

# ОКСИТОЦИН: КОЭВОЛЮЦИЯ ЧЕЛОВЕКА И ДОМЕСТИЦИРОВАННЫХ ЖИВОТНЫХ

Ю.Э. Гербек<sup>1</sup>✉, Р.Г. Гулевич<sup>1</sup>, Д.В. Шепелева<sup>1</sup>, В.В. Гриневич<sup>2</sup>✉

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия

<sup>2</sup> Группа по изучению нейропептидов им. Шаллера, Немецкий центр исследований рака, Центральный институт психического здоровья, Гейдельбергский университет, Гейдельберг, Маннгейм, Германия

Нейропептид окситоцин (ОТ) и его гомологи синтезируются специализированными нейронами, сосредоточенными у позвоночных животных в эволюционно-древнем отделе головного мозга – гипоталамусе. Аксоны ОТ нейронов следуют в нейрогипофиз, откуда ОТ выделяется в общий кровоток. Наряду с этим коллатерали аксонов ОТ нейронов, как показано у млекопитающих, следуют в различные отделы переднего мозга, в которых ОТ модулирует активность локальных нейронных цепей. На поведенческом уровне ОТ облегчает внутривидовые социальные контакты у млекопитающих, используя широкую палитру механизмов: от подавления активности нейроэндокринной оси стресса до прямого действия на нейроны структур мозга, участвующих в контроле социального поведения. Работы последних лет продемонстрировали участие ОТ в формировании социальных связей между одомашненными животными (собаки, овцы, коровы) и человеком. Они указывают на связь повышенной концентрации эндогенного окситоцина в периферическом кровотоке (и других жидкостях организма, в том числе слюне и моче) и проявлений коммуникативного поведения у животных по отношению к человеку и между собой. Описано, что у домашних животных периферический уровень ОТ коррелирует с частотой контактов с человеком и внутривидовым социальным поведением. Кроме того, в литературе приводятся эксперименты с интраназальным введением ОТ собакам, что, как и при высоком уровне эндогенного ОТ, приводит к повышению частоты контактов с хозяином. Известно, что одомашненные животные характеризуются выраженным социально-коммуникативным поведением, сниженными агрессией и стресс-ответом. Поэтому в данном кратком обзоре мы также затрагиваем вопросы роли ОТ в регуляции различных форм социального поведения: от моногамных отношений до материнского поведения и социального распознавания у людей и животных, а также касаемся значения ОТ в модуляции агрессивного поведения и снижении стресс-реакции и тревожности. При систематизации накопленных данных предложены новые возможности изучения роли ОТ в коммуникативных контактах между одомашненным животным и человеком, сформировавшихся в процессе совместной эволюции на протяжении последних 10–15 тыс. лет.

Ключевые слова: окситоцин; эволюция; доместикация; серебристо-черная лисица; собака; волк; человек и животные.

## КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:

Гербек Ю.Э., Гулевич Р.Г., Шепелева Д.В., Гриневич В.В. Окситоцин: коэволюция человека и доместичированных животных. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2016;20(2):220-227. DOI 10.18699/VJ16.145

## HOW TO CITE THIS ARTICLE:

Herbeck Yu.E., Gulevich R.G., Shepeleva D.V., Grinevich V.V. Oxytocin: co-evolution of human and domesticated animals. Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2016;20(2):220-227. DOI 10.18699/VJ16.145

## REVIEW

Received 11.01.2016 г.

Accepted for publication 08.02.2016 г.

© AUTHORS, 2016

## Oxytocin: co-evolution of human and domesticated animals

Yu.E. Herbeck<sup>1</sup>✉, R.G. Gulevich<sup>1</sup>, D.V. Shepeleva<sup>1</sup>, V.V. Grinevich<sup>2</sup>✉

<sup>1</sup> Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, Russia

<sup>2</sup> Schaller Research Group on Neuropeptides, German Cancer Research Center, Central Institute of Mental Health and University of Heidelberg, Heidelberg, Mannheim, Germany

The neuropeptide oxytocin (OT) and its homologues are produced in specialized neurons located in Vertebrates exclusively in a deep and evolutionarily old part of the forebrain, the hypothalamus. The axons of OT neurons form the classical hypothalamic-neurohypophyseal tract terminating on blood vessels of the neurohypophysis to release OT into the systemic blood circulation. However, as was recently demonstrated in mammals, collaterals of OT axons concomitantly project to various forebrain regions to modulate the activity of local networks. At the behavioral level, OT facilitates intraspecific social contacts in mammals via various mechanisms ranging from the suppression of neuroendocrine stress responses to the direct OT action on neurons of socially relevant brain regions. Recent reports indicated possible contribution of OT to the formation of the social bond between domesticated mammals (dog, sheep, cattle) and humans. Indeed, social interaction between humans and a domesticated animal resulted in the elevation of peripheral OT levels (in blood, saliva or urine) and, in congruence, exogenous (intranasal) OT application led to more frequent contacts between the owner and the domesticated animal. It has been known for decades that domesticated animals exhibit profound socio-communicative abilities accompanied by suppressed aggression and stress responsiveness. These peculiarities of their behavior and physiology may be influenced by the activity of the central OT system. Therefore, in the present mini-review we focus on the role of OT in the orchestration of distinct forms of social behavior, including the monogamous bond, maternal care, social memory and recognition, aggression, and anxiety. As a conclusion, we propose possible directions for exploration of the OT contribution to empathy between humans and domesticated animals, which was likely established in the course of their co-evolution during last 10,000–15,000 years.

Key words: oxytocin; evolution; domestication; silver fox; dog; wolf; human-animal bond.

...собаки, выражая свою привязанность, любят тереться около хозяина и довольны, когда он ласкает и гладит их, так как вследствие ухаживания за собственными щенятами прикосновение к любимому предмету неразрывно ассоциировалось в их уме с ощущением привязанности.

Ч. Дарвин. О выражении ощущений  
у человека и животных

Гипоталамический нейропептид окситоцин (ОТ) – молекула десятилетия – в настоящее время привлекает внимание как специалистов в области нейробиологии, так и широкой общественности. Этот интерес вызван его положительным эффектом на социальное поведение у различных видов позвоночных и человека.

Задолго до того как du Vigneaud с коллегами в 1954 г. синтезировали окситоцин (du Vigneaud et al., 1954) (Нобелевская премия по химии 1955 г.), немецкий анатом Ernst Scharer открыл гигантские клетки в гипоталамусе у костистых рыб, позднее названные магнотеллюлярными нейронами (Scharer, 1928). Эти нейроны были найдены у представителей всех классов позвоночных и, как было показано, продуцируют окситоцин и вазопрессин, а также их гомологи (Knobloch, Grinevich, 2014; Grinevich et al., 2015, 2016). В качестве нейроэндокринного фактора окситоцин поступает в заднюю долю гипофиза, а затем в кровь и оказывает влияние на периферические мишени, контролируя обратный захват натрия в почках и модулируя активность автономной нервной системы, метаболические процессы, ноцицепцию, обезболивание и иммунный ответ (Grinevich et al., 2015, 2016; Eliava et al., 2016). Окситоцин играет важную роль в процессе родов и лактации у млекопитающих, метании икры у рыб и амфибий, откладывании яиц у рептилий и птиц. Несмотря на сходство химической структуры окситоцина и его гомологов, пути транспорта окситоцина в мозге существенно изменялись в ходе эволюции. В то время как у низших позвоночных (рыбы и амфибии) гомологи окситоцина преимущественно выделяются непосредственно в спинномозговую жидкость, у более эволюционно продвинутых позвоночных нейропептид высвобождается в различных отделах переднего мозга, ствола и спинного мозга (так называемое выделение ОТ из терминалей аксонов) (Knobloch, Grinevich, 2014). Важно отметить, что параллельно с изменением в механизмах высвобождения окситоцина в мозге экспрессия рецепторов окситоцина так же широко изменяется в зависимости от специализации отдельных структур мозга, в большой степени соответствуя аксональному транспорту окситоцина (Grinevich et al., 2015, 2016). Этот эволюционно выработанный механизм позволяет по-новому взглянуть на организацию центральной окситоцин-эргической системы, которая имеет большое сходство с другими нейромодуляторными системами мозга, в частности с дофаминовой и серотониновой. Действительно, выделение ОТ из терминалей аксонов в разных структурах головного мозга позволяет определить различное влияние окситоцина на регуляцию специфических типов поведения, контролирующихся определенными участками мозга.

## Эволюция коммуникативного поведения и его регуляция окситоцином

### Моногамные отношения, родительское и социальное поведение

Исследования разных видов млекопитающих, в большей степени грызунов и человека, выявили ряд форм социального поведения, в регуляции которых участвуют ОТ и его рецептор. У некоторых рыб, земноводных, пресмыкающихся и птиц также показана роль гомологов ОТ в социальном поведении (см. Knobloch, Grinevich, 2014). Так, изотоксин, введенный в преоптическую область переднего гипоталамуса, усиливает социальную вокализацию у рыбы-мичмана (*Porichthys notatus*) (Goodson, Bass, 2000). У крыс и мышей показано участие ОТ в социальном распознавании и памяти, куда входит способность отличить знакомую особь от незнакомой. Этот вид поведения является важным фактором формирования социальной структуры популяции и влияет на уровень социальной агрессии (Бондарь, Кудрявцева, 2005). Одним из способов оценки социальной памяти является определение времени, проведенного рядом с другим животным. Рядом со знакомой особью животное проводит меньше времени (Ross, Young, 2009). Показано, что введение окситоцина в различные структуры мозга крысы (включая латеральный желудочек, гиппокамп, медиальную преоптическую область или обонятельные луковицы) снижает время, проведенное около знакомой особи, тогда как введение антагониста окситоцина, наоборот, существенно снижает социальную память (Popik et al., 1992; Benelli et al., 1995; Ross, Young, 2009). Изучение линий мышей, нокаутных по генам ОТ или ОТ рецептора, показало их сниженную способность к социальному распознаванию. Эти мыши не запоминали социальные запаховые сигналы, однако нарушение в системе ОТ не влияло на их способность запоминать и распознавать несоциальные запахи (Ferguson et al., 2001). Введение ОТ в медиальное ядро миндалины восстанавливало способность мышей к социальному распознаванию.

Социальные эффекты ОТ также были хорошо изучены в серии экспериментов на желтобрюхих полевках (*Microtus ochrogaster*). У особей данного вида, характеризующихся моногамностью, уровень экспрессии ОТ рецептора в мозге коррелирует со степенью предпочтения к половому партнеру (Ross, Young, 2009). Более того, введение ОТ или аденоассоциированного вирусного вектора, содержащего ДНК ОТ рецептора, в желудочек мозга самок способствовало формированию устойчивых пар и повышало количество социальных контактов (Cho et al., 1999). Напротив, введение антагониста ОТ в префронтальную

кору, прилежащее ядро (*nucleus accumbens*) или антагониста ОТ рецептора в боковой желудочек мозга снижало у самок предпочтение к партнеру без значительного снижения количества спариваний (Insel, Hulihan, 1995; Young et al., 2001; Ross, Young, 2009). Поэтому неудивительно, что при сравнении мозга двух видов полевок – моногамной желтобрюхой (*Microtus ochrogaster*) и полигамной горной (*Microtus montanus*) – большее количество ОТ рецептора было обнаружено у моногамного вида в прилежащем ядре и вентральном стриатуме (Young et al., 2001).

Широко известно, что ОТ играет ключевую роль в инициации родов, кормлении и материнском поведении млекопитающих (Francis et al., 2000; Ross, Young, 2009). Кроме того, ОТ участвует в регуляции коммуникативного поведения по отношению к новорожденным детенышам у нерожавших самок полевок: 50 % самок желтобрюхой полевки проявляют «спонтанную» материнскую заботу (Olazábal, Young, 2005), причем, показано, что у таких самок повышено количество ОТ рецептора в прилежащем и хвостом ядрах мозга, а введение антагониста ОТ в прилежащее ядро ингибирует «спонтанное» материнское поведение (Olazábal, Young, 2006). Таким образом, рассматривая социальное поведение по отношению как к половому партнеру, так и новорожденным детенышам, логично заключить, что у самок моногамных полевок ОТ играет определяющую роль в коммуникативном поведении.

### Окситоцин и снижение агрессии

Помимо участия в коммуникативном поведении, ОТ связан с регуляцией разных форм агрессивного поведения (Bosch, Neumann, 2012; Calcagnoli et al., 2013, 2014). Исследования на самцах крыс Groningen 35-го поколения разведения в неволе, имеющих довольно большой разброс межсамцовой агрессии, выявили обратную зависимость между уровнем агрессии и количеством мРНК ОТ в паравентрикулярном ядре гипоталамуса, а введение ОТ в желудочек мозга вызывало дозозависимое понижение агрессивности этих крыс, причем ярче эффект проявлялся у более агрессивных крыс (Calcagnoli et al., 2013, 2014). В ранних исследованиях не было показано такого четкого эффекта ОТ, скорее всего, из-за более низкого уровня агрессивности у большинства лабораторных линий по сравнению с крысами Groningen (de Boer et al., 2003). С другой стороны, в ряде исследований, в особенности на человеке, показана индивидуальность эффектов ОТ, которая зависит от ситуации, физиологических и генетических особенностей организма (Bartz et al., 2011; Olf et al., 2013). Однако следует подчеркнуть, что оценка количества рецептора ОТ в мозге крыс Groninger, в противоположность самому ОТ, выявила прямую взаимосвязь между уровнем агрессии и количеством рецептора в центральной миндалине и опорном ядре терминального тяжа (*Bed nucleus of stria terminalis*). Вероятно, именно большее количество рецептора ОТ и является причиной более яркого эффекта от введения ОТ в желудочек мозга у наиболее агрессивных крыс (Calcagnoli et al., 2014).

Несколько иная картина наблюдается при агрессии у самок крыс. В конце подросткового периода развития агрессия, направленная на самку того же возраста, со-

впадает с пониженной активацией ОТ нейронов в паравентрикулярном ядре (de Jong et al., 2014). При этом, как и у самцов, введение ОТ в латеральный желудочек мозга также приводило к снижению агрессии, однако эффекта не наблюдалось у крыс линии НАВ, характеризующихся повышенной тревожностью и агрессией (de Jong et al., 2014). В противоположность этому, материнские агрессия и забота, по-видимому, связаны с повышенным количеством ОТ в мозге, а именно в таких структурах, как центральная миндалина, паравентрикулярное ядро гипоталамуса, опорное ядро терминального тяжа, хотя эффекты ОТ во многом зависят от генотипа животных (Bosch, Neumann, 2012).

### Окситоцин, нейроэндокринная гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальная система и тревожность

В течение последних 20 лет (см. Neumann, 2008) было многократно показано, что ОТ подавляет реакцию гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы (ГГАС) в ответ на разные виды стресса как при его центральном введении у животных (Windle et al., 2004), так и после интраназального применения у людей (Meinlschmidt, Heim, 2007). В обоих случаях происходило снижение уровней кортикостерона (грызуны), кортизола (приматы) и АКГГ, зависящих от вводимой концентрации ОТ. Основной мишенью ОТ являются центральные нейроны ГГАС, синтезирующие кортиколиберин (Jurek et al., 2015). Однако эти нейроны не содержат ОТ рецепторов и действие ОТ, скорее всего, опосредовано гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК) (Bülbül et al., 2011).

Наряду с нейроэндокринным эффектом ОТ на ГГАС этот нейропептид оказывает мощное анксиолитическое действие (Neumann, Landgraf, 2012), опосредованное его действием на ГАМК-эргические нейроны центрального ядра миндалины (Huber et al., 2005; Viviani et al., 2011), что также подтверждается данными функциональной магнитно-резонансной томографии после интраназального введения ОТ (Kirsch et al., 2005; Domes et al., 2007).

### Окситоцин и коэволюция взаимоотношений человека и животных

Эволюция современного человека связана с одомашниванием (или доместикацией) животных, поскольку в процессе одомашнивания человек создал для себя новую среду, значительно повлиявшую на все стороны его жизни. Таким образом, процесс развивался в двух направлениях: человек положил начало одомашниванию животных, а доместикация стала одним из важнейших факторов формирования социальной структуры человеческого общества (Price, 2002). Схожи даже социальные сигналы, такие как обмен взглядами, позы или мимика, не только в общении между человеком и животными, но и во время внутривидовых межличностных контактов (Kujala et al., 2012; Palagi et al., 2015). Отсутствие агрессии к человеку у домашних животных связывают со снижением стресс-активности при доместикации (Belyaev, 1979; Беляев, 1981; Трут и др., 2004; Trut et al., 2004; Jensen, 2014). Доместичированные животные не только не проявляют агрессию, но испытывают положительные эмоции при

встрече с хозяином. Механизмы формирования подобного поведения могут быть связаны с ОТ, который, с одной стороны, подавляет активность ГГАС (Neumann, 2008), а с другой – в ряде случаев способствует социальному и коммуникативному поведению (Ross, Young, 2009).

В исследованиях последних лет было показано, что три одонуклеотидных полиморфизма (ОНП) в промоторе гена ОТ рецептора собаки ассоциированы с реакцией на человека. ОНП 212A/G связан со степенью желания собаки взаимодействовать как с незнакомцем, так и с хозяином (собаки-носители аллеля G менее склонны к взаимодействию) (Kis et al., 2014). ОНП 19131A/G и rs8679684 ассоциированы с уровнем проявления дружелюбного поведения собак в ответ на пассивное, а также угрожающее поведение незнакомца. Однако в данном случае, в отличие от 212A/G, у двух разных пород собак одни и те же аллели были связаны с проявлением противоположных типов поведения.

Важным отличием одомашнированных животных, в особенности собак, от других животных является хорошее распознавание некоторых коммуникативных сигналов, которые использует человек: собака находит по жестам или направлению взгляда человека спрятанную еду и делает это значительно лучше, чем шимпанзе и прирученные волки (Hare et al., 2012). Другим социальным сигналом, которым пользуются собаки при коммуникации с человеком, является обмен взглядами, чего не наблюдается у прирученных волков (Miklósi et al., 2003; Nagasawa et al., 2015). Основываясь на описанных выше особенностях собак, можно предположить, что эволюционное возникновение схожих коммуникативных сигналов человека и одомашнированных животных происходило из-за одинаковой направленности естественного отбора в процессе антропогенеза и искусственного – при исторической одомашнивания (Briine, 2007; Trut et al., 2009; Hare et al., 2012). По-видимому, естественный отбор по поведению при эволюционном становлении человека был направлен на снижение агрессивности, что привело к возникновению целого комплекса физиологических и морфологических признаков, схожих у человека и одомашнированных животных (Briine, 2007; Hare et al., 2012).

В недавних исследованиях было показано, что обмен взглядами между собакой и ее хозяином, связанный с положительным эмоциональным состоянием, вызывает повышение концентрации ОТ в моче как у собаки, так и ее хозяина (Nagasawa et al., 2015). Однако по этим показателям следует очень осторожно судить об активности ОТ системы в мозге, поскольку выделение ОТ в кровь (а отсюда в слюну или мочу) не всегда коррелирует с локальным выделением ОТ из аксональных терминалей в различных областях головного мозга (Knobloch et al., 2012; Grinevich et al., 2015, 2016). Соответственно, в экспериментах на человеке введение ОТ (обычно в виде спрея в нос) стимулирует обмен взглядами, улучшает память на лица и потенцирует социальный эмоциональный ответ (Bartz et al., 2011). Аналогичный эффект ОТ вызывает и у собак: после интраназальной аппликации ОТ повышается продолжительность обмена взглядами с хозяином (1), что приводит к повышению концентрации окситоцина в моче хозяина (Nagasawa et al., 2015); улучшается распознава-

ние жестов, указывающих место нахождения спрятанной пищи (2) (Oliva et al., 2015), и повышается количество контактов с хозяином и другими собаками (3) (Romero et al., 2014). Интересный результат показал эксперимент, в котором определенное местоположение миски соответствовало наличию или отсутствию корма: если миска располагалась между привычными объектами, то к выводу, что в ней есть корм, были более склонны собаки, которым предварительно вводили окситоцин (Kis et al., 2015). Эффект был особенно ярко выражен, если около миски стоял человек. Вероятно, эффект ОТ был связан с подавлением стресса и тревожности в условиях социального контекста (т.е. повышения количества взглядов в глаза человеку, восприятие вербальных сигналов), что могло снижать напряженность и вызывать положительные эмоции (Kis et al., 2015).

Просоциальные эффекты ОТ были отмечены не только у собак: ягнята проявляют привязанность к человеку, ухаживающему за ними, схожую с привязанностью к матери (Nowak, Voivin, 2015). Удивительно, что у ягнят концентрация ОТ в крови повышалась как при сосании молока матери, так и при контакте с человеком. Более того, присутствие человека вызывает у ягнят повышение активности ОТ нейронов и ряда структур мозга, ими иннервируемых (как обнаружено у крыс) и участвующих в возникновении эмоций и социальном распознавании (Nowak, Voivin, 2015). Вероятно, эволюционное происхождение одомашнированного поведения может восходить к взаимоотношениям матери и детеныша, что отмечал еще Ч. Дарвин (Darwin, 1872), и эмпатия человека, направленная на домашних животных, могла возникнуть при генетической и культурной коэволюции (Bradshaw, Paul, 2010). На ранних этапах развития человека способность ухаживать за детенышами животных, возможно, была выбрана в качестве показателя уровня будущей материнской заботы для девочек-подростков. Кроме того, формирование эмпатии, направленной на животных, могло дать группам и эволюционное преимущество в охоте и приручении животных (Bradshaw, Paul, 2010).

Важным для изучения социального поведения, характерного для человека и одомашнированных животных, является сравнение полиморфизма гена рецептора ОТ у человека, бонобо и шимпанзе (Staes et al., 2014). Отбор на снижение агрессии, по-видимому, играл существенную роль в эволюции человека и бонобо, что не происходило в эволюции шимпанзе (Briine, 2007; Hare et al., 2012). Известно, что ОНП rs53576 (A/G) ассоциирован с социальным поведением человека (Rodrigues et al., 2009; Lucht et al., 2009). Носители аллеля A чаще, чем индивидуумы с генотипом GG, характеризуются сниженным уровнем эмпатии и просоциального поведения. Хотя у исследованных шимпанзе и бонобо аллелей A обнаружено не было, у шимпанзе в том же регионе были идентифицированы другие ОНП, которые могут являться функциональными (Staes et al., 2014). Отсутствие полиморфизма в исследованном районе гена рецептора ОТ бонобо может быть связано с гораздо более выраженной эмпатией, чем у шимпанзе и человека. Однако следует подчеркнуть, что шимпанзе, несмотря на известную внутривидовую агрессию, способны проявлять эмпатию

к соплеменникам (de Waal, 2008). Более того, обнаружено повышение концентрации ОТ в моче шимпанзе, если она поделилась пищей со знакомой или незнакомого особью (Wittig et al., 2014).

## Перспективы

### Окситоцин и социальное поведение у доместичированных животных

Основы социального поведения доместичированных животных до сих пор во многом неясны (см. Price, 2002; Trut et al., 2009). Однако исследования ОТ системы у домашних животных, которые активно проводятся в последние годы, позволяют по-новому взглянуть на данную проблему, хотя следует признать несколько ограничений, которые необходимо учитывать при интерпретации полученных данных. Во-первых, эффект ОТ как у животных, так и у человека индивидуален и зависит от многих факторов, таких как эндогенный уровень ОТ (Bartz et al., 2011; Romero et al., 2014) и гендер-зависимый эффект (Bosch, Neumann, 2012; Rilling et al., 2014; Nagasawa et al., 2015; Oliva et al., 2015). Во-вторых, ОТ может иметь просоциальный эффект, направленный на знакомых индивидуумов, и антисоциальный – на незнакомых (Shamay-Tsoory et al., 2009; de Dreu et al., 2011). При этом может наблюдаться и третий вариант поведения: после интраназального введения ОТ собаки менее дружелюбно ведут себя в ответ на угрожающее поведение хозяина и в то же время могут чаще обмениваться взглядом с незнакомым экспериментатором или хозяином, ведущим себя нейтрально (Hernádi et al., 2015). Примечательно, что у телок с высоким уровнем ОТ было повышено число как коммуникативных, так и, наоборот, агрессивных взаимодействий между собой (Yayou et al., 2015).

### Моделирование эволюционных преобразований поведения при доместикации

В исследовании роли окситоцина при доместикации существенной проблемой является то, что в экспериментах в основном используются собаки. Они прошли путь породообразования, что наложило существенный отпечаток на их поведение. Кроме того, при сравнении собаки с волком, как в исследовании Nagasawa et al., 2015, следует учитывать, что сравнение проводится с современным волком, который прошел свой путь эволюции, хоть и без столь резких преобразований. Результаты исследования уровня окситоцина у прирученных волков (Nagasawa et al., 2015) вызывают сложности в интерпретации, так как ранние постнатальные воздействия (например, хэндлинг) могут оказывать влияние на количество окситоцина (Alves et al., 2015). Решением указанных проблем может стать использование экспериментальной модели доместикации на серебристо-черной лисице, полученной путем многолетней селекции по поведению на толерантную, а затем эмоционально-положительную реакцию по отношению к человеку (Belyaev, 1979; Беляев, 1981; Трут и др., 2004; Trut et al., 2004, 2009). Преимущество данной модели состоит в том, что она позволяет проводить сравнительный анализ животных этих модельных популяций с животными исходных популяций, живущими в тот же

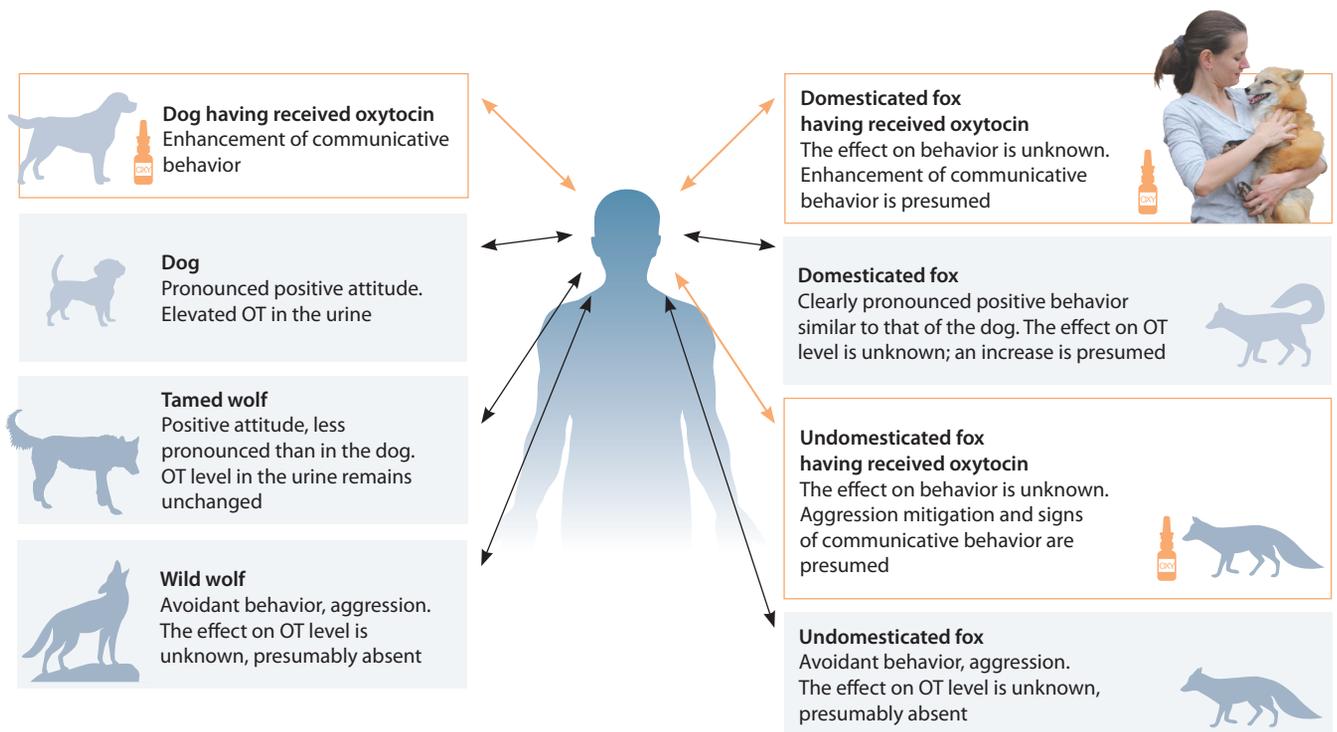
период и в тех же условиях, а также исключить влияние вторичного отбора при породообразовании. Контакт лисиц с человеком при содержании минимален и исключает эффект неонатального хэндлинга.

Доместицируемые лисицы обладают рядом признаков, которые могут быть ассоциированы с активностью ОТ системы. Это и эмоционально-положительное отношение к присутствию человека, проявляющееся в следующем. При приближении экспериментатора (как знакомого, так и незнакомого) доместичируемые лисицы смотрят в сторону человека, стремятся к нему, покорно прижимают уши, виляют хвостом, скулят, издают шумные звуки при частом поверхностном дыхании, скребут лапами клетку и миску, привлекая внимание человека, прижимаются к стенке клетки вблизи человека. При движении руки по клетке лисицы «играют», следуя за ней, а при тактильном контакте предлагая чесать туловище и голову, переворачиваются на спину, позволяя чесать живот, выражая доверие к человеку. Социализированные лисицы, которые жили с экспериментаторами, как и собаки, выражали больше позитивных реакций по отношению к знакомому человеку, стремились лизать ему руки и лицо (Belyaev, 1979; Беляев, 1981). Поэтому по аналогии с собаками, приближение к которым знакомого человека, а также вербальный и физический контакт вызывают повышение ОТ в крови (Rehn et al., 2014), можно ожидать подобное повышение и у доместичируемых лисиц.

Обычно процесс доместикации связывают со снижением стресс-реактивности у диких животных, что позволяет им не воспринимать человека как стресс-агента (Belyaev, 1979; Беляев, 1981; Трут и др., 2004; Trut et al., 2004, 2009; Jensen, 2014). Доместицируемые лисицы также отличаются существенным снижением стресс-реактивности и активности ГГАС во всех ее звеньях (Трут и др., 2004; Trut et al., 2004, 2009). Эти различия также могут быть связаны с центральным ингибирующим эффектом ОТ (Windle et al., 2004).

Существенным отличием доместичированных животных от диких, как указывалось выше, является хорошее распознавание социальных сигналов человека, и ОТ играет важную роль в этом процессе, что должно распространяться и на лисиц, так как щенки доместичируемых лисиц распознают указательные жесты человека так же, как щенки собак, и лучше, чем щенки неселекционированных лисиц (Hare et al., 2005). Это позволяет предполагать, что способность у доместичированных животных к распознаванию коммуникативных сигналов человека имеет генетическую компоненту, а также что ее возникновение в процессе доместикации может быть связано с изменением систем, формирующих агрессивное, толерантное или эмоционально-положительное поведение (Hare et al., 2012), т. е. систем, среди которых центральное место занимает ОТ.

Для исследования роли ОТ системы в доместикации серебристо-черных лисиц нам представляется важным провести сравнительный иммуно-гистохимический анализ ОТ в мозге доместичируемых и недоместицируемых лисиц, а также автордиографию его рецептора. Кроме того, учитывая работы последних лет по социальному поведению доместичированных животных и человека (Romero



Interaction with humans induces a positive emotional response and an increase in the level of peripheral oxytocin levels in domesticated animals. Intranasal oxytocin preadministration enhances the communicative behavior in domesticated foxes.

We anticipate that chronic oxytocin administration will enhance the manifestation of communicative behavior in domesticated foxes, whereas in nondomesticated foxes oxytocin will suppress aggression and, possibly, encourage a communicative response to humans.  
OT, oxytocin;  $\longleftrightarrow$  Contact between a human and an animal;  $\longleftrightarrow$  Contact between a human and an oxytocin-treated animal.

et al., 2014; Nagasawa et al., 2015; Oliva et al., 2015), имеет смысл сравнить периферическую концентрацию окситоцина у доместизируемых и недоместицируемых лисиц. Поскольку интраназальное введение ОТ недоместицируемым лисицам может не дать желаемого результата из-за более высокой стрессуемости этих лисиц по сравнению с доместизируемыми, более предпочтительным является активация или подавление ОТ нейронов с применением вирусных и фармакогенетических технологий (Grinevich et al., 2016; Somatic transgenesis..., 2016, в печати). Несмотря на трудоемкость, сравнительные исследования доместизируемых и недоместицируемых лисиц внесут существенный вклад в исследование роли ОТ в процессе доместикации (рисунок).

### Acknowledgments

Yu.E.G., R.G.G. and D.V.Sh. acknowledge the support by State Contract 0324-2015-0012 and the Russian Foundation of Basic Research, project 16-04-00637. V.V.G. acknowledges the support by the Chica and Heinz Schaller Research Foundation.

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

### References

Alves E., Fielder A., Ghabriel N., Sawyer M., Buisman-Pijlman F.T.A. Early social environment affects the endogenous oxytocin system: a review and future directions. *Front. Endocrinol.* 2015;6:32. DOI 10.3389/fendo.2015.00032

Bartz J.A., Zaki J., Bolger N., Ochsner K.N. Social effects of oxytocin in humans: context and person matter. *Trends Cogn. Sci.* 2011;15: 301-309. DOI 10.1016/j.tics.2011.05.002

Belyaev D.K. Destabilizing selection as a factor in domestication. *J. Hered.* 1979;70:301-308.

Belyaev D.K. Destabiliziruyushchiy otbor kak faktor domestikatsii. *Genetika i blagosostoyanie chelovechestva [Destabilizing selection as a factor in domestication. Genetics and Humanity Well-being].* Moscow, Nauka, 1981.

Benelli A., Bertolini A, Poggioli R, Menozzi B, Basaglia R, Arletti R. Polymodal dose-response curve for oxytocin in the social recognition test. *Neuropeptides.* 1995;28(4):251-255. DOI 10.1016/0143-4179(95)90029-2

Bondar N.P., Kudryavtseva N.N. Impaired social recognition in male mice with repeated experience of aggression. *Zhurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti im. I.P. Pavlova = I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity.* 2005; 55(3):378-384.

Bosch O.J., Neumann I.D. Both oxytocin and vasopressin are mediators of maternal care and aggression in rodents: from central release to sites of action. *Horm. Behav.* 2012;61(3):293-303. DOI 10.1016/j.yhbeh.2011.11.002

Bradshaw J.W.S., Paul E.S. Could empathy for animals have been an adaptation in the evolution of Homo? *Anim. Welfare.* 2010;19: 107-112.

Briine M. On human self-domestication, psychiatry, and eugenics. *Philos. Ethics Humanit. Med.* 2007;2:21. DOI 10.1186/1747-5341-2-21

Bülbül M., Babygirija R., Cerjak D., Yoshimoto S., Ludwig K., Takahashi T. Hypothalamic oxytocin attenuates CRF expression via GABA(A) receptors in rats. *Brain Res.* 2011;1387:39-45. DOI 10.1016/j.brainres.2011.02.091

Calcagnoli F., de Boer S.F., Althaus M., den Boer J.A., Koolhaas J.M. Antiaggressive activity of central oxytocin in male rats. *Psychopharmacology.* 2013;229:639-651. DOI 10.1007/s00213-013-3124-7

- Calcagnoli F., Meyer N., De B.S.F., Althaus M., Koolhaas J.M. Chronic enhancement of brain oxytocin levels causes enduring anti-aggressive and pro-social explorative behavioral effects in male rats. *Horm. Behav.* 2014;65:427-433. DOI 10.1016/j.yhbeh.2014.03.008
- Cho M.M., DeVries A.C., Williams J.R., Carter C.S. The effects of oxytocin and vasopressin on partner preferences in male and female prairie voles (*Microtus ochrogaster*). *Behav. Neurosci.* 1999;113:1071-1079. DOI 10.1037/0735-7044.113.5.1071
- Darwin C. The expression of the emotions in man and animals. London: John Murray. 1872. (Russ. ed.: Darwin C. O vyrazhenii oshchushcheniy u cheloveka i zivotnykh. Spb.: Tipografiya F.S. Sushchinskago, 1872).
- de Boer S.F., van der Vegt B.J., Koolhaas J.M. Individual variation in aggression of feral rodent strains: A standard for the genetics of aggression and violence? *Behav. Genet.* 2003;33:485-501. DOI 10.1023/A:1025766415159
- de Dreu C.K.W., Greer L.L., Kleef G.A.V., Shalvi S., Handgraaf M.J.J. Oxytocin promotes human ethnocentrism. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011;108:1262-1266. DOI 10.1073/pnas.1015316108
- de Jong T.R., Beiderbeck D.I., Neumann I.D. Measuring virgin female aggression in the female intruder test (FIT): Effects of oxytocin, estrous cycle, and anxiety. *PLoS One.* 2014;9:e91701. DOI 10.1371/journal.pone.0091701
- de Waal F.B.M. Putting the altruism back into altruism: the evolution of empathy. *Annu. Rev. Psychol.* 2008;59:279-300. DOI 10.1146/annurev.psych.59.103006.093625
- Domes G., Heinrichs M., Gläscher J., Büchel C., Braus D.F., Herpertz S.C. Oxytocin attenuates amygdala responses to emotional faces regardless of valence. *Biol. Psychiatry.* 2007;62:1187-1190. DOI 10.1016/j.biopsych.2007.03.025
- du Vigneaud V., Ressler C., Swan J.M., Roberts C.W., Katsoyannis P.G. Oxytocin: Synthesis. *J. Amer. Chem. Soc.* 1954;76(12):3115-3118. DOI 10.1021/ja01641a004
- Eliava M., Melchior M., Knobloch-Bollmann H.S., Wahis J., da Silva Gouveia, Tang Y., Ciobanu A.C., Triana del Rio R., Roth L.C., Althammer F., Chavant V., Goumon Y., Gruber T., Busnelli M., Chini B., Tan L., Mitre M., Froemke R.C., Chao M.V., Giese G., Sprengel R., Kuner R., Poisbeau P., Seeburg P.H., Stoop R., Charlet A., Grinevich V. A new population of parvocellular oxytocin neurons controlling magnocellular neuron activity and inflammatory pain processing. *Neuron.* 2016;89(6):1291-1304. DOI 10.1016/j.neuron.2016.01.041
- Ferguson J.N., Aldag J.M., Insel T.R., Young L.J. Oxytocin in the medial amygdala is essential for social recognition in the mouse. *J. Neurosci.* 2001;21(20):8278-8285.
- Francis D.D., Champagne F., Meaney M.J. Variations in maternal behaviour are associated with differences in oxytocin receptor levels in the rat. *J. Neuroendocrinol.* 2000;12:1145-1148.
- Goodson J.L., Bass A.H., 2000. Forebrain peptides modulate sexually polymorphic vocal circuitry. *Nature.* 2000;403:769-772. DOI 10.1038/35001581
- Grinevich V., Desarménien M., Chini B., Tauber M., Muscatelli F. Ontogenesis of oxytocin pathways in the mammalian brain: late maturation and psychosocial disorders *Front. Neuroanat.* 2015;8:164. DOI 10.3389/fnana.2014.00164
- Grinevich V., Knobloch-Bollmann H.S., Eliava M., Busnelli M., Chini B. Assembling the puzzle: Pathways of oxytocin signaling in the brain. *Biol. Psychiatry.* 2016;79(3):155-164. DOI 10.1016/j.biopsych.2015.04.013
- Hare B., Plyusnina I., Ignacio N., Schepina O., Stepika A., Wrangham R., Trut L. Social cognitive evolution in captive foxes is a correlated by-product of experimental domestication. *Curr. Biol.* 2005;15:226-230. DOI 10.1016/j.cub.2005.01.040
- Hare B., Wobber V., Wrangham R. The self-domestication hypothesis: evolution of bonobo psychology is due to selection against aggression. *Anim. Behav.* 2012;83:573-585. DOI 10.1016/j.anbehav.2011.12.007
- Hernádi A., Kis A., Kanizsár O., Tóth K., Miklósi B., Topál J. Intranasally administered oxytocin affects how dogs (*Canis familiaris*) react to the threatening approach of their owner and an unfamiliar experimenter. *Behav. Process.* 2015;119:1-5. DOI 10.1016/j.beproc.2015.07.001
- Huber D., Veinante P., Stoop R. Vasopressin and oxytocin excite distinct neuronal populations in the central amygdala. *Science.* 2005;308:245-248. DOI 10.1126/science.1105636
- Insel T.R., Hulihan T.J. A gender-specific mechanism for pair bonding: Oxytocin and partner preference formation in monogamous voles. *Behav. Neurosci.* 1995;109:782-789. DOI 10.1037/0735-7044.109.4.782
- Jensen P. Behavior genetics and the domestication of animals. *Annu. Rev. Anim. Biosci.* 2014;2:85-104. DOI 10.1146/annurev-animal-022513-114135
- Jurek B., Slattery D.A., Hiraoka Y., Liu Y., Nishimori K., Aguilera G., Neumann I.D., van den Burg E.H. Oxytocin regulates stress-induced CRF gene transcription through CREB-regulated transcription coactivator 3. *J. Neurosci.* 2015;35(35):12248-12260. DOI 10.1523/JNEUROSCI.1345-14.2015
- Kirsch P., Esslinger C., Chen Q., Mier D., Lis S., Siddhanti S., Gruppe H., Mattay V.S., Gallhofer B., Meyer-Lindenberg A. Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans. *J. Neurosci.* 2005;25(49):11489-11493. DOI 10.1523/JNEUROSCI.3984-05.2005
- Kis A., Bence M., Lakatos G., Pergel E., Turcsán B., Pluijmakers J., Vas J., Elek Z., Brúder I., Földi L., Sasvári-Székely M., Miklósi A., Rónai Z., Kubinyi E. Oxytocin receptor gene polymorphisms are associated with human directed social behavior in dogs (*Canis familiaris*). *PLoS ONE.* 2014;9:e83993. DOI 10.1371/journal.pone.0083993
- Kis A., Hernádi A., Kanizsár O., Gácsi M., Topál J. Oxytocin induces positive expectations about ambivalent stimuli (cognitive bias) in dogs. *Horm. Behav.* 2015;69:1-7. DOI 10.1016/j.yhbeh.2014.12.004
- Knobloch H.S., Grinevich V. Evolution of oxytocin pathways in the brain of vertebrates. *Front. Behav. Neurosci.* 2014;8:31. DOI 10.3389/fnbeh.2014.00031
- Knobloch H.S., Charlet A., Hoffmann L.C., Eliava M., Khrulev S., Cetin A.H., Osten P., Schwarz M. K., Seeburg P.H., Stoop R., Grinevich V. Evoked axonal oxytocin release in the central amygdala attenuates fear response. *Neuron.* 2012;73:553-566. DOI 10.1016/j.neuron.2011.11.030
- Kujala M.V., Kujala J., Carlson S., Hari R. Dog experts' brains distinguish socially relevant body postures similarly in dogs and humans. *PLoS ONE.* 2012;7:e39145. DOI 10.1371/journal.pone.0039145
- Lucht M.J., Barnow S., Sonnenfeld C., Rosenberger A., Grabe H.J., Schroeder W., Völzke H., Freyberger H.J., Herrmann F.H., Kromer H., Roskopf D. Associations between the oxytocin receptor gene (OXTR) and affect, loneliness and intelligence in normal subjects. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry.* 2009;33:860-866. DOI 10.1016/j.pnpbp.2009.04.004
- Meinlschmidt G., Heim C. Sensitivity to intranasal oxytocin in adult men with early parental separation. *Biol. Psychiatry.* 2007;61:1109-1111. DOI 10.1016/j.biopsych.2006.09.007
- Miklósi Á., Kubinyi E., Topál J., Gácsi M., Virányi Z., Csányi V. A simple reason for a big difference: wolves do not look back at humans, but dogs do. *Cur. Biology.* 2003;13(9):763-766. DOI 10.1016/S0960-9822(03)00263-X
- Nagasawa M., Mitsui S., En S., Ohtani N., Ohta M., Sakuma Y., Onaka T., Mogi K., Kikusui T. Social evolution. Oxytocin-gaze positive loop and the coevolution of human-dog bonds. *Science.* 2015;348:333-336. DOI 10.1126/science.1261022
- Neumann I.D. Brain Oxytocin: A key regulator of emotional and social behaviours in both females and males. *J. Neuroendocrinol.* 2008;20:858-865. DOI 10.1111/j.1365-2826.2008.01726.x
- Neumann I.D., Landgraf R. Balance of brain oxytocin and vasopressin: implications for anxiety, depression, and social behaviors. *Trends Neurosci.* 2012;35:649-659. DOI 10.1016/j.tins.2012.08.004
- Nowak R., Boivin X. Filial attachment in sheep: Similarities and differences between ewe-lamb and human-lamb relationships. *Appl. Anim. Behav. Sci.* 2015;164:12-28. DOI 10.1016/j.applanim.2014.09.013

- Olazábal D.E., Young L.J. Variability in “spontaneous” maternal behavior is associated with anxiety-like behavior and affiliation in naive juvenile and adult female prairie voles (*Microtus ochrogaster*). *Dev. Psychobiol.* 2005;47(2):166-178. DOI 10.1002/dev.20077
- Olazábal D.E., Young L.J. Oxytocin receptors in the nucleus accumbens facilitate “spontaneous” maternal behavior in adult female prairie voles. *Neuroscience.* 2006;141(2):559-568. DOI 10.1016/j.neuroscience.2006.04.017
- Olf M., Frijling J.L., Kubzansky L.D., Bradley B., Ellenbogen M.A., Cardoso C., Bartz J.A., Yee J.R., van Zuiden M. The role of oxytocin in social bonding, stress regulation and mental health: an update on the moderating effects of context and interindividual differences. *Psychoneuroendocrinology.* 2013;38(9):1883-1894. DOI 10.1016/j.psyneuen.2013.06.019
- Oliva J.L., Rault J.-L., Appleton B., Lill A. Oxytocin enhances the appropriate use of human social cues by the domestic dog (*Canis familiaris*) in an object choice task. *Anim. Cogn.* 2015;18:767-775. DOI 10.1007/s10071-015-0843-7
- Palagi E., Nicotra V., Cordoni G. Rapid mimicry and emotional contagion in domestic dogs. *Roy. Soc. Open Sci.* 2015;2:150505. DOI 10.1098/rsos.150505
- Popik P., Vetulani J.M., van Ree. Low doses of oxytocin facilitate social recognition in rats. *Psychopharmacology (Berl.)*. 1992;106(1):71-74.
- Price E.O. *Animal Domestication and Behavior*. Oxon, N.Y.: CABI, 2002.
- Rehn T., Handlin L., Uvnäs-Moberg K., Keeling L.J. Dogs’ endocrine and behavioural responses at reunion are affected by how the human initiates contact. *Physiol. Behav.* 2014;124:45-53. DOI 10.1016/j.physbeh.2013.10.009
- Rilling J.K., Demarco A.C., Hackett P.D., Chen X., Gautam P., Stair S., Haroon E., Thompson R., Ditzen B., Patel R., Pagnoni G. Sex differences in the neural and behavioral response to intranasal oxytocin and vasopressin during human social interaction. *Psychoneuroendocrinology.* 2014;39:237-248. DOI 10.1016/j.psyneuen.2013.09.022
- Rodrigues S.M., Saslow L.R., Garcia N., John O.P., Keltner D. Oxytocin receptor genetic variation relates to empathy and stress reactivity in humans. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2009;106:21437-21441. DOI 10.1073/pnas.0909579106
- Romero T., Nagasawa M., Mogi K., Hasegawa T., Kikusui T. Oxytocin promotes social bonding in dogs. *Proc. Natl Acad. Sci USA.* 2014;111:9085-9090. DOI 10.1073/pnas.1322868111
- Ross H.E., Young L.J. Oxytocin and the neural mechanisms regulating social cognition and affiliative behavior. *Front. Neuroendocrinol.* 2009;30:534-547. DOI 10.1016/j.yfrne.2009.05.004
- Scharrer E. Die Lichtempfindlichkeit blinder Elritzen (Untersuchungen über das Zwischenhirn der Fische). *Z. Vergl. Physiol.* 1928;7:1-38. DOI 10.1007/BF00341151
- Shamay-Tsoory S.G., Fischer M., Dvash J., Harari H., Perach-Bloom N., Levkovitz Y. Intranasal administration of oxytocin increases envy and schadenfreude (gloating). *Biol. Psychiatry.* 2009;66:864-870. DOI 10.1016/j.biopsych.2009.06.009
- Somatic Transgenesis in Molecular Neuroendocrinology, Wiley and Son, 2016 (in press).
- Staes N., Stevens J.M.G., Helsen P., Hillyer M., Korody M., Eens M. Oxytocin and vasopressin receptor gene variation as a proximate base for inter- and intraspecific behavioral differences in bonobos and chimpanzees. *PLoS ONE.* 2014;9:e113364. DOI 10.1371/journal.pone.0113364
- Trut L., Oskina I., Kharlamova A. Animal evolution during domestication: The domesticated fox as a model. *BioEssays.* 2009;31:349-360. DOI 10.1002/bies.200800070
- Trut L.N., Plyusnina I.Z., Oskina I.N. An experiment on fox domestication and debatable issues of evolution of the dog. *Russ. J. Genet.* 2004;40:644-655. DOI 10.1023/B:RUGE.0000033312.92773.c1
- Trut L.N., Plyusnina I.Z., Oskina I.N. An experiment on fox domestication and debatable issues of evolution of the dog. *Genetika = Genetics (Moscow).* 2004;40(6):794-807.
- Viviani D., Charlet A., van den Burg E., Robinet C., Hurni N., Abatis M., Magara F., Stoop R. oxytocin selectively gates fear responses through distinct outputs from the central amygdala. *Science.* 2011;333:104-107. DOI 10.1126/science.1201043
- Windle R.J., Kershaw Y.M., Shanks N., Wood S.A., Lightman S.L., Ingram C.D. Oxytocin attenuates stress-induced c-fos mRNA expression in specific forebrain regions associated with modulation of hypothalamo-pituitary-adrenal activity. *J. Neurosci.* 2004;24:2974-2982. DOI 10.1523/JNEUROSCI.3432-03.2004
- Wittig R.M., Crockford C., Deschner T., Langergraber K.E., Ziegler T.E., Zuberbühler K. Food sharing is linked to urinary oxytocin levels and bonding in related and unrelated wild chimpanzees. *P. Roy. Soc. Lond. B Biol.* 2014;281:20133096. DOI 10.1098/rspb.2013.3096
- Yayou K., Ito S., Yamamoto N. Relationships between postnatal plasma oxytocin concentrations and social behaviors in cattle. *Anim. Sci. J.* 2015;86(8):806-813. DOI 10.1111/asj.12363
- Young L.J., Lim M.M., Gingrich B., Insel T.R. Cellular mechanisms of social attachment. *Horm. Behav.* 2001;40:133-138. DOI 10.1006/hbeh.2001.1691