МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В. ЛОМОНОСОВА

*На правах рукописи*

**Горлова Анна Вячеславовна**

# ДИНАМИКА РАЗВИТИЯ ДЕПРЕССИВНО-ПОДОБНОГО СОСТОЯНИЯ КРЫС, ВЫЗВАННОГО ХРОНИЧЕСКИМ ВОЗДЕЙСТВИЕМ УЛЬТРАЗВУКА ПЕРЕМЕННЫХ ЧАСТОТ

Специальность: 03.03.06 – нейробиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Москва – 2020

Работа выполнена на кафедре высшей нервной деятельности биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова».

**Научный руководитель:**

***Иноземцев Анатолий Николаевич*** *– доктор биологических наук*

**Официальные оппоненты:**

***Калинина Татьяна Сергеевна*** *– доктор биологических наук ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», лаборатория психофармакологии, ведущий научный сотрудник.*

***Соколов Олег Юрьевич*** *– доктор биологических наук, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», лаборатория патофизиологии, ведущий научный сотрудник*

***Крупина Наталия Александровна*** *– доктор биологических наук, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», лаборатория общей патологии нервной системы, главный научный сотрудник*

Защита диссертации состоится «13» апреля 2020 г. в 15 ч. 30 мин. на заседании диссертационного совета МГУ.03.06 Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова по адресу: 119234, Москва, Ленинские горы, д.1, стр. 12, МГУ, биологический факультет, аудитория «М-1».

E-mail: bellaum@mail.ru

С диссертацией можно ознакомиться в отделе диссертаций научной библиотеки МГУ имени М.В. Ломоносова (Фундаментальная библиотека, Ломоносовский проспект, д. 27) и на сайте ИАС «ИСТИНА»:https://istina.msu.ru/dissertations/275157292/

Автореферат разослан «12» марта 2020 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор биологических наук

Б.А. Умарова

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы и степень ее разработанности**

В настоящее время патогенез депрессивного расстройства, проблемы его диагностирования и поиск адекватного лечения являются важнейшими проблемами клинической психиатрии, поскольку ежегодно фиксируется рост диагностированных случаев данного заболевания на душу населения (Celada et al., 2006; Robinson, 2018). Депрессия значительно ухудшает качество жизни пациентов, приводя к потере трудоспособности, нарушениям памяти и сна. Эта болезнь является также основной причиной суицидов среди населения.

Модели депрессивно-подобного состояния животных (в первую очередь, мышей и крыс) воссоздают данную патологию, что необходимо для выяснения механизмов ее развития, которые в настоящее время точно не установлены, и описания которых существуют в виде многочисленных гипотез. Кроме того, модели депрессивно-подобного состояния широко используются для поиска новых способов терапии заболевания, в том числе тестирования фармакологических агентов и сравнения их эффективности. Существует большое разнообразие подобных моделей, основанных на непосредственном физическом воздействии на животное или на использовании социального стресса грызунов. Однако модели, не базирующиеся главным образом на физическом воздействии на животное, можно считать более приближенными к причинам развития депрессии человека и потому более интересными для дальнейшего изучения и, возможно, более перспективными.

Одной из подобных моделей является модель воздействия ультразвуковых (УЗ) волн, разработанная в ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского». В данной модели грызуны подвергаются действию переменных ультразвуковых частот диапазоном от 20 до 45 кГц (Морозова и др., 2012). Выбор данных частот обусловлен их эмоциональной разнонаправленностью, поскольку более низкие частоты (20-25 кГц) являются так называемыми эмоционально негативными сигналами, поскольку издаются грызунами в ситуациях опасности и поражении в схватке, в то время как более высокие частоты (около 45 кГц) являются, наоборот, эмоционально положительными, поскольку издаются, например, при копуляции и потреблении пищи после депривации (Brudzynski, 2013; Seffer et al., 2014). Непредсказуемое чередование данных частот приводит к появлению конфликтной ситуации «информационной неопределенности», то есть переизбытка несвязной информации, к поступлению которой невозможно приспособиться, что рассматривается создателями модели как аналог состояния человека в современном обществе.

Поскольку модель хронического ультразвукового воздействия является сравнительно новой и не всесторонне изученной, актуальность работы заключается в углубленном изучении поведенческих параметров крыс и ряда важных молекулярных маркеров, ранее не изучавшихся или недостаточно исследованных в

рамках данной новой модели депрессивно-подобного состояния грызунов. Кроме того, впервые была предпринята попытка изучить динамику развития депрессивно-подобного состояния крыс, для чего было использовано несколько опытных групп животных, подвергавшихся ультразвуковому воздействию различной продолжительности. Наконец, важно отметить, что в исследовании было задействовано несколько групп сравнения с одиночным содержанием в течение разных временных интервалов в соответствии с изучаемой продолжительностью ультразвукового воздействия для изучения вклада социальной изоляции, присутствующей в данной модели.

**Цель работы:** исследование динамики развития депрессивно-подобного состояния крыс, вызываемого хроническим воздействием ультразвука переменных частот.

**Задачи исследования:**

1. Оценка влияния ультразвукового воздействия различной продолжительности на развитие депрессивно-подобного состояния крыс;
2. Оценка влияния ультразвукового воздействия различной продолжительности на социальную активность крыс;
3. Оценка влияния ультразвукового воздействия различной продолжительности на уровень тревожности, горизонтальной и исследовательской активности крыс;
4. Оценка влияния ультразвукового воздействия различной продолжительности на обучение и память крыс;
5. Изучение содержания кортикостерона в плазме крови крыс под воздействием ультразвукового воздействия различной продолжительности;
6. Изучение содержания маркеров окислительного стресса в мозге крыс под воздействием ультразвукового воздействия различной продолжительности;
7. Изучение содержания белка BDNF и экспрессии гена *BDNF* в мозге крыс под воздействием ультразвукового воздействия различной продолжительности;
8. Изучение экспрессии генов, кодирующих ряд субъединиц $ГАМК_A$-рецепторов в мозге крыс под воздействием ультразвукового воздействия различной продолжительности.

**Научная новизна работы.** Поскольку модель хронического ультразвукового воздействия является новой, актуальность работы заключается в получении новых данных о поведенческих параметрах крыс и ряда важных молекулярных маркеров в рамках валидации данной модели депрессивно-подобного состояния грызунов. Кроме того, впервые была установлена динамика развития депрессивно-подобного состояния крыс. Впервые было показано, что изменения в социальной активности крыс проявляются раньше, чем изменения поведения в классических тестах на определение депрессивно-подобного состояния грызунов, а нарушения памяти, наоборот, проявляются позднее. Также впервые были выявлены молекулярные маркеры окислительного стресса, содержание кортикостерона, содержание BDNF и экспрессия генов, кодирующих

субъединицы ГАМК$_A$-рецепторов, в различных структурах головного мозга крыс, подвергавшихся хроническому ультразвуковому воздействию различной продолжительности. Наконец, важно отметить, что в исследовании впервые было показано, что социальная изоляция крыс продолжительностью до 3 недель не приводит к развитию поведенческих и молекулярных изменений.

**Теоретическая и практическая значимость.** Полученные данные открывают новые перспективы в изучении взаимосвязи между продолжительностью стрессового воздействия и комплексом развивающихся поведенческих и молекулярных нарушений. Изучение ряда молекулярных коррелятов депрессивно-подобного состояния крыс развивает представления о механизмах его возникновения, развития и усугубления. Так, было показано, что обнаруженные изменения развиваются не одновременно, а последовательно, указывая на возможность выделения этапов развития депрессивно-подобного состояния животного по мере его усугубления, что в дальнейшем может найти применение в клинических исследованиях, в частности, в поиске возможных новых мишеней терапии. Очевидными плюсами изученной модели является простота ее использования и низкие финансовые затраты.

**Методология и методы исследования.** Для проведения поведенческого анализа использовалось 10 стандартных нейрофизиологических тестов. Тесты предпочтения сахарозы и «вынужденного плавания» применялись для оценки депрессивно-подобного состояния животных, тест «резидент-интрудер» и тест социального взаимодействия - для оценки социальной активности крыс, тесты «открытое поле», «приподнятый крестообразный лабиринт» и «темно-светлая камера» - для оценки тревожности и исследовательской активности крыс, а тест «распознавания объектов», условная реакция пассивного избегания и «водный лабиринт Морриса» – для изучения нарушений обучения и памяти крыс. Анализ экспрессии генов *BDNF*, *GABRA1*, *GABRA2*, *GABRA3* и *GABRB2* проводился методом полимеразной цепной реакции «в реальном времени» в гиппокампе, префронтальной коре, среднем мозге и миндалине крыс. Для изучения содержания в гиппокампе и префронтальной коре двух маркеров окислительного стресса – карбонилированных (окисленных) белков и общего глутатиона – были проведены соответствующие флуорометрические анализы. Было проведено два иммуноферментных анализа: анализ содержания BDNF в гиппокампе и префронтальной коре и анализ содержания кортикостерона в плазме крови животных.

**Основные положения, выносимые на защиту**

1. Изменения поведения, характеризующие развитие депрессивно-подобного состояния крыс как результата хронического ультразвукового воздействия переменных частот, находятся в зависимости от продолжительности стресса.

2. Хроническое ультразвуковое воздействие увеличивает содержание кортикостерона в плазме крови крыс и маркеров окислительного стресса в головном мозге крыс.

3. Хроническое ультразвуковое воздействие снижает относительную экспрессию гена и содержание BDNF, а также относительную экспрессию генов *GABRA1*, *GABRA2* и *GABRA3*, кодирующих субъединицы α1, α2 и α3 ГАМК$_A$-рецепторов, в головном мозге крыс.

**Степень достоверности данных.** Достоверность полученных данных подтверждается использованием общепринятых экспериментальных методик, актуальных методов статистического анализа и достаточным для обработки объемом выборки.

**Публикации.** По результатам работы опубликовано 12 печатных работ, из них 7 статей в журналах, индексируемых в Scopus и WoS в изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ.03.06 по специальности нейробиология 03.03.06, и 5 тезисов докладов международных научных конференций и конгрессов.

**Апробация результатов.** Результаты работы были представлены на XXII Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2016», IX Московском международном конгрессе «Биотехнология: состояние и перспективы развития», Москва, 2016; XII Международном междисциплинарном Конгрессе «Нейронаука для медицины и психологии», 2016, Судак; 30th European College of Neuropsychopharmacology Congress, Париж, 2017.

**Личный вклад автора.** Автором проведен анализ литературных данных, выполнены все этапы экспериментального исследования, проведена статистическая обработка данных, подготовлены указанные в списке публикации.

**Объем и структура диссертации.** Работа изложена на 125 страницах и содержит разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты, обсуждение, заключение, выводы и список литературы, включающий 186 источников, из них 21 отечественный и 165 зарубежных. Работа иллюстрирована 7 таблицами и 16 рисунками.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Экспериментальные животные.** Эксперименты проводились на самцах крыс линии Sprague-Dawley (*Rattus norvegicus*). В начале эксперимента возраст животных составлял 2,5 месяца. Содержание крыс и все экспериментальные процедуры были выполнены в соответствии с международными правилами обращения с животными (Директива 2010/63 Европейского сообщества от 22 сентября 2010 г.). Были использованы 3 опытные группы животных, 3 группы контроля и группа интактных животных. Опытные группы подвергали непрерывному круглосуточному воздействию ультразвуковых волн в диапазоне 20-45 кГц в течение 1, 2 или 3 недель. Контрольные группы использовались для изучения вклада индивидуального содержания; входившие в них животные содержались в отдельных клетках в течение 1, 2 либо 3 недель в условиях, идентичных условию содержания опытных групп за исключением ультразвукового воздействия. В группе интактных крысы содержались в стандартных условиях по 5

особей в клетках. Каждая группа состояла из 10 особей.

**Моделирование депрессивно-подобного состояния.** Ультразвуковое воздействие в диапазоне 20-45 кГц проводили с помощью УЗ-генератора (Wietech, Бельгия); уровень звукового давления на используемом в опыте расстоянии до клетки с животным, равном 1.5 м, составлял 50±5Дб.

**Тесты для оценки поведения**

*Тест на предпочтение раствора сахарозы.* В течение 24 часов крысам одновременно был предоставлен доступ к выбору между двумя идентичными поилками, одна из которых содержала 1%-ый раствор сахарозы, а другая — обычную воду. Предпочтение раствора сахарозы вычисляли по следующей формуле: Предпочтение = (масса раствора сахарозы/суммарная масса потребленной жидкости) х 100%.

*Тест «вынужденного плавания».* Крысу помещали в стеклянный цилиндр высотой 45 см и диаметром 20 см, на 30 см заполненный водой, температура которой составляла $24^0$ С. После 2 минут адаптации в течение 6 минут регистрировали суммарную длительность иммобильности (отсутствия направленных движений) и активного плавания, а также число ныряний.

*Тест социального взаимодействия.* В домашнюю клетку тестируемого животного на 10 минут помещали ювенильного самца крыс линии Sprague-Dawley. Регистрировали суммарное время социальных контактов между экспериментальными животными, их суммарное число, а также латентный период первого социального контакта.

*Тест «резидент-интрудер».* В домашнюю клетку с тестируемым животным помещали половозрелого самца беспородных крыс сходного веса и возраста. В течение 10 минут регистрировали число, суммарную длительность и латентный период социальных и агрессивных контактов, инициированных резидентом. В каждой группе подсчитывался процент животных, демонстрировавших признаки агрессии.

*Тест «открытое поле».* Крысу помещали в камеру из серого пластика размером 45х45х40 см, разделенную на периферические и центральные сектора. В течение 5 минут регистрировали суммарное время нахождения крысы в центральных и периферических секторах, число совершенных стоек, число пересеченных секторов, число и суммарная длительность актов замирания и актов груминга, число болюсов дефекации.

*Тест «приподнятый крестообразный лабиринт».* Крысу помещали в установку, состоящую из двух закрытых (высота стенок 29 см) и двух открытых (высота бортиков 0.5 см) рукавов размерами 45х14 см с центральной площадкой размером 14х14, размещенной на высоте 100 см от пола. Тестируемое животное помещали в центр установки головой к открытому рукаву и в течение 5 минут регистрировали время нахождения в закрытых и открытых рукавах, число совершенных стоек, выглядываний из закрытых рукавов в открытые рукава лабиринта и свешиваний с открытых рукавов.

*Тест «темно-светлая камера».* Крысу помещали в установку, состоящую из двух отсеков размерами 30х30х32 см. Один отсек был затемнен, второй – ярко освещен. В течение 5 минут регистрировали суммарное время нахождения животного в светлом отсеке, число стоек, совершенных в светлом отсеке, и число выглядываний из темного отсека.

*Тест распознавания нового объекта.* Данный тест проводили в камере «открытое поле» размером 45х45х40 см. Тест проводили в три этапа, разделенные интервалом в 24 часа. Каждый этап длился 5 минут. В первый день использовали установку без объектов, чтобы обеспечить адаптацию животного. Во второй день в установку помещали два одинаковых цилиндрических объекта и регистрировали время исследования животным с каждого их них. В третий день один из объектов заменили на новый, другой формы и текстуры. Затем вычисляли индекс распознавания, используя следующую формулу: (Тн – Тз / Тн + Тз)*100%, где Тн – время исследования «нового» объекта, а Тз – время исследования «знакомого» объекта во время третьей сессии.

*Условная реакция пассивного избегания (УРПИ).* Выработку УРПИ проводили в камере размером 40х30х36 см, разделенной на два равных отсека перегородкой с отверстием 8х8 см. Один из отсеков освещался, второй был затемнен. В ходе обучения крыс помещали в светлый отсек и фиксировали время перехода в темный. Как только все четыре лапы животного оказывались в темной половине камеры, ему наносили однократный удар тока через прутья пола (сила тока − 1 мА, длительность удара − 3 с), после чего тест прекращали. Повторные тестирования проводили через 48 часов и 7 дней после обучения, во время которых крысу помещали в светлый отсек и фиксировали время перехода животного в темный отсек. Тестирования заканчивались в момент перехода или через 5 минут.

*Водный лабиринт Морриса.* Данный тест проводился в бассейне из полипропилена серого цвета со следующими параметрами: диаметр арены – 150 см, высота стенок – 60 см. В бассейне на 2-3 см ниже уровня воды размещалась платформа диаметром 10 см. Крысы запускались в воду в случайном месте, регистрировался латентный период нахождения ими платформы. Давалось 8 попыток, разделенных интервалом в 10 минут. Через 48 часов проводилась контрольная попытка, в которой также регистрировался латентный период нахождения платформы. Через 7 дней после обучения платформа убиралась из установки, и животное помещалось в бассейн на 5 минут, в течение которых регистрировалось время, проводимое животным в секторе, где ранее находилась платформа.

**Количественное определение генов** *BDNF, GABRA1, GABRA2, GABRA3* и *GABRB2* в гиппокампе, префронтальной коре, среднем мозге и миндалине крыс проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Проводили тотальное выделение РНК, проверку наличия РНК искомых образцов в пробе методом электрофореза, измерение концентрации тотальной РНК в полученных образцах, ДНКазную обработку, обратную транскрипцию и ПЦР «в реальном времени».

**Флуорометрический анализ** содержания карбонилированных белков и общего глутатиона в гиппокампе и префронтальной коре крыс проводился с использованием наборов OxiSelect™ Protein Carbonyl Fluorometric Assay kit и BioVision™ Glutathione Fluorometric Assay Kit в соответствии с протоколами производителей.

**Иммуноферментный анализ** содержания BDNF в гиппокампе и префронтальной коре крыс и кортикостерона в плазме крови крыс проводили с использованием наборов Rat BDNF ELISA kit и Corticosterone ELISA Kit в соответствии с протоколами производителей.

**Статистическая обработка данных.** Данные по измерению показателей поведения выражали как среднее ± стандартная ошибка средней. Предварительно был проведен тест Колмогорова-Смирнова. В случае, если он не отрицал нормального распределения данных, при статистической обработке использовали однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с последующим post hoc анализом Tukey's test. Статистически значимыми считались различия при $p<0.05$. В случае, если результаты теста Колмогорова-Смирнова отрицали нормальность распределения, использовался Kruskal-Wallis test с последующим множественным сравнением с помощью Dunn's test. Для статистического анализа использовалась программа GraphPadPrism версии 6.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Влияние хронического ультразвукового воздействия на депрессивно-подобное состояние крыс

Известно, что в норме грызуны предпочитают потреблять подслащенный раствор, а при наличии депрессивно-подобного состояния это предпочтение отсутствует, что расценивается как ангедония. Тест на развитие ангедонии является наиболее распространенным критерием определения депрессивно-подобного состояния у грызунов (Moreau, 2012). По окончанию ультразвукового воздействия наблюдалось статистически значимое различия между группами в предпочтении подслащенного раствора ($F=8.08$, $p=0.002$). Снижение предпочтения раствора сахарозы проявилось через 2 недели стрессового воздействия и сохранилось спустя 3 недели воздействия (рис. 1).

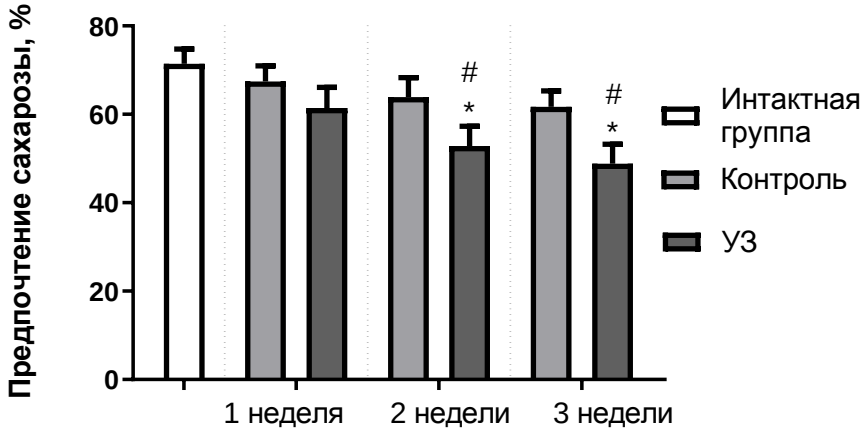



**Рис. 1.** Индекс предпочтения сахарозы (%). Данные представлены в виде средних значений и ошибок среднего; * - p<0.05 vs интактная группа, # - p<0.05 vs контроль, one-way ANOVA, post hoc Tukey's test.

Иммобильность крыс в тесте вынужденного плавания может рассматриваться как показатель «поведения отчаяния», то есть отказа от борьбы с обстоятельствами - пассивного поведения, свойственного как животным с депрессивно-подобным состояниям, так и человеку с диагностированной клинической депрессией. В нашей работе была зарегистрирована статистически значимая разница между группами в длительности иммобильности (F=11.04, p=0.0044). Увеличение этого параметра было зарегистрировано через 2 недели и через 3 недели ультразвукового воздействия (рис. 2).

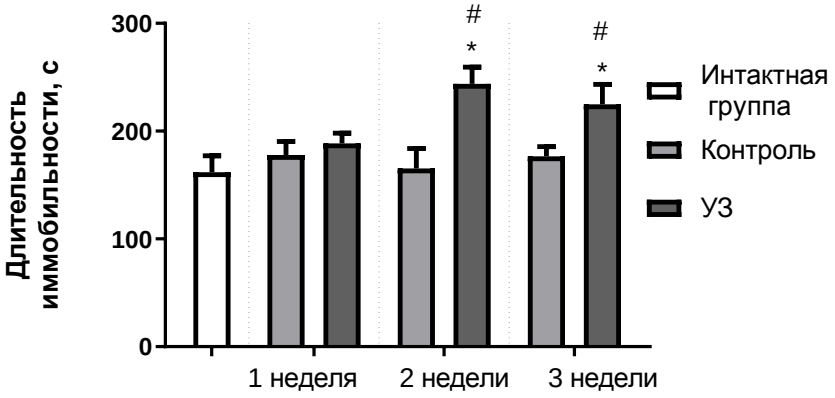



**Рис. 2.** Длительность иммобильности в тесте вынужденного плавания (с). Данные представлены в виде средних значений и ошибок среднего; * - p<0.05 vs интактная группа, # - p<0.05 vs контроль, one-way ANOVA, post hoc Tukey's test.

Таким образом, в настоящем исследовании изменения поведения экспериментальных животных проявились одновременно как в тесте на ангедонию, так и в тесте вынужденного плавания. Из этого можно заключить, что двух недель хронического ультразвукового воздействия оказалось достаточно для развития поведенческих признаков депрессивно-подобного состояния у самцов крыс линии Sprague-Dawley; при этом изолированное содержание соответствующей продолжительности не привело к развитию подобных нарушений поведения.

**Влияние хронического ультразвукового воздействия на социальное поведение крыс**

В тесте социального взаимодействия с ювенильным самцом была показана статистически значимая разница между группами в суммарной длительности социального взаимодействия (F=7.03, p=0.021). Снижение этого показателя наблюдалось как после 1 недели ультразвукового воздействия, так и после 2 и 3 недель хронического ультразвукового воздействия (рис. 3).

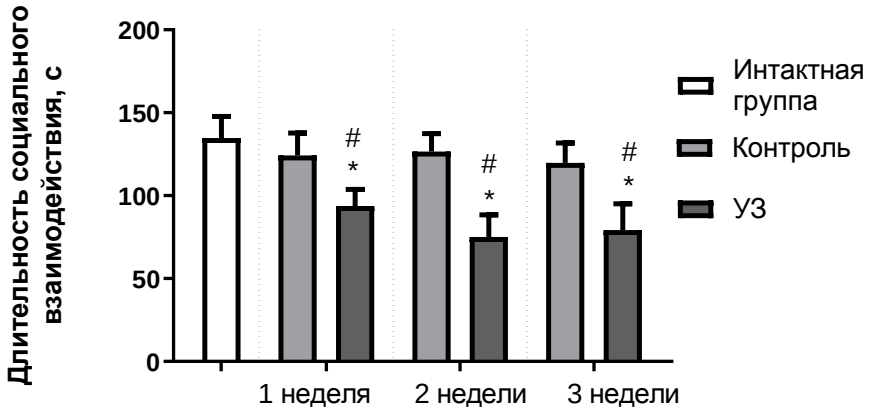



**Рис. 3.** Длительность социальных контактов (с). Данные представлены в виде средних значений и ошибок среднего; * - p<0.05 vs интактная группа, # - p<0.05 vs контроль, one-way ANOVA, post hoc Tukey's test.

В тесте «резидент-интрудер» в домашнюю клетку экспериментального животного помещались половозрелые самцы, и регистрировались агрессивные контакты.

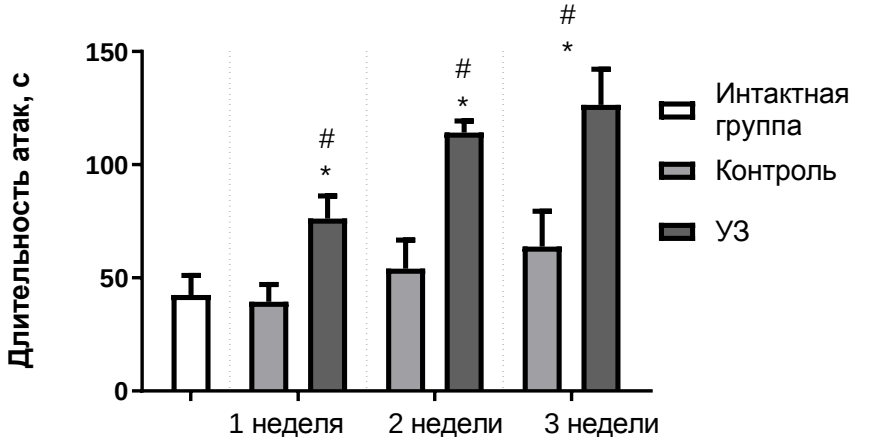



**Рис. 4.** Длительность агрессивных контактов (с). Данные представлены в виде средних значений и ошибок среднего; * - p<0.05 vs интактная группа, # - p<0.05 vs контроль, one-way ANOVA, post hoc Tukey's test.

Развитие клинической депрессии человека часто сопровождают нарушения социального поведения, в том числе избегание социальных контактов (Ratnani et al., 2017). Согласно полученным нами данным, ультразвуковое воздействие привело к снижению социальной активности экспериментальных животных и одновременно к увеличению их агрессии, что также согласуется с представлениями о том, что повышенный уровень агрессии может быть ассоциирован с депрессивным расстройством (Meyrueix et al., 2014). Нарушение социального поведения в используемой нами модели было зарегистрировано уже после одной недели хронического ультразвукового воздействия, при этом изоляция

продолжительностью до трех недель не привела к подобным изменениям поведения.

**Влияние хронического ультразвукового воздействия на тревожность и исследовательскую активность крыс**

В тесте «открытое поле» не было обнаружено статистически значимой разницы между группами во времени, проведенном животными в центральном секторе (F=1.11, p=0.087; рис. 5А). Таким образом, воздействие ультразвука на уровень тревожности в тесте «открытое поле» оказалось незначимым. При этом было зарегистрировано статистически значимое различие между группами в числе совершенных стоек и показателя исследовательской активности (F=6.06, p=0.007). Снижение этого параметра наблюдалось у крыс, подвергавшихся воздействию ультразвука в течение 2 и 3 недель (рис. 5Б).

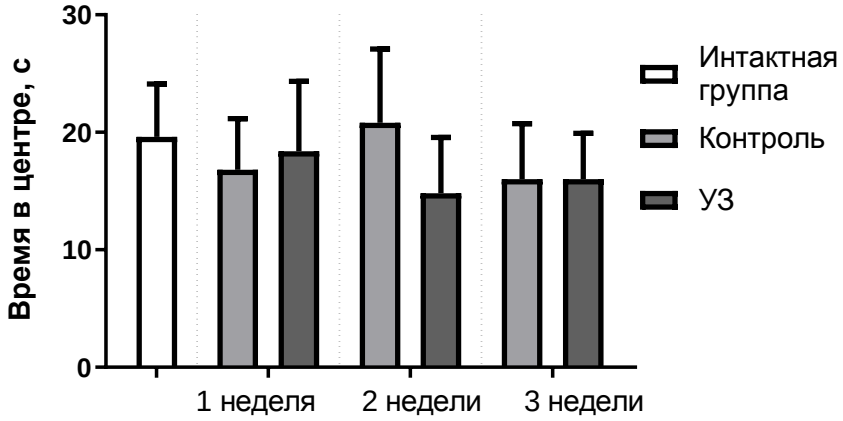



**Рис. 5А.** Время нахождения в центре «открытого поля» (с). Данные представлены в виде средних значений и ошибок среднего; * - p<0.05 vs интактная группа, # - p<0.05 vs контроль, one-way ANOVA, post hoc Tukey's test.

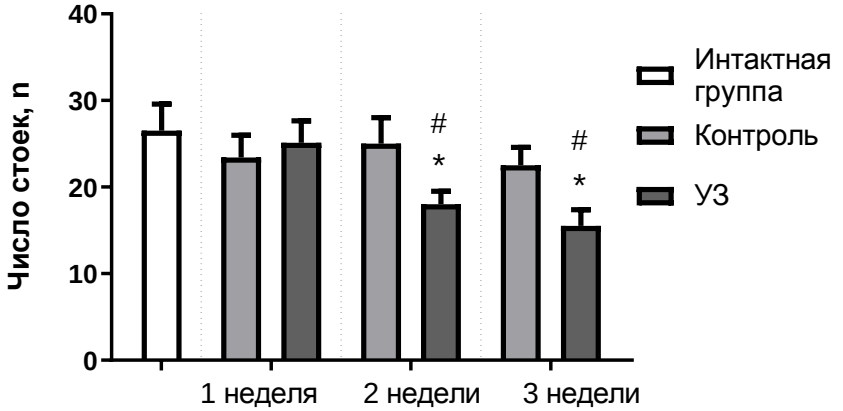
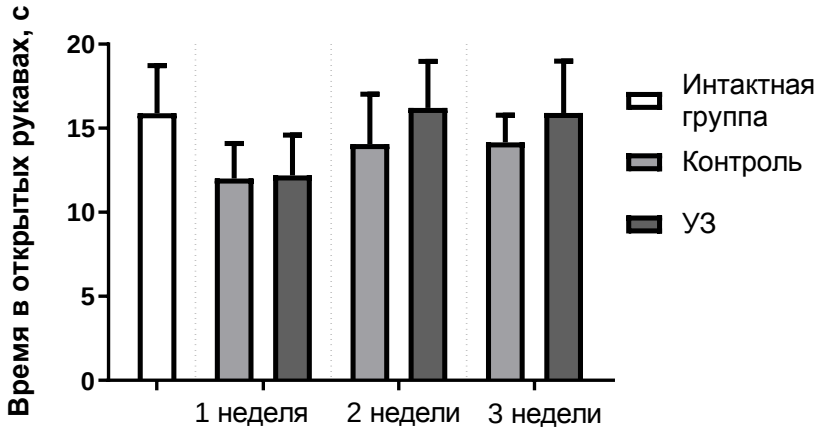



**Рис. 5Б.** Число стоек (n). Данные представлены в виде средних значений и ошибок среднего; * - p<0.05 vs интактная группа, # - p<0.05 vs контроль, one-way ANOVA, post hoc Tukey's test.

В тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ) не было обнаружено статистически значимой разницы между группами во времени, проведенном крысами в открытом рукаве (F=0.67, p=0.48; рис. 6А). Однако группы значимо различались в числе совершенных стоек (F=5.15, p=0.032), совершая их меньше через 2 недели, а также через 3 недели воздействия ультразвука (рис. 6Б).

**Рис. 6А.** Время




нахождения в открытых рукавах ПКЛ (с). Данные представлены в виде средних значений и ошибок среднего; * - p<0.05 vs интактная группа, # - p<0.05 vs контроль, one-way ANOVA, post hoc Tukey's test.

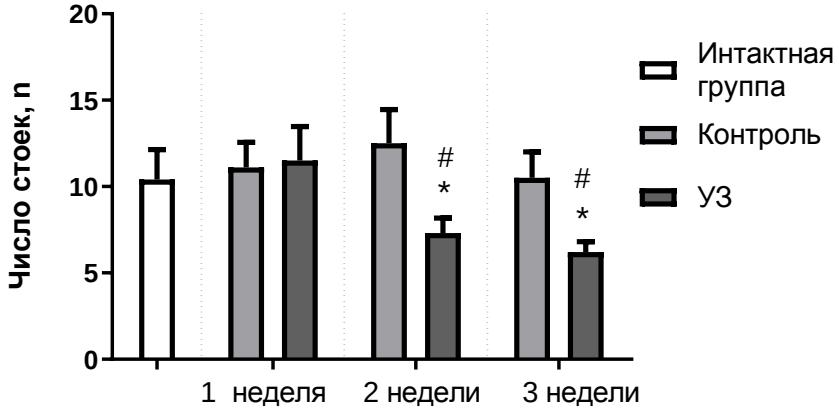



**Рис. 6Б.** Число стоек (n). Данные представлены в виде средних значений и ошибок среднего; * - p<0.05 vs интактная группа, # - p<0.05 vs контроль, one-way ANOVA, post hoc Tukey's test.

В тесте «темно-светлая камера» не было обнаружено статистически значимого различия между группами во времени, проведенном крысами в светлом отсеке (F=1.23, p=0.19; рис. 7А), однако значимое различие между группами было зарегистрировано в числе выглядываний из светлого отсека (F=6.24, p=0.019). Крысы демонстрировали меньше выглядываний через 2 недели и через 3 недели стрессового воздействия (рис. 7Б).

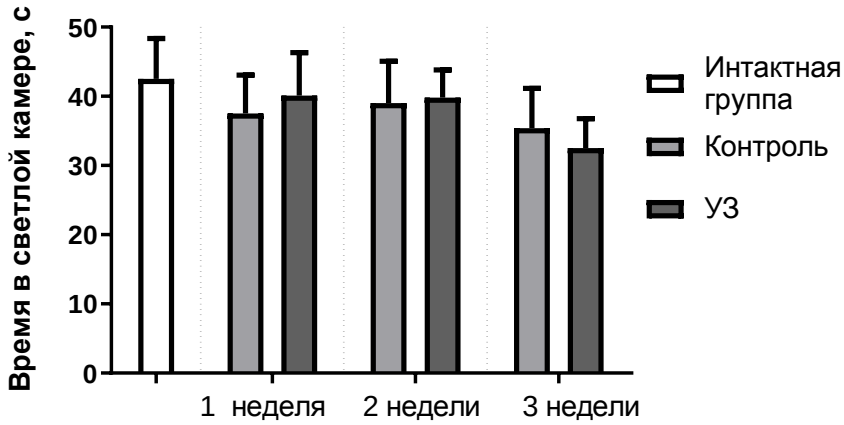



**Рис. 7А.** Время нахождения в светлом отсеке камеры (с). Данные представлены в виде средних значений и ошибок среднего; * - p<0.05 vs интактная группа, # - p<0.05 vs контроль, one-way ANOVA, post hoc Tukey's test.

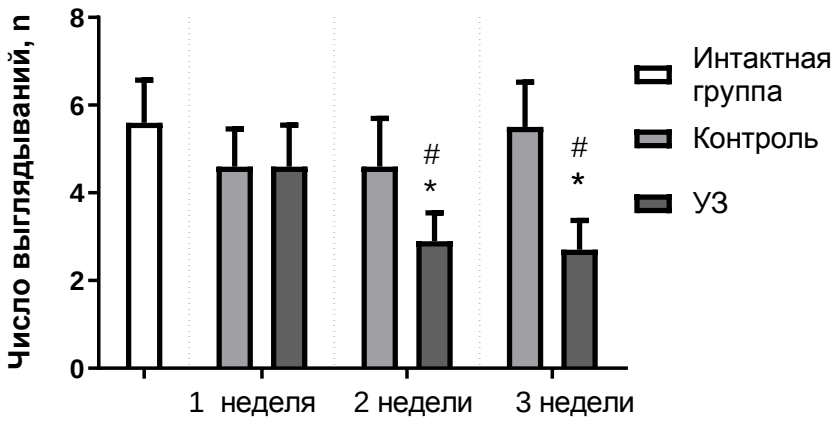



**Рис. 7Б.** Число выглядываний из темного отсека камеры (n). Данные представлены в виде средних значений и ошибок среднего; * - p<0.05 vs интактная группа, # - p<0.05 vs контроль, one-way ANOVA, post hoc Tukey's test.

Таким образом, во всех трех тестах на тревожность и исследовательскую активность: «открытое поле», «приподнятый крестообразный лабиринт» и «темно-светлая камера», были получены схожие результаты, а именно отсутствие снижения времени, проведенного животными в центре арены, открытых рукавах лабиринта или светлом отсеке темно-светлой камере, то есть открытых и освещенных пространствах, являющихся для животного менее комфортными. При этом во всех тестах наблюдалось значимое снижение показателей исследовательской активности. Большинство изменений проявилось через две недели хронического ультразвукового воздействия. У групп, подвергавшихся изолированному содержанию продолжительностью до трех недель, не было зарегистрировано аналогичных изменений исследовательской активности и других показателей.

**Влияние хронического ультразвукового воздействия на обучение и память крыс**

Поскольку клиническая депрессия человека зачастую сопровождается ухудшениями памяти и когнитивных способностей, в данной работе были проведены тесты на обучение и память крыс. В тесте «распознавание объекта» было показано, что группы статистически значимо различались между собой по индексу распознавания объекта ($F=8.12$, $p=0.006$), а именно, индекс достоверно снизился через 3 недели ультразвукового воздействия (рис. 8).

При выработке условной реакции пассивного избегания оценивается способность грызунов запоминать факт получения электрического удара в темном отделении камеры. Значимое различие между группами наблюдалось в латентном периоде перехода в темный отсек спустя 48 часов после обучения ($F=7.22$, $p=0.018$). Данный показатель достоверно снизился только через 3 недели ультразвукового воздействия (рис. 9).

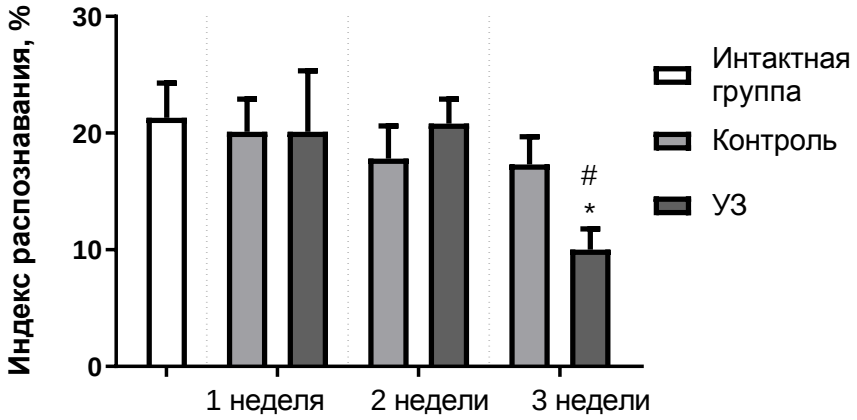



**Рис. 8.** Индекс распознавания объекта (%). Данные представлены в виде средних значений и ошибок среднего; * - p<0.05 vs интактная группа, # - p<0.05 vs контроль, one-way ANOVA, post hoc Tukey's test.

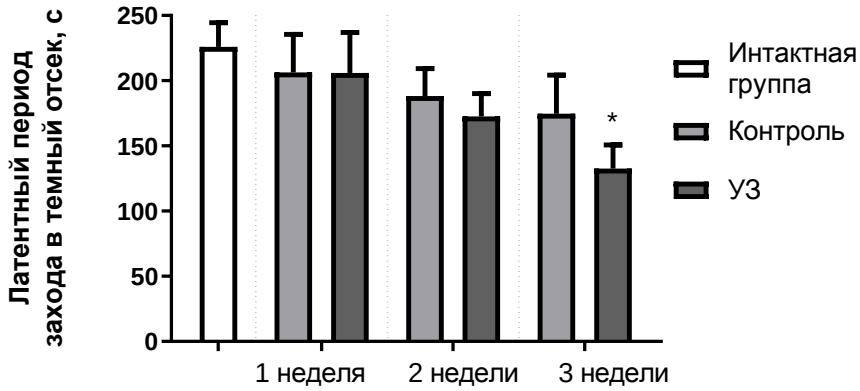



**Рис. 9.** Латентный период захода в темный отсек (с). Данные представлены в виде средних значений и ошибок среднего; * - p<0.05 vs интактная группа, # - p<0.05 vs контроль, one-way ANOVA, post hoc Tukey's test.

В «водном лабиринте Морриса» животным предоставлялось 8 попыток для поиска скрытой под водой платформы, после чего через 48 часов проводилась дополнительная тестовая попытка. Установлено, что крысы статистически значимо различались между собой во времени поиска платформы (F=5.12, p=0.041). Этот показатель был выше у групп, подвергавшихся УЗ в течение 2 и 3 недель (рис. 10).

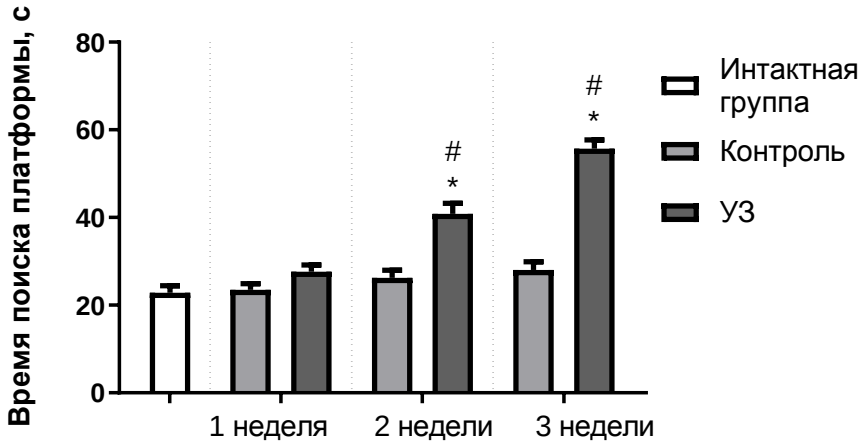



**Рис. 10.** Время поиска платформы (с). Данные представлены в виде средних значений и ошибок среднего; * - p<0.05 vs интактная группа, # - p<0.05 vs контроль, one-way ANOVA, post hoc Tukey's test.

Три проведенных теста на обучение и память указывают на ухудшение памяти животных под воздействием УЗ. Полученные результаты о нарушениях

памяти у экспериментальных животных, вызванных ультразвуковым воздействием, согласуются с данными о том, что пациенты с диагностической клинической депрессией часто жалуются на рассеянность, ухудшение памяти и заторможенность мышления. То, что почти все когнитивные изменения у крыс были обнаружены позднее прочих нарушений поведения, отражает представления о когнитивных нарушениях во время депрессии, которые, как правило, сопровождают наиболее затяжные формы расстройства (Antikainen et al., 2001). При этом социальная изоляция сама по себе не привела к развитию подобных нарушений.

Таким образом, в наших опытах выявлена зависимость специфики регистрируемых нарушений от длительности стрессового воздействия. Первые отмеченные нарушения затрагивают сферу коммуникации; затем, по мере усугубления депрессивно-подобного состояния, развивается «поведение отчаяния» и ангедония. В последнюю очередь проявляются когнитивные нарушения. Различный протокол воздействия ультразвука чередующихся частот позволяет определить у крыс стадии развития депрессивно-подобного состояния, что в дальнейшем может стать основой для новых исследований, посвященных формированию депрессивно-подобных состояний экспериментальных животных и депрессии человека.

**Влияние хронического ультразвукового воздействия на уровень кортикостерона в плазме крови крыс**

Данные, представленные в этой главе, получены совместно с сотрудниками ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Зубковым Е.А., Зоркиной Я.А. и Чехониным В.П.

Было обнаружено статистически значимое различие между группами в концентрации кортикостерона в плазме крови (F=7.12, p=0.014). Содержание кортикостерона повысилось после 2 недель УЗ воздействия и оставалось сниженным после 3 недель стрессового воздействия (рис. 11).

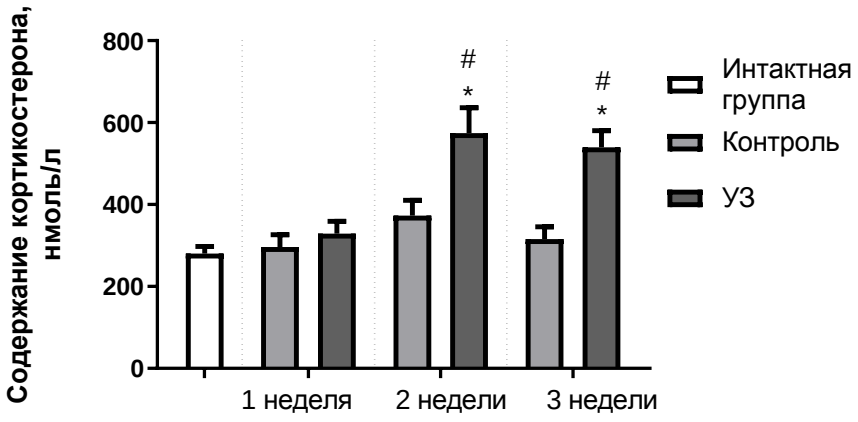



**Рис. 11.** Содержание кортикостерона в плазме крови (нмоль/л). Данные представлены в виде средних значений и ошибок среднего; * - p<0.05 vs интактная группа, # - p<0.05 vs контроль, one-way ANOVA, post hoc Tukey's test.

Таким образом, содержание кортикостерона, важного молекулярного маркера стресса грызунов, было значимо повышено после ультразвукового воздействия длительностью две и три недели, но не после социальной изоляции соответствующей продолжительности.

**Влияние хронического ультразвукового воздействия на параметры окислительного стресса в головном мозге крыс**

Нами было обнаружено статистически значимое различие между группами в содержании карбонилированных белков (F=8.06, p=0.003), а также общего глутатиона в гиппокампе (F=7.12, p=0.018). А именно, содержание карбонилированных белков было значимо повышено через 2 и 3 недели стрессового воздействия (рис. 12). Аналогично, содержание общего глутатиона в гиппокампе было статистически значимо повышено через 2 и 3 недели стрессового воздействия (рис. 13).

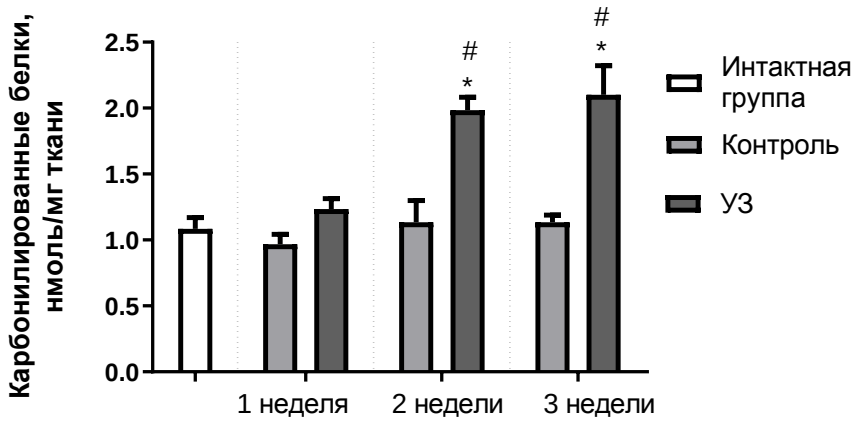



**Рис. 12.** Содержание карбонилированных белков в гиппокампе (нмоль/мг ткани). Данные представлены в виде средних значений и ошибок среднего; * - p<0.05 vs интактная группа, # - p<0.05 vs контроль, one-way ANOVA, post hoc Tukey's test.

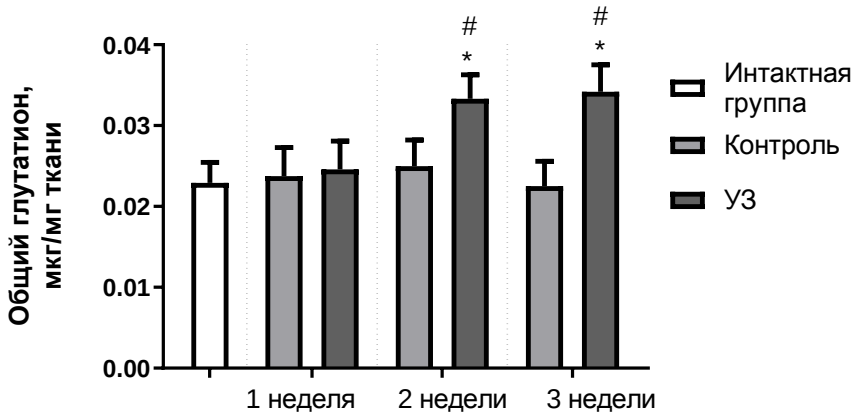



**Рис. 13.** Содержание глутатиона в гиппокампе (мкг/мг ткани). Данные представлены в виде средних значений и ошибок среднего; * - p<0.05 vs интактная группа, # - p<0.05 vs контроль, one-way ANOVA, post hoc Tukey's test.

Таким образом, было показано повышение двух широко известных маркеров окислительного стресса тканей, подтверждающих наличие окислительного стресса в мозге крыс, подвергнутых двум и более неделям хронического ультразвукового воздействия. Социальная изоляция не привела к подобным изменениям. Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что развитие депрессивно-подобного состояния в данной модели тесно связано с окислительным стрессом в головном мозге.

**Влияние хронического ультразвукового воздействия на содержание BDNF и экспрессию соответствующего гена в гиппокампе крыс**

Данные, представленные в этой главе, получены с совместно с сотрудниками ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Зубковым Е.А. и Чехониным В.П.

Статистически значимая разница между группами была обнаружена в экспрессии гена *BDNF* (F=5.98, p=0.047), а также в содержании соответствующего белка в гиппокампе крыс (F=8.22, p=0.004). Относительная экспрессия гена *BDNF* в гиппокампе достоверно снизилась через 2 и 3 недели ультразвукового воздействия (рис. 14). Концентрация белка BDNF в гиппокампе достоверно снизилась только через три недели стрессового воздействия (рис. 15). Таким образом, ультразвуковой стресс привел к снижению экспрессии гена *BDNF* в гиппокампе после 2 и 3 недель УЗ, в то время как снижение содержания белка проявилось только после 3 недель стресса, то есть снижение содержания белка BDNF проявилось позднее снижения экспрессии соответствующего гена. Эти результаты позволяют предположить, что снижение экспрессии гена под воздействием УЗ и явилось причиной снижения продукции белка, кодируемого этим геном.

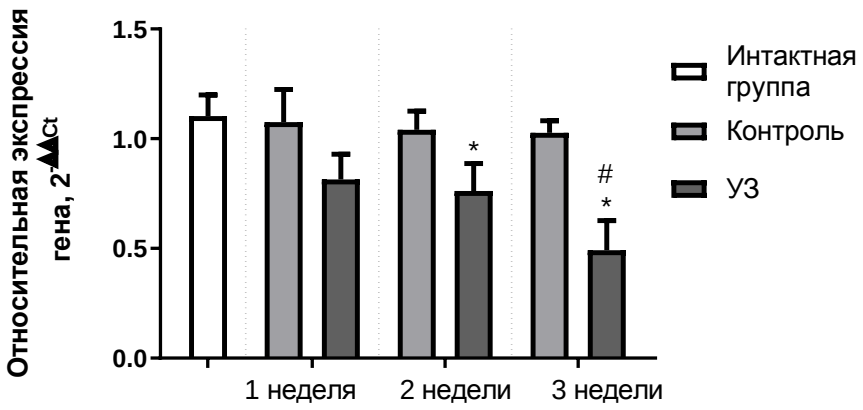



**Рис. 14.** Относительная экспрессия гена *BDNF* в гиппокампе ($2^{-\Delta\Delta Ct}$) Данные представлены в виде средних значений и ошибок среднего; * - p<0.05 vs интактная группа, # - p<0.05 vs контроль, one-way ANOVA, post hoc Tukey's test.

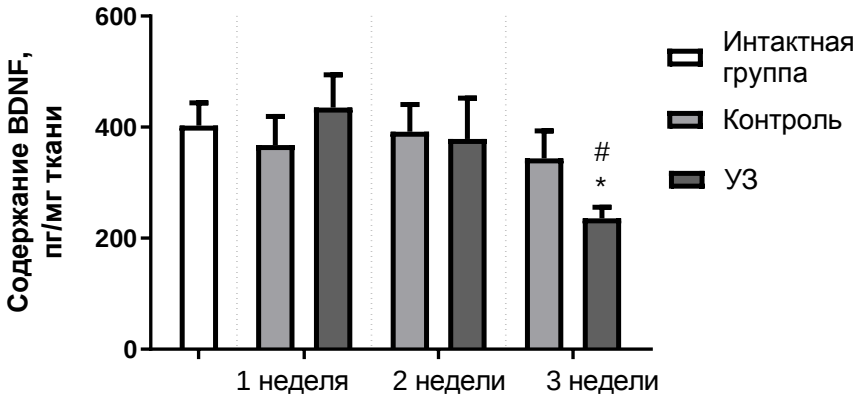



**Рис. 15.** Содержание BDNF в гиппокампе (пк/мг ткани). Данные представлены в виде средних значений и ошибок среднего; * - p<0.05 vs интактная группа, # - p<0.05 vs контроль, one-way ANOVA, post hoc Tukey's test.

Полученные данные о снижении содержания BDNF в мозге крыс при развитии депрессивно-подобного состояния согласуются с представлениями о том,

что дефицит данного нейротрофического фактора тесно связан с развитием депрессии человека (Hashimoto et al., 2014).

**Влияние хронического ультразвукового воздействия на экспрессию генов, кодирующих субъединицы ГАМК$_A$-рецепторов**

Данные, представленные в этой главе, получены с совместно с сотрудниками ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Зубковым Е.А., Морозовой А.Ю. и Чехониным В.П.

Роль ГАМКергической системы в патогенезе депрессивного расстройства остается менее изученной по сравнению с системами моноаминовых нейромедиаторов. Однако ряд исследований указывает на ее взаимосвязь с развитием как клинической депрессии человека, так и депрессивно-подобного состояния экспериментальных животных

В нашей работе было обнаружено статистически значимое различие между группами в относительной экспрессии гена *GABRA1*, кодирующего субъединицу α1 ГАМКА-рецепторов, в гиппокампе (F=6.87, p=0.022), префронтальной коре (F=7.12, p=0.003), среднем мозге (F=5.07, p=0.045) и миндалине (F=7.45, p=0.009). Относительная экспрессия гена *GABRA1* в гиппокампе и префронтальной коре была значимо снижена через 1, 2 и 3 недели стрессового воздействия, в среднем мозге и миндалине – через 2 и 3 недели УЗ (Таблица 1).

Таблица 1. Экспрессия гена *GABRA1* в различных структурах головного мозга. * - p<0.05 vs интактная группа, # - p<0.05 vs контроль

| Структура мозга/группа | Интактная группа | Контроль | 1 неделя УЗ | Контроль | 2 недели УЗ | Контроль | 3 недели УЗ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Гиппокамп | 1,06±0,13 | 1,12±0,11 | 0,27±0,12 *# | 0,98±0,08 | 0,44±0,15 *# | 1,01±0,14 | 0,55±0,19 *# |
| Префронтальная кора | 1,11±0,29 | 1,05±0,07 | 0,39±0,12 *# | 0,94±0,08 | 0,43±0,12 *# | 0,97±0,10 | 0,37±0,12 *# |
| Средний мозг | 1,16±0,22 | 0,93±0,06 | 0,78±0,18 | 1,22±0,14 | 0,53±0,11 *# | 0,91±0,17 | 0,52±0,16 *# |
| Миндалина | 1,32±0,19 | 1,20±0,18 | 1,28±0,27 | 1,16±0,09 | 0,58±0,14 *# | 1,07±0,14 | 0,55±0,14 *# |

Нами также была обнаружена статистически значимая разница между группами в уровне относительной экспрессии *GABRA2* в префронтальной коре (F=9.85, p=0.001), среднем мозге (F=5.25, p=0.035) и миндалине (F=6.36, p=0.027), но не в гиппокампе (F=1.11, p=0.36). Относительная экспрессия гена *GABRA2* в префронтальной коре была значимо снижена через 1, 2 и 3 недели стрессового воздействия, в среднем мозге и миндалине – только через 3 недели ультразвукового воздействия (Таблица 2).

Таблица 2. Экспрессия гена *GABRA2* в различных структурах головного мозга. * - p<0.05 vs интактная группа, # - p<0.05 vs контроль

| Структура мозга/группа | Интактная группа | Контроль | 1 неделя УЗ | Контроль | 2 недели УЗ | Контроль | 3 недели УЗ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Гиппокамп | 1,11±0,14 | 1,23±0,13 | 1,84±0,52 | 1,14±0,21 | 1,53±0,57 | 1,06±0,09 | 1,31±0,47 |
| Префронтальная кора | 1,33±0,25 | 1,12±0,08 | 0,5±0,13 *# | 1,01±0,11 | 0,72±0,23 *# | 0,94±0,06 | 0,66±0,19 *# |
| Средний мозг | 1,08±0,34 | 1,04±0,13 | 1,17±0,3 | 0,96±0,07 | 0,66±0,13 | 0,93±0,08 | 0,12±0,05 *# |
| Миндалина | 1,22±0,22 | 1,21±0,23 | 1,28±0,25 | 1,08±0,06 | 0,57±0,14 | 1,03±0,10 | 0,38±0,07 *# |

Статистически значимые различия между группами в относительной экспрессии гена *GABRA3*, были зарегистрированы в гиппокампе (F=8.12, p=0.006), префронтальной коре (F=5.99, p=0.014) и среднем мозге (F=6.12, p=0.011), но не в миндалине (F=0.23, p=0.86). Относительная экспрессия гена *GABRA3* в гиппокампе и префронтальной коре была статистически значимо снижена через 1, 2 и 3 недели стрессового воздействия. Снижение экспрессии данного гена в среднем мозге наблюдалась только спустя 3 недели УЗ (Таблица 3).

Таблица 3. Экспрессия гена *GABRA3* в различных структурах головного мозга. * - p<0.05 vs интактная группа, # - p<0.05 vs контроль

| Структура мозга/группа | Интактная группа | Контроль | 1 неделя УЗ | Контроль | 2 недели УЗ | Контроль | 3 недели УЗ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Гиппокамп | 1,10±0,13 | 1,13±0,12 | 0,38±0,16 *# | 1,03±0,09 | 0,36±0,13 *# | 1,01±0,11 | 0,45±0,25 *# |
| Префронтальная кора | 1,04±0,16 | 1,05±0,06 | 0,42±0,17 *# | 0,99±0,11 | 0,45±0,11 *# | 0,93±0,05 | 0,41±0,15 *# |
| Средний мозг | 1,12±0,1 | 1,29±0,14 | 1,02±0,35 | 1,04±0,09 | 0,98±0,23 | 1,01±0,06 | 0,24±0,13 *# |
| Миндалина | 1,14±0,17 | 1,11±0,16 | 0,98±0,28 | 1,00±0,07 | 1,13±0,25 | 1,05±0,15 | 0,93±0,19 |

В отличие от этого, статистически значимых различий между группами в относительной экспрессии гена *GABRB2* в гиппокампе (F=1.19, p=0.67), префронтальной коре (F=2.01, p=0.059), среднем мозге (F=1.2, p=0.27) и миндалине (F=0.17, p=0.93) не было обнаружено.

Таким образом, в нашей работе наблюдалось стресс-индуцированное снижение экспрессии генов, кодирующих субъединицы α1, α2 и α3 ГАМКергических рецепторов. Большинство изменений было зарегистрировано уже после первой недели ультразвукового воздействия.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе были исследованы различные поведенческие и молекулярные изменения под воздействием хронического ультразвукового воздействия продолжительностью в 1, 2 и 3 недели, при этом исследование эффектов УЗ длительностью в 1 и 2 недели было проведено впервые. Нами было показано, что поведенческие изменения развились не одновременно, а последовательно: 1 неделя ультразвукового воздействия привела к нарушению социальной активности крыс, через 2 недели ультразвукового воздействия проявились депрессивно-подобные черты поведения крыс, а также снижение уровня исследовательской активности. Наконец, нарушения памяти экспериментальных животных были зарегистрированы только у группы, подвергавшейся 3 неделям УЗ. В целом, полученные результаты согласуются с некоторыми более ранними данными, полученными при изучении данной модели, что подтверждает ее воспроизводимость.

В работе также было исследовано несколько важных молекулярных параметров, характеризующих данную модель как модель депрессивно-подобного состояния грызунов. Так, было показано увеличение уровня содержания кортикостерона в плазме крови крыс, подвергнутых 2 и 3 неделям ультразвукового воздействия. 2 и более недели УЗ также привели к росту окислительного стресса в головном мозге крыс, что выразилось в увеличении содержания карбонилированных белков и общего глутатиона - двух широко используемых маркеров окислительного стресса. Развитие этих изменений соотносится по времени с возникновением большинства нарушений поведения.

Также была исследована экспрессия гена *BDNF* и проведён иммуноферментный анализ содержания белка в головном мозге крыс. Снижение содержания BDNF проявилось после 3 недель УЗ, что соотносится со временем проявления нарушений памяти экспериментальных животных. Таким образом, можно предположить, что снижение BDNF при депрессивно-подобном состоянии связано, в том числе, с ухудшением памяти, поскольку данный белок известен своим участием в процессах синаптогенеза и вовлечением в регуляцию памяти и обучения.

Наконец, была исследована экспрессия некоторых субъединиц $ГАМК_A$-рецепторов, чья роль в патогенезе депрессивно-подобного состояния остается менее изученной по сравнению с рецепторами, например, моноаминергических систем. Полученные данные оказались однонаправленными, то есть наблюдалось снижение экспрессии субъединиц α1, α2 и α3, однако оно проявлялось по-разному

в разных структурах мозга. Экспрессия субъединицы β2 не изменилась в данной модели.

Ценность работы также обусловлена впервые проведённым изучением динамики развития депрессивно-подобного состояния. Полученные данные могут быть полезны для дальнейшего исследования этапов развития депрессивного расстройства. Полученные данные могут представлять собой методологическую ценность, поскольку указывают на возможность моделирования разных симптомокомплексов у крыс.

Таким образом, в работе был выявлен ряд изменений, вызываемых ультразвуковым воздействием как на поведенческом, так и на молекулярно-биохимическом уровне, и впервые показана их зависимость от продолжения стрессового воздействия. Одновременно было показано отсутствие аналогичных изменений под воздействием индивидуального содержания сроком до 3 недель. Следовательно, поученные в нашей работе свидетельства депрессивно-подобного поведения и молекулярных изменений вызваны ультразвуковым воздействием, а не изолированным содержанием животных.

## ВЫВОДЫ

1. Установлена динамика развития поведенческих изменений под влиянием хронического ультразвукового воздействия: 1 неделя УЗ вызывает нарушение социального поведения крыс, 2 недели УЗ - депрессивно-подобные черты поведения и снижение исследовательской активности, а 3 недели УЗ приводят к нарушениям памяти крыс.

2. Две недели хронического ультразвукового воздействия приводят к увеличению содержания кортикостерона в плазме крови крыс.

3. Две недели хронического ультразвукового воздействия приводят к увеличению содержания маркеров окислительного стресса в головном мозге крыс.

4. Три недели хронического ультразвукового воздействия вызывают снижение содержание BDNF в головном мозге крыс, которому предшествует снижение относительной экспрессии кодирующего гена.

5. Хроническое ультразвуковое воздействие приводит к снижению относительной экспрессии генов *GABRA1*, *GABRA2* и *GABRA3*, кодирующих субъединицы α1, α2 и α3 ГАМК$_A$-рецепторов, не изменяя экспрессию гена *GABRB2,* кодирующего субъединицу β2.

6. Социальная изоляция продолжительностью до 3 недель не вызывает подобных поведенческих и молекулярных изменений.

7. Совокупность полученных данных позволяет заключить, что развитие депрессивно-подобного состояния, вызванного хроническим ультразвуковым воздействием, происходит поэтапно, что соотносится с динамикой молекулярных изменений.

## Список работ, опубликованный по теме диссертации

*Статьи, опубликованные в журналах, индексируемых в Scopus и WoS в изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ.03.06 по специальности нейробиология 03.03.06:*

1. **Горлова А.В.**, Павлов Д.А., Ушакова В.М., Зубков Е.А., Морозова А.Ю., Иноземцев А.Н., Чехонин В.П. Динамика развития депрессивно-подобного состояния у крыс, стрессированных хроническим воздействием ультразвука переменных частот // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины – 2017. – Т. 163, № 3– С. 271-274. (IF=0.656, WoS)
2. **Горлова А.В.**, Павлов Д.А., Зубков Е.А., Морозова А.Ю., Иноземцев А.Н., Чехонин В.П. Трехнедельная изоляция не приводит к развитию депрессивно-подобных нарушений у крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины – 2018. – Т. 165, № 2. – С. 140-143. (IF=0.656, WoS)
3. Ушакова В.М., **Горлова А.В.**, Зубков Е.А., Морозова А.Ю., Зоркина Я.А., Павлов Д.А., Иноземцев А.Н., Чехонин В.П. Экспериментальные модели депрессивного состояния // Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова – 2019. – Т. 69, № 2. – С.230-247. (IF=0.939, Scopus)
4. **Горлова А.В.**, Павлов Д.А., Зубков Е.А., Морозова А.Ю., Иноземцев А.Н., Чехонин В.П. Хроническое ультразвуковое воздействие вызывает ангедонию, снижение исследовательской активности и изменение уровня тревожности крыс // Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова – 2019. – Т. 69, № 6. – С.752-760. (IF=0.939, Scopus)
5. **Горлова А.В.**, Павлов Д.А., Ушакова В.М., Зубков Е.А., Морозова А.Ю., Зоркина Я.А., Иноземцев А.Н., Чехонин В.П. Хроническое воздействие ультразвуковых частот приводит к избирательному увеличению уровня агрессии у крыс // Доклады Академии наук – 2019. – Т. 486, № 6. – С.753-755. (IF=1.058, WoS)
6. **Anna Gorlova**, Dmitrii Pavlov, Eugene Zubkov, Yana Zorkina, Anatoly Inozemtsev, Anna Morozova, Vladimir Chekhonin. Alteration of oxidative stress markers and behavior of rats in a novel model of depression // Acta Neurobiologiae Experimentalis – 2019. – Т. 79. – С.232-237. (IF=1.529, Scopus)
7. **Горлова А.В.**, Павлов Д.А., Ушакова В.М., Зубков Е.А., Зоркина Я.А., Морозова А.Ю., Иноземцев А.Н., Чехонин В.П. Развитие депрессивно-подобного состояния крыс под влиянием хронического ультразвукового воздействия сопровождается снижением уровня экспрессии генов субъединиц ГАМК$_A$-рецепторов в мозге // Нейрохимия – 2020. – Т. 37, № 1. – С.46-53. (IF=0.656, WoS)

*Тезисы докладов на конференциях и статьи в сборниках:*

1. **Горлова А.В.**, Ушакова В.М., Иноземцев А.Н., Зубков Е.А., Павлов Д.А. Этапы формирования депрессивно-подобного состояния у крыс, вызванного хроническим воздействием ультразвука переменных частот // Сборник XXIII Международной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов», Москва. – 2016. – С.309.
2. **Горлова А.В.**, Павлов Д.А., Зубков Е.А., Иноземцев А.Н., Чехонин В.П. Разнонаправленные эффекты ультразвукового воздействия переменных частот в пределах семейства Muridae // Сборник XII международного междисциплинарного конгресса «Нейронаука для медицины и психологии», Судак. – 2016. – С. 130.
3. **Горлова А.В.**, Павлов Д.А., Зубков Е.А., Иноземцев А.Н., Чехонин В.П. Нарушение памяти и изменение экспрессии гена BDNF при развитии депрессивно-подобного состояния // Материалы международного конгресса «Биотехнология: состояние и перспективы развития», Москва. – 2017. – Т.1. – С. 149-150.
4. **Gorlova A.V.**, Pavlov D.A., Zubkov E.A., Inozemtsev A.N., Chekhonin V.P. Memory impairments and changes of brain-derived neurotrophic factor gene expression in depressive like state development // European Neuropsychopharmacology. – 2017. – V. 27. – P. 672.
5. **Горлова А.В.**, Павлов Д.А., Зубков Е.А., Иноземцев А.Н., Чехонин В.П. Анализ поведенческих реакций и компонентов ГАМКергической системы у крыс, стрессированных хроническим воздействием ультразвука // Материалы XXIII съезда Физиологического общества им. И.П. Павлова, Воронеж. – 2017 – С. 1193-1195.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

BDNF – нейротрофический фактор мозга
GAPDH – глицеральдегид 3-фосфат дегидрогеназа
ГАМК – гамма-амино-масляная кислота
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ПКЛ – приподнятый крестообразный лабиринт
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РНК – рибонуклеиновая кислота
УЗ – ультразвук
УРПИ – условная реакция пассивного избегания