клеточного. Это в свою очередь может привести к повышению риска возникновения аутоиммунных заболеваний у домашних животных. Интересно отметить, что у домашних собак, которые были одомашнены первыми, нередки случаи аутоиммунных заболеваний. У другого представителя домашних животных – кошки – эти заболевания встречаются значительно реже (Gershwin, 2007). Полученные данные, по-ви-



димому, могут свидетельствовать и о тесном функциональном взаимодействии поведения, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и иммунной систем и их сопряженном изменении при доместикационном преобразовании животных.

В заключение настоящей статьи следует еще раз подчеркнуть отмеченную выше большую роль глюкокортикоидов не только в поддержании гомеостаза, но и в процессе развития. В последнее время активно обсуждается участие эпигенетических изменений в формообразовательных процессах. Одним из молекулярных механизмов эпигенетических модификаций является метилирование ДНК (Jablonka, Lamb, 2002; Guerrero-Bosagna *et al.*, 2005; Peaston, Whitelaw, 2006). Нами накоплен некоторый экспериментальный материал на моделях доместикации животных, указывающий на то, что глюкокортикоиды могут вовлекаться в регуляцию эпигенетических модификаций.

### Благодарности

Авторы благодарны Л.Н. Трут за обсуждение и полезные замечания. Работа поддержана грантом РФФИ №08-04-01412 и программой Президиума РАН «Биоразнообразии и динамика генофондов».

### Литература

- Науменко Е.В., Беляев Д.К. Нейроэндокринные механизмы при доместикации животных // Тр. XIV Междунар. генет. конгр. М.: Наука, 1981. С. 231–239.
- Оськина И.Н., Плюснина И.З., Сысолетина А.Ю. Влияние отбора по поведению на гипофизарно-надпочечниковую функцию серых крыс *Rattus norvegicus* в постнатальном онтогенезе // Журн. эвол. биохим. и физиологии. 2000. Т. 36. С. 120–126.
- Прасолова Л.А., Оськина И.Н., Шихевич С.Г. Влияние рестрикционного стресса на некоторые морфофункциональные характеристики селезенки у крыс разного поведения // Морфология. 2004. Т. 125. С. 59–63.
- Трут Л.Н., Науменко Е.В., Беляев Д.К. Изменение гипофизарно-надпочечниковой функции серебристо-черных лисиц при селекции по поведению // Генетика. 1972. Т. 8. С. 35–43.
- Трут Л.Н., Оськина И.Н. Возрастные изменения уровня кортикостероидов в крови у лисиц разного поведения // Докл. АН СССР. 1985. Т. 281. № 3. С. 1010–1014.
- Шихевич С.Г., Оськина И.Н., Плюснина И.З. Реакция гипофизарно-надпочечниковой системы на стрессорные и иммунные стимулы у серых крыс, селекционируемых по поведению // Рос. физиол. журнал им. И.М. Сеченова. 2002. Т. 88. № 6. С. 781–789.
- Belyaev D.K. Domestication of animals // Science. 1969. № 1. P. 47–52.
- Besedovsky H.O., del Rey A. Immune–neuro–endocrine interactions: facts and hypotheses // Endocr. Rev. 1996. V. 17. P. 64–102.
- Besedovsky H.O., del Rey A. Physiology of psychoneuroimmunology: A personal view // Brain. Behav. Immun. 2007. V. 21. P. 34–44.
- Castro M.G., Morrison E. Post-translational processing of proopiomelanocortin in the pituitary and the brain // Crit. Rev. Neurobiol. 1997. V. 11. P. 35–57.
- Datson N.A., Morsink M.C., Meijer O.C., de Kloet E.R. Central corticosteroid actions: Search for gene targets // Eur. J. Pharmacol. 2008. V. 583. P. 272–289.
- De Kloet E.R. Brain corticosteroid receptor balance and homeostatic control // Front. Neuroendocrinol. 1991. V. 12. P. 95–164.
- De Kloet E.R. Hormones and stressed brain // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2004. V. 1018. P. 1–15.
- Eipper B.A., Mains R.E. Structure and biosynthesis of pro-adrenocorticotrophin/endorphin and related peptides // Endocr. Rev. 1980. V. 1. P. 1–27.
- Elenkov I.J. Glucocorticoids and the Th1/Th2 Balance // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2004. V. 1024. P. 138–146.
- Erickson K., Drevets W., Schulkin J. Glucocorticoid regulation of diverse cognitive functions in normal and pathological emotional states // Neurosci. Biobehav. Rev. 2003. V. 27. P. 233–246.
- Eskandari F., Webster J.I., Sternberg E.M. Neural immune pathways and their connection to inflammatory diseases // Arthritis Res. Ther. 2003. V. 5. P. 251–265.
- Feldman S., Weidenfeld J. Neural mechanisms involved in the corticosteroid feedback effects on the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis // Prog. Neurobiol. 1995. V. 45. P. 129–141.
- Fleshner M., Deak T., Nguyen K.T. *et al.* Endogenous glucocorticoids play a positive regulatory role in the anti-keyhole limpet hemocyanin *in vivo* antibody response // J. Immunol. 2001. V. 166. P. 3813–3819.
- Franchimont D. Overview of the actions of glucocorticoids on the immune response: a good model to characterize new pathways of immunosuppression for new treatment strategies // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2004. V. 1024. P. 124–137.
- Gershwin L.G. Veterinary autoimmunity: autoimmune diseases in domestic animals // Ann. N.Y. Acad. Sci.

2007. V. 1109. P. 109–116.
- Guerrero-Bosagna C., Sabat P., Valladares L. Environmental signaling and evolutionary change: can exposure of pregnant mammals to environmental estrogens lead to epigenetically induced evolutionary changes in embryos? // *Evol. Dev.* 2005. V. 7. P. 341–50.
- Gulevich R.G., Oskina I.N., Shikhevich S.G. *et al.* Effect of selection for behavior on pituitary-adrenal axis and proopiomelanocortin gene expression on silver foxes (*Vulpes vulpes*) // *Physiol. Behav.* 2004. V. 82. P. 513–518.
- Heesen C., Gold S.M., Huitinga I., Reul J.M. Stress and hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis – a review // *Psychoneuroendocrinology.* 2007. V. 32. P. 604–618.
- Jablonka E., Lamb M.J. The changing concept of epigenetics // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2002. V. 981. P. 82–96.
- Kidd P. Th1/Th2 balance: the hypothesis, its limitations, and implications for health and disease // *Altern. Med. Rev.* 2003. V. 8. P. 223–246.
- Korte S.M. Corticosteroids in relation to fear, anxiety and psychopathology // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2001. V. 25. P. 117–142.
- McEwen B.S., Biron C.A., Brunson K.W. *et al.* The role of adrenocorticoids as modulators of immune function in health and disease: neural, endocrine and immune interactions // *Brain Res. Rev.* 1997. V. 23. P. 79–133.
- Moncek F., Kvetnansky R., Jezova D. Differential responses to stress stimuli of Lewis and Fischer rats at the pituitary and adrenocortical level // *Endocr. Regul.* 2001. V. 35. P. 35–41.
- Morand E.F., Leech M. Hypothalamic–pituitary–adrenal axis regulation of inflammation in rheumatoid arthritis // *Immunol. Cell Biol.* 2001. V. 79. P. 395–399.
- Naumenko E.V., Popova N.K., Nikulina E.M. *et al.* Behavior, adrenocortical activity, and brain monoamines in Norway rats selected for reduced aggressiveness towards man // *Pharm. Biochem. Behav.* 1989. V. 33. P. 85–91.
- Oskina I.N. Analysis of the functional state of the pituitary-adrenal axis during postnatal development of domesticated silver foxes (*Vulpes vulpes*) // *Scientifur.* 1996. V. 20. № 2. P. 159–167.
- Owen D., Andrews M.H., Matthews S.G. Maternal adversity, glucocorticoids and programming of neuroendocrine function and behaviour // *Neurosci. Biobeh. Rev.* 2005. V. 29. P. 209–226.
- Peaston A.E., Whitelaw E. Epigenetics and phenotypic variation in mammals // *Mamm. Genome.* 2006. V. 17. P. 365–374.
- Raison C.L., Miller A.H. When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders // *Am. J. Psychiatry.* 2003. V. 160. P. 1554–1565.
- Sapolsky R.M., Romero L.M., Munck A.U. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions // *Endocr. Rev.* 2000. V. 21. P. 55–89.
- Seckl J.R., Meaney M.J. Glucocorticoid «programming» and PTSD risk // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2006. V. 1071. P. 351–378.
- Shanks N., Kusnecov A.W. Differential immune reactivity to stress in BALB/cByJ and C57BL/6J mice: *in vivo* dependence on macrophages // *Physiol. Behav.* 1998. V. 65. P. 95–103.
- Vassilopoulos D., Mantzoukis D. Dialogue between the brain and the immune system in inflammatory arthritis // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2006. V. 1088. P. 132–138.
- Wrona D. Neural-immune interactions: An integrative view of the bidirectional relationship between the brain and immune systems // *J. Neuroimmunol.* 2006. V. 172. P. 38–58.

**ALTERATIONS IN THE HYPOTHALAMUS-PITUITARY-ADRENAL  
AND IMMUNE SYSTEMS DURING SELECTION OF ANIMALS  
FOR TAME BEHAVIOR**

**I.N. Oskina, Yu.E. Herbeck, S.G. Shikhevich, I.Z. Plyusnina, R.G. Gulevich**

Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, Novosibirsk, Russia, e-mail: [oskina@bionet.nsc.ru](mailto:oskina@bionet.nsc.ru)

**Summary**

This work concerns changes of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and the immune system during selection of animals for tame behaviour. Data on the HPA function in silver foxes and Norway rats at the current selection stage are reported. Comparison of the activity of the HPA axis in animals of various selection generations shows that the differences in HPA activity increase in the course of selection. It is the first report demonstrating that selection for tame behaviour decreases the humoral immune response and increases the cell-mediated one. Role of glucocorticoids in immune system changes during animal domestication is discussed.