

*На правах рукописи*

Абрамова Ольга Вячеславовна

**АКТИВНОСТЬ НЕЙРОМЕДИАТОРНЫХ СИСТЕМ И ОСОБЕННОСТИ  
ПОВЕДЕНЧЕСКОГО ФЕНОТИПА У КРЫС С ОПЫТОМ  
УЛЬТРАЗВУКОВОГО ПРЕНАТАЛЬНОГО СТРЕССА**

1.5.4. Биохимия

3.3.3. Патологическая физиология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата биологических наук

Москва - 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

#### **Научные руководители:**

Академик РАН, профессор, доктор медицинских наук **Чехонин Владимир Павлович**

Доктор биологических наук **Сторожева Зинаида Ивановна**

#### **Официальные оппоненты:**

**Салмина Алла Борисовна** - профессор, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии», Отдел молекулярных и клеточных механизмов нейропластичности, Лаборатория нейробиологии и тканевой инженерии, главный научный сотрудник и заведующий лабораторией нейробиологии и тканевой инженерии отдела молекулярных и клеточных механизмов нейропластичности Института мозга;

**Степаничев Михаил Юрьевич** - доктор биологических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук (ИВНД и НФ РАН), лаборатория функциональной биохимии нервной системы, ведущий научный сотрудник;

#### **Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ г. в «\_\_\_» часов на заседании диссертационного совета 21.2.058.07 на базе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 117997, Москва, ул. Островитянова д. 1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: г. Москва 117997, ул. Островитянова д. 1, и на сайте <http://rsmu.ru>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор



Алла Анатольевна Кягова

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Стресс – состояние организма, возникающее в условиях угрозы гомеостазу, связанное с активацией стресс-реактивных систем организма, что приводит к адаптивным модуляциям на многих уровнях, включающих нейроэндокринные, метаболические и сердечно-сосудистые изменения (Anifantaki et al., 2021). Понятие «пренатальный стресс» (ПС) можно определить, как любое воздействие стрессовых факторов во время беременности, которые влияют на плод (Anifantaki et al., 2021; Mbiydzenuyu et al., 2022). Связанные со стрессом изменения в организме матери могут повлиять на плод в процессе «фетального программирования», поскольку в пренатальный период происходит быстрое развитие головного мозга, и он крайне уязвим для внешнего воздействия (Anifantaki et al., 2021; Lautarescu et al., 2020). Нарушение процесса развития в результате воздействия ПС увеличивает риск развития психопатологии, что было показано в исследованиях человека и животных (Lautarescu et al., 2020; Mbiydzenuyu et al., 2022).

Психические расстройства широко распространены в мире и составляют значительную часть бремени для общества (Schuch and Vancampfort, 2021). Согласно данным Всемирной организации здравоохранения в 2019 году 970 миллионов человек (12% населения) во всем мире, страдали тем или иным психическим расстройством. В России по данным Росстата на учете по психическим расстройствам состояло 1,5 млн человек или 1% населения (Шматова, 2019). Определенную проблему представляют существующие методы терапии психических расстройств, что является следствием недостаточных знаний относительно их патофизиологических механизмов (Nestler and Hyman, 2010). Для поиска решений этой проблемы важными инструментами являются трансляционные модели, поскольку нейробиологические исследования человека ограничены (Meyer and Feldon, 2010; Winship et al., 2019).

Сложность моделирования нервно-психических расстройств человека на животных среди прочего обусловлена существенной долей субъективизма в принятых дефинициях симптомов, отсутствием валидных биомаркеров и объективных диагностических тестов. Современные трансляционные модели психических расстройств имеют значительные ограничения, поэтому разработка адекватных подходов к их конструированию является актуальной задачей современной нейробиологии (Nestler and Hyman, 2010). Одними из перспективных направлений таких разработок является искусственная индукция нарушений нейроонтогенеза у животных при экспериментальном воздействии разных средовых факторов, одним из которых является ПС (Jones et al., 2011; Meyer and Feldon, 2010). Существенным преимуществом данного класса моделей является сходство этиологий с психическими расстройствами у человека (Lautarescu et al., 2020).

В научных исследованиях для индукции ПС у животных используют разные способы стрессирования беременных самок, например, иммобилизационный стресс, хронический непредсказуемый стресс или воздействие электрического тока (Buynitsky and Mostofsky, 2009; Fu et al., 2022; Jones et al., 2011; Meyer and Feldon, 2010). Несмотря на широкое применение данных подходов в исследованиях, эти виды воздействия не делают акцента на основном стрессовом факторе, воздействующем на человека в современном обществе, а именно на информационном стрессе, который может иметь психологическую природу. В современном обществе беременные женщины подвергаются психологическому стрессу чаще, чем физическому. Хотя беременные женщины могут получить физические травмы или перенести инфекцию, они с большей вероятностью будут испытывать психологический стресс, вследствие беспокойства о своих детях, финансовых проблем, трудностей на работе и так далее. Кроме того, большое влияние на них оказывает постоянно поступающий поток негативной информации из средств массовой информации. Следовательно, модели на животных, в которых можно оценить эффекты, вызванные психологическим стрессом схожей природы, следует использовать для изучения этиологии психических расстройств, связанных с ПС (Abe et al., 2007). С этой точки зрения перспективным представляется использование

ультразвука (УЗ). Известно, что грызуны, в том числе крысы, издают ультразвуковые вокализации, которые используются ими как средство коммуникации для передачи эмоциональной информации или информации об окружающей среде (Takahashi et al., 2010). Ранее было показано, что не избегаемое хроническое воздействие УЗ переменной частоты (22-45 кГц) на взрослых крыс в течение трех недель вызывает у них состояние стресса и развитие депрессивно-подобного состояния (Morozova et al., 2013; Morozova et al., 2016; Zorkina et al., 2019). Таким образом, можно предположить, что хроническое воздействие УЗ сигналов переменной частоты на беременных самок в течение всего гестационного периода также вызовет у них состояние стресса, что в свою очередь приведет к изменению развития нервной системы и патологическому поведенческому фенотипу у потомства в постнатальном периоде.

Использование УЗ переменной частоты может оказаться полезным не только для моделирования эффектов ПС на животных, но и для воспроизведения у животных поведенческого фенотипа, который можно ассоциировать с симптомами определенного психического расстройства человека, что открывает перспективы создания новой модели психопатологии. Для этого необходимо провести комплексную оценку особенностей поведения животных с опытом пренатального стресса, вызванного хроническим действием ультразвука переменной частоты (УЗ ПС), изучить особенности изменения функционирования центральной нервной системы (ЦНС) на биохимическом уровне, а также оценить эффективность терапевтического воздействия фармакологическими средствами.

#### **Цель работы:**

Провести анализ особенностей развития, поведенческого фенотипа и функционирования нейромедиаторных и нейропептидергических систем у самцов и самок крыс, подвергнутых хроническому ПС, вызванному непрерывным действием ультразвука переменной частоты на беременную самку в течении всего гестационного периода.

#### **Задачи исследования:**

1. Изучить влияние хронического стресса, вызванного действием ультразвука переменной частоты, в течении всего гестационного периода на поведение родивших крыс, на особенности физического развития и созревания рефлексов у их потомства в раннем возрасте.
2. У новорожденных и взрослых крыс после воздействия ПС, вызванного действием ультразвука переменной частоты, оценить биохимические показатели серотонинергической, дофаминергической и норадренергической систем во фронтальной коре и гиппокампе.
3. Оценить уровни нейротрофина BDNF и нейропептидов ( $\alpha$ -МСГ,  $\beta$ -эндорфин, нейротензин, окситоцин и субстанция Р) в цельном головном мозге новорожденных крыс и в плазме крови взрослых крыс после воздействия ПС, вызванного действием ультразвука переменной частоты.
4. Изучить особенности поведенческого фенотипа у крыс в раннем и взрослом возрасте после воздействия ПС, вызванного действием ультразвука переменной частоты и провести анализ взаимосвязи поведенческих характеристик с биохимическими показателями для взрослых крыс.
5. Изучить действие нейролептиков при их хроническом введении на поведенческие реакции взрослых крыс после воздействия ПС, вызванного действием ультразвука переменной частоты.

#### **Научная новизна**

На модели хронического ПС, вызванного непрерывным действием УЗ переменной частоты на самку в течении всего гестационного периода, впервые изучены особенности патофизиологических механизмов нарушений ЦНС, индуцированных ПС, у потомства крыс.

Впервые показано изменение особенностей физического развития у потомства крыс после воздействия УЗ ПС, а именно снижение размера помета и увеличение масса тела.

Показано изменение поведенческого фенотипа у потомства крыс с опытом УЗ ПС: выявлены нарушения эмоциональной сферы, социального взаимодействия и ориентировочно-исследовательской активности.

Показано, что поведенческие нарушения у крыс с опытом УЗ ПС частично купируются нейрорептиками.

Показаны изменения уровней нейромедиаторов и их метаболитов для серотонинергической, дофаминергической и норадренергической систем головного мозга крыс с опытом УЗ ПС.

Показано изменение уровня нейротрофина BDNF и нейропептидов ( $\alpha$ -МСГ,  $\beta$ -эндорфина, окситоцина и субстанции Р) в головном мозге и плазме крови крыс с опытом УЗ ПС.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Полученные данные развивают представления о последствиях хронического стресса во время беременности для потомства. Модель хронического УЗ ПС на грызунах имитирует особенности психологического стресса беременной женщины в современном обществе. Она дает возможность изучить последствия такого стресса для потомства и использовать данную модель в трансляционных исследованиях, позволяющих получить представления о механизмах развития психопатологии у потомства после ПС.

Выявленные изменения у крыс с опытом УЗ ПС могут стать основой для создания трансляционной модели симптомов шизофреноподобных расстройств, расстройств аутистического спектра или антисоциальных расстройств личности с последующим применением ее для разработки новых терапевтических стратегий, в том числе для тестирования потенциальных нейрорептиков, анксиолитиков или адаптогенов.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Хронический стресс беременной крысы, вызванный непрерывным воздействием ультразвука переменной частоты в течение всего гестационного периода, приводит к развитию патологического поведенческого фенотипа у потомства, включающего нарушения эмоциональной сферы, социального взаимодействия и ориентировочно-исследовательской активности, что в большей степени выражено у самцов, чем у самок. Выявленные поведенческие нарушения частично купируются нейрорептиками.
2. УЗ ПС, приводит к изменениям в мозге новорожденных крыс уровня нейротрофина BDNF и нейропептидов, оказывающих влияние как на поведение, так и на постнатальное созревание центральной нервной системы. Профиль наблюдаемых изменений зависит от пола животных: у самцов происходит снижение уровня BDNF, а самок - увеличение уровня  $\alpha$ -МСГ,  $\beta$ -эндорфина, окситоцина и субстанции Р.
3. УЗ ПС приводит к изменению уровня моноаминовых нейромедиаторов и их метаболитов во фронтальной коре и гиппокампе у зрелых животных. Причем только у самок одновременно с этими изменениями наблюдается повышение уровня окситоцина в крови.
4. Выявленные изменения на поведенческом и биохимическом уровнях у крыс с опытом УЗ ПС могут стать основой для создания трансляционной модели симптомов шизофреноподобных расстройств, а также симптомов расстройств аутистического спектра или антисоциальных расстройств личности.

### **Апробация**

Основные положения и результаты исследования были представлены на конференциях: Международный конгресс «Биотехнология: состояние и перспективы развития» (Москва, 25-27 февраля 2019); 23-я Международная Пущинская школа-конференция молодых ученых «Биология - наука XXI века» (Пущино, 15-19 апреля 2019); III молодежная школа-конференция «Молекулярные механизмы регуляции физиологических функций» (Москва, 13-15 сентября 2019); Международный форум «Биотехнология: состояние и перспективы развития» (Москва, 28-30 октября 2020); XXVI Всероссийская конференция молодых учёных с международным участием «Актуальные проблемы биомедицины – 2020» (Санкт-Петербург,

26-27 марта 2020); 24-я Международная Пушкинская школа-конференция молодых ученых «Биология - наука XXI века» (Пушино, 5-7 октября, 2020); Научно-практическая конференция «Психическое здоровье человека и общества. Актуальные междисциплинарные проблемы» (Москва, 16 ноября, 2020); Международный конгресс «Биотехнология: состояние и перспективы развития» (Москва, 26-29 октября 2021); Международный конгресс «Биотехнология: состояние и перспективы развития» (Москва, 31 октября – 1 ноября 2022); XVIII Международный Междисциплинарный Конгресс «Нейронаука для медицины и психологии» (Судак, Крым, 30 мая - 10 июня 2022); Конференция с международным участием «Медицинская физика, физиология и смежные дисциплины в академической и вузовской науке», посвящённая 100-летию МГМСУ им. А.И. Евдокимова (Москва, 17-18 ноября 2022); VI Междисциплинарная конференция с международным участием «Современные проблемы системной регуляции физиологических функций» посвященная 90-летию со дня рождения академика К.В. Судакова (Москва, 6-8 июля 2022).

### **Публикации результатов исследования**

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых научных изданиях по специальностям 1.5.4. Биохимия и 3.3.3. Патологическая физиология, и приравненные к ним публикации, и 11 сообщений – в сборниках докладов научных конференций и конгрессов.

Результаты диссертационной работы внедрены в научно-исследовательскую практику на базе кафедры медицинских нанобиотехнологий МБФ ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения РФ и на базе лаборатории биофизики ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский технологический университет «МИСИС».

### **Личный вклад автора**

Все этапы исследования выполнены автором лично или при его непосредственном участии. Автором совместно с научными руководителями разработан план исследования. Анализ концентрации моноаминов и их метаболитов в тканях головного мозга методом ВЭЖХ-ЭД выполнен автором совместно с Е.Н. Павловой на базе Лаборатории нервных и нейроэндокринных регуляций Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова» РАН. Изучение стартл-рефлекса у животных выполнено автором совместно с к.п.н. А.Т. Прошиным на базе Лаборатории общей физиологии функциональных систем Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К. Анохина». Автором проведен анализ литературных источников, выполнено планирование экспериментов, произведена оценка полученных результатов исследования, предложена интерпретация полученных результатов, сформулированы выводы. Автору принадлежит главная роль в написании публикаций по теме исследования, текст диссертации написан самостоятельно. Результаты представлены лично автором на конференциях.

### **Грантовая поддержка исследования**

Исследование по теме диссертационной работы выполнено при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации, № 075-15-2022-264.

### **Объем и структура работы**

Диссертационная работа содержит: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования и их обсуждение, заключение, выводы, список литературы, включающий работы на русском (27 источников) и иностранном (393 источника) языках, и одно приложение. Работа изложена на 208 страницах, включая список литературы и приложение, и содержит 18 таблиц и 31 рисунок.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

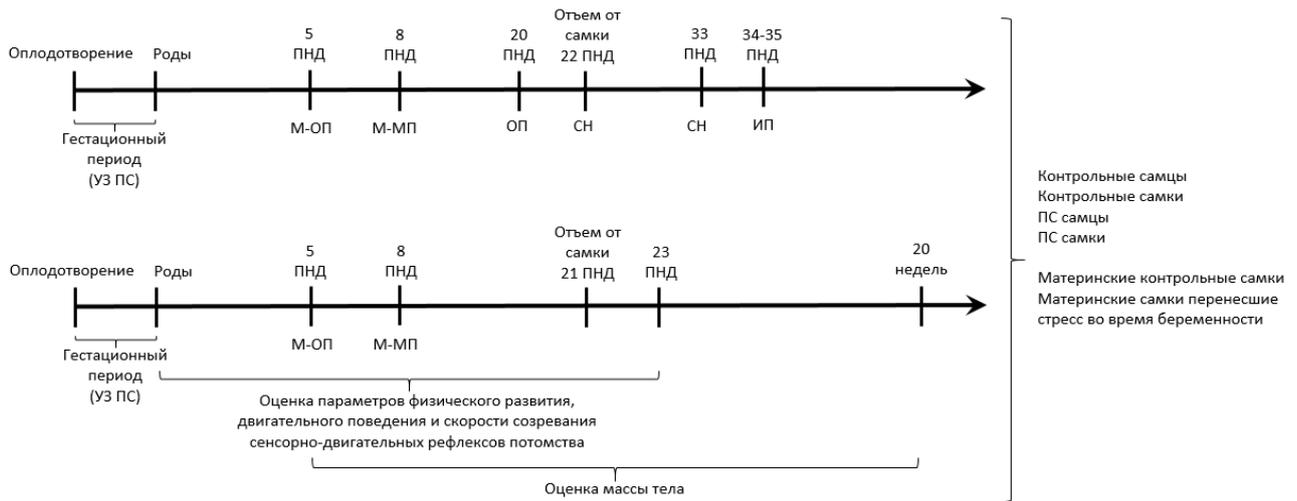
Экспериментальная часть работы была выполнена на крысах (*rattus norvegicus*) линии Wistar, полученных из НПП «Питомник лабораторных животных» ФИБХ РАН (Россия, Пущино). Исследование включало 83 самки и 17 самцов, от которых было получено потомство ( $n=660$ ). Все экспериментальные процедуры с животными выполнялись под контролем локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России, и соответствовали правилам лабораторной практики в Российской Федерации (Приказ Министерства здравоохранения РФ № 199н от 01.04.2016 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики», ГОСТ 33215-2014, 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными», Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств») и международным правилам обращения с животными (Директива 20106/63/EU от 22 сентября 2010 г).

### Моделирование пренатального стресса

Самок крыс в возрасте 3 месяцев ссаживали с самцами случайным образом из расчёта две самки на одного самца. Самок крыс от каждого самца после оплодотворения случайно распределяли на две группы и рассаживали в индивидуальные клетки (53 см × 35 см × 19 см). Самок, от которых получали потомство, подвергнутое ПС (ПС потомство), сразу после оплодотворения помещали под экспериментальное воздействие в индивидуальных клетках. Самки, от которых получали контрольное потомство, весь период беременности содержались в индивидуальных клетках в стандартных условиях без экспериментального воздействия.

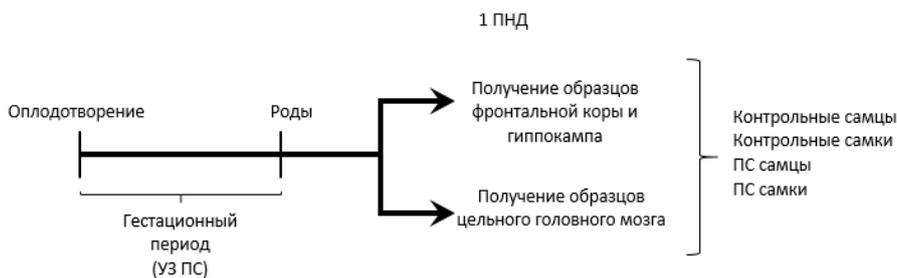
ПС у беременных самок крыс индуцировался методом воздействия УЗ переменных частот (УЗ ПС), которое проводили без перерыва на протяжении всего периода беременности (21-22 дня) с помощью УЗ-генератора Weitech WK0300 (Weitech, Belgium). Диапазон частоты УЗ чередовался каждые 10 минут следующим образом: короткие частоты (20-25 кГц), средние частоты (25-40 кГц), высокие частоты (40-45 кГц). Суммарная продолжительность действия излучения на коротких и средних частотах составляла 35%, на высоких частотах - 30%. Прибор располагался на расстоянии 1 метра над клетками с животными, местоположение клеток ежедневно менялось. День родов считался первым ПНД для новорождённых крысят. Таким образом, получали четыре группы потомства крыс: контрольные самцы, контрольные самки, ПС самцы и ПС самки.

*Первая экспериментальная серия* включала изучение влияния УЗ ПС на физическое развитие, созревание рефлексов и поведение крыс в раннем возрасте, а также изучение влияния стресса во время беременности на поведение родивших самок (**Рис. 1**). Для данного эксперимента от 26 самок было получено контрольное потомство и ПС потомство. У всех самок определялся размер помета в день родов. Потомство 5 контрольных самок и 5 стрессированных самок ( $n=85$ ) тестировалось только в поведенческих тестах, начиная с 20 ПНД. В данной группе самкам после родов оставляли 7-9 крысят из разных пометов для исключения влияния особенностей и объема материнского ухода. Крысят отлучали от самок на 22 ПНД. У потомства других 7 контрольных самок и 8 стрессированных самок ( $n=117$ ) фиксировались параметры физического развития, масса тела, параметры двигательного поведения и скорости созревания сенсорно-двигательных рефлексов. В данном случае все крысята после рождения оставались со своими матерями для оценки показателей развития каждого отдельного помета. Крысят отлучали от самок на 21 ПНД. Поведение всех родивших самок оценивалось в поведенческих тестах.



**Рис. 1.** Дизайн исследования первой экспериментальной серии. ИП – тест «Игровое поведение» у потомства; М-ОП – тест «Открытое поле» у родивших самок; М-МП – тест «Материнское поведение» у родивших самок; ОП – тест «Открытое поле» у потомства; ПНД – постнатальный день; ПС – пренатальный стресс; СН – тест «Социальная новизна» у потомства; УЗ ПС – пренатальный стресс, вызванный хроническим воздействием ультразвука переменной частоты;

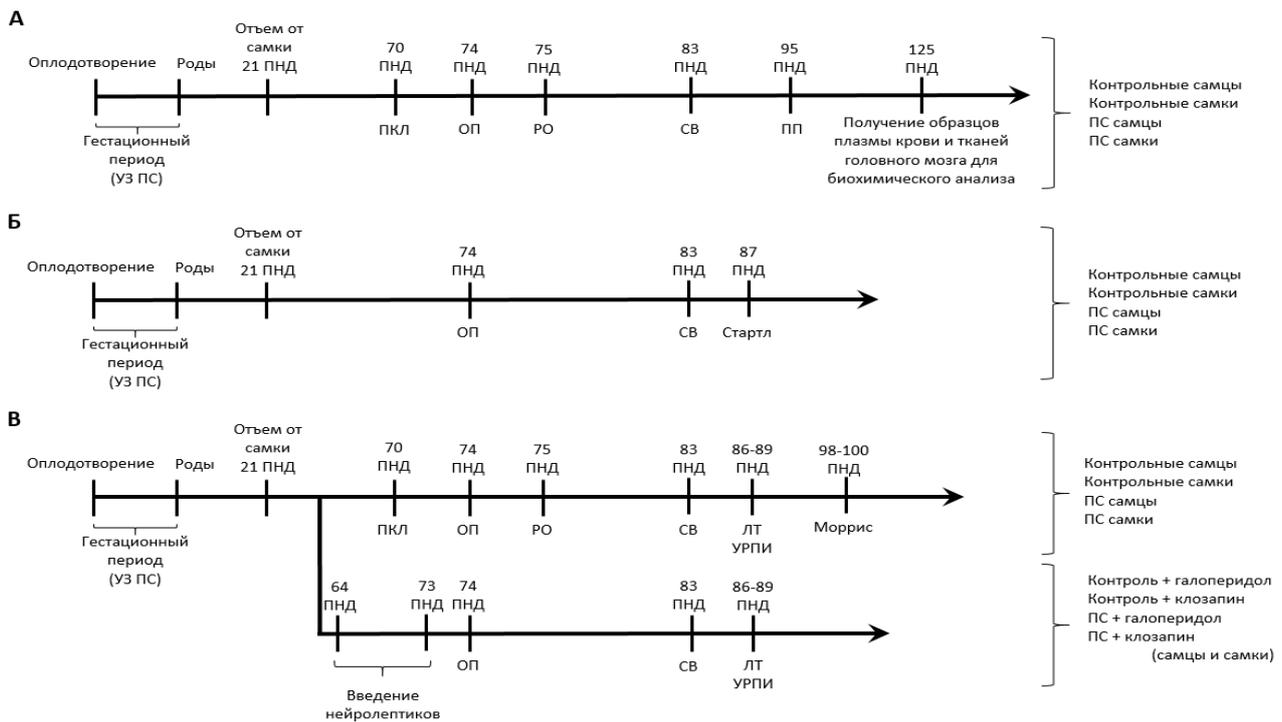
Вторая экспериментальная серия включала изучение влияния УЗ ПС на изменение биохимических показателей головного мозга новорожденных крыс (Рис. 2). Экспериментальная часть работы проведена на 14 самках крыс, от которых было получено четыре группы потомства ( $n=112$ ). В день родов оценивался размер помета. Детенышей отбирали случайным образом из каждой экспериментальной группы и через одни сутки после рождения проводили выделение образцов ткани головного мозга для биохимического анализа. При отборе детенышей от каждой самки делили на две подгруппы, каждая из которых включала по 10 контрольных самцов, 10 контрольных самок, 10 ПС самцов и 10 ПС самок. У животных первой подгруппы выделяли фронтальную кору и гиппокамп из обоих полушарий головного мозга, у животных второй - забирали цельный мозг. Во фронтальной коре и гиппокампе определяли концентрацию метаболитических показателей нейромедиаторных систем: серотонин, 5-гидроксииндолуксусная кислота (ННАА), дофамин, 3,4-дигидроксифенилуксусная кислота (DOPAC) и норадреналин. В цельном головном мозге определяли концентрацию BDNF и нейропептидов ( $\alpha$ -МСГ,  $\beta$ -эндорфин, нейротензин, окситоцин и субстанция Р).



**Рис. 2.** Дизайн исследования второй экспериментальной серии. ПНД – постнатальный день; ПС – пренатальный стресс; УЗ ПС – пренатальный стресс, вызванный хроническим воздействием ультразвука переменной частоты;

Третья экспериментальная серия включала изучение влияния УЗ ПС на поведение взрослых половозрелых крыс, активность нейромедиаторных систем фронтальной коры и гиппокампа взрослых крыс, изменение в плазме крови взрослых крыс концентрации нейропептидов (BDNF,  $\alpha$ -MSH,  $\beta$ -эндорфина, нейротензина, окситоцина и субстанция Р), а также изучение влияния терапии нейролептиками на поведение взрослых крыс. Данный эксперимент включал три этапа, которые проводились в течение трех лет в весенний период года (апрель-май) (Рис. 3). На первом этапе от 6 самок было получено потомство ( $n=37$ ). Поведенческие тесты с потомством проводили, начиная с возраста 70 ПНД (Рис. 3, А). После

последнего теста с животными в течение одного месяца не проводили никаких манипуляций для отдыха. В возрасте 125 ПНД животных из данной группы умерщвляли для забора образцов тканей головного мозга (фронтальная кора и гиппокамп) и плазмы крови для проведения биохимического анализа. На втором этапе от 8 самок было получено потомство (n=53). Поведенческие тесты с потомством крыс проводили, начиная с возраста 74 ПНД (Рис. 3, Б). На третьем этапе от 29 самок было получено контрольное и ПС потомство (n=256), которое случайно распределялось по соответствующим экспериментальным группам: контроль (самцы и самки), контроль+галоперидол (самцы и самки), контроль+клозапин (самцы и самки) или ПС (самцы и самки), ПС+галоперидол (самцы и самки), ПС+клозапин (самцы и самки). В день родов оценивался размер помета. Поведенческие тесты с потомством проводили, начиная с возраста 70 или 74 ПНД (Рис. 3, В). Для изучения действия нейролептиков на поведение, галоперидол и клозапин вводили крысам хронически ежедневно в возрасте с 64 ПНД по 73 ПНД, далее начиная с 74 ПНД проводили поведенческие тесты.



**Рис. 3.** Дизайн исследования третьей экспериментальной серии. ЛТ – тест «Латентное торможение»; Моррис – тест «Водный лабиринт Морриса»; ОП – тест «Открытое поле»; ПКЛ – тест «Приподнятый крестообразный лабиринт»; ПНД – постнатальный день; ПП – тест «Принудительное плавание»; ПС – пренатальный стресс; РО – тест «Распознавание объектов»; СВ – тест «Социальное взаимодействие»; Стартл – оценка стартл-рефлекса; УЗ ПС – пренатальный стресс, вызванный хроническим воздействием ультразвука переменной частоты; УРПИ – оценка условной реакции пассивного избегания;

### Препараты

Галоперидол (Галоперидол Деканоат, масляный раствор, GEDEON RICHTER, Plc.) вводился подкожно в дозе 1 мг/кг ежедневно в течение 10 дней, объем однократного введения составлял 0.1 мл. Клозапин (Клозапин, таблетки, ФГУП «Московский эндокринный завод») вводился перорально с использованием зонда и водного раствора препарата в дозе 40 мг/кг ежедневно в течение 10 дней, объем однократного введения составлял 1 мл.

### Сбор и хранение биоматериала

Кровь и образцы головного мозга крыс для анализа концентрации биохимических показателей собирали между 12:00 и 14:00 после кратковременной анестезии диэтиловым эфиром. Кровь собирали из сердца в стерильные пробирки с ЭДТА. Сразу после забора крови, плазму отделяли центрифугированием (2400 об/мин, 10 мин) при 4°C и хранили при –80°C до

проведения анализа. Декапитацию животных производили с помощью гильотины для животных. После извлечения головного мозга выделяли отделы - фронтальную кору и гиппокамп или брали цельный головной мозг. Образцы головного мозга сразу после выделения помещали в стерильные эппендорфы, замораживали в жидком азоте и хранили в нем до проведения анализа.

### **Иммуноферментный анализ концентрации BDNF в плазме крови и в ткани головного мозга**

Концентрация BDNF определялась в предварительно размороженных при комнатной температуре гомогенатах цельного головного мозга новорожденных крыс и образцах плазмы крови взрослых крыс с использованием коммерческого набора твердофазного иммуноферментного анализа типа «сэндвич» - Rat BDNF ELISA Kit Cat.No:3030003 (BioAim Scientific Inc). Плазма крови не подвергалась дополнительной пробоподготовке перед анализом, однако разводилась с помощью Assay Buffer из набора в соотношении 1:4. Дальнейший анализ проводился согласно протоколу производителя.

### **Мультиплексный анализ концентрации нейропептидов в плазме крови и в ткани головного мозга**

Концентрация  $\alpha$ -MSH,  $\beta$ -эндорфина, нейротензина, окситоцина и субстанции P определялась в размороженных при комнатной температуре гомогенатах цельного головного мозга новорожденных крыс и образцах плазмы крови взрослых крыс с помощью коммерческого набора MILLIPLEX® Rat/Mouse Neuropeptide Magnetic Bead Panel (Cat. No. RMNPMAG-83K), согласно протоколу производителя. Подготовленный гомогенат головного мозга предварительно подвергали дополнительной обработке методом осаждения ацетонитрилом. Образцы плазмы крови предварительно подготавливали к анализу методом осаждения ацетонитрилом согласно протоколу производителя набора.

### **Определение концентрации нейромедиаторов в ткани головного мозга методом высокоэффективной жидкостной хроматографии**

В образцах ткани головного мозга (фронтальная кора и гиппокамп у новорожденных и взрослых крыс) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией (ВЭЖХ-ЭД) определяли концентрацию норадреналина, дофамина, DOPAC, НИАА и серотонина (ниже - аналиты). Образцы тканей гомогенизировали с помощью ультразвукового гомогенизатора (Sartorius, Франция) в 0,1 н HClO<sub>4</sub> (Sigma Aldrich, США) с внутренним стандартом 50 пмоль/мл 3,4-дигидроксибензиламина гидробромида (Sigma Aldrich, США). После этого раствор центрифугировали 15 мин при 15000 об/мин. ВЭЖХ-разделение проводили на обращено-фазовой колонке ReproSil-Pur, ODS-3, 4×100 мм с диаметром пор 3 мкм (Dr. Majsch, Германия) при +28 °С и скорости подвижной фазы 1 мл /мин на жидкостном хроматографе LC-20ADsp (Shimadzu, Япония). Подвижная фаза состояла из 0,1 М цитратно-фосфатного буфера, 0,3 мМ октансульфоната натрия, 0,1 мМ ЭДТА и 8% ацетонитрила (все реагенты фирмы Sigma Aldrich, США), pH 2.58. Электрохимический детектор Decade II (Antec Leyden, Нидерланды) был оснащен рабочим стеклоуглеродным электродом (+0,80 В) и электродом сравнения Ag/AgCl. Искомые пики и внутренний стандарт идентифицировали по времени их высвобождения в стандартном растворе. Концентрации аналитов рассчитывали методом внутреннего стандарта с использованием калибровочной кривой в программе LabSolutions (Shimadzu, Япония). Образцы нормировали на массу ткани (Kolacheva et al., 2022). На основании полученных данных были рассчитаны соотношения DOPAC/дофамин и НИАА/серотонин в качестве показателей метаболического оборота дофамина и серотонина соответственно (Smith et al., 2003).

### **Статистическая обработка данных**

Статистический анализ полученных данных и построение графиков проводили с использованием программного обеспечения RStudio (Версия 1.4, RStudio PBC, США), jamovi (Версия 1.6, The jamovi project, Австралия), STATISTICA (Версия 12, StatSoft, США) и Microsoft Excel (Версия 13, Microsoft, США). Нормальность распределения проверяли при

помощи критерия Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения данных значения  $p$  были рассчитаны с использованием  $t$ -критерия Стьюдента для парных сравнений и дисперсионного анализа (ANOVA) с последующим применением критерия Тьюки для множественных сравнений, результаты были представлены как Mean  $\pm$  SEM. В случае ненормального распределения данных использовали непараметрический  $U$ -критерий Манна-Уитни для парных сравнений и непараметрический критерий Краскела-Уоллиса (критерий  $K-U$ ) с последующим применением критерия Dwass-Steel-Critchlow-Fligner для множественных сравнений, результаты были представлены в виде Med (Q1; Q3). Статистически значимым считали значение  $p < 0.05$ . Для оценки повторных измерений использовали ANOVA с повторными измерениями с последующим применением критерия Тьюки для множественных сравнений (обучение в тесте «Водный лабиринт Морриса»). Статистически значимым считали значение  $p < 0.05$ . Для корреляционного анализа использовали корреляцию Спирмана. Статистически значимым для корреляционного анализа считали значение  $p < 0.01$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Поведение родивших самок

Стресс во время беременности, вызванный хроническим действием УЗ переменной частоты, не оказал влияние на материнское поведение родивших самок крыс, а также не увеличил уровень тревожности в тесте «Открытое поле».

### Физическое развитие и созревание рефлексов потомства крыс

УЗ ПС негативно повлиял на размер помета – самки, стрессированные во время беременности, родили меньшее количество детенышей (7.5 (6.2; 10.5)) по сравнению с контрольными самками (11 (10.0; 11.5)) ( $n=64$ ;  $U = 353$ ,  $p = 0.03$ ). Однако, УЗ ПС не оказал влияния на созревание рефлексов, двигательное поведение и такие показатели физического развития потомства как возрастные сроки появления первичного волосяного покрова, прорезывания нижних резцов, отлипания ушной раковины и открытия глаз. Тем не менее, ПС потомство отличалось большей массой тела по сравнению с контролем – самцы с возраста 6 ПНД до 20 недели, самки с 7 ПНД до 9 недели.

### Поведение потомства крыс в раннем возрасте

Тест «Открытое поле», проведенный с потомством в возрасте 20 ПНД, выявил влияние УЗ ПС на поведение крыс (Таблица 1). ПС потомство характеризовалось снижением количества пересечений центра арены ( $\chi^2=8.38$ ;  $p=0.04$ ), горизонтальной активности ( $F=5.38$ ;  $p=0.02$ ) и вертикальной активности ( $\chi^2=8.24$ ;  $p=0.04$ ), а также увеличением общего времени замирания ( $\chi^2=9.78$ ;  $p=0.02$ ). Социальные предпочтения ювенильных крыс оценивались дважды на 22 и 33 ПНД (Таблица 1). На 22 ПНД тест проводился с материнской самкой и незнакомой нелактирующей самкой, была показана значительная разница между контрольным и ПС потомством по доле времени нахождения в отсеках с самками. ПС потомство проводило меньшую долю времени в отсеке с матерью по сравнению с контрольным потомством ( $F = 5.34$ ,  $p=0.02$ ). Кроме того, ПС потомство проводило большую долю времени в отсеке с незнакомой самкой по сравнению с контрольным потомством ( $F = 5.80$ ,  $p=0.02$ ). Таким образом, потомство в возрасте 22 ПНД после перенесенного УЗ ПС больше стремилось контактировать с незнакомой самкой и меньше с матерью. На 33 ПНД тест проводился с сибсом и несибсом, ПС потомство проводило меньшую долю времени в отсеке с несибсом по сравнению с контрольным потомством ( $F = 5.8$ ,  $p = 0,02$ ) (Таблица 1). Таким образом, ПС снизил стремление крыс в возрасте 33 ПНД контактировать с незнакомыми крысами своего возраста.

Таблица 1. – Сводная таблица результатов поведенческих тестов с потомством в раннем возрасте. К – контрольная группа; ЛВ – латентное время; ЛВц – латентное время выхода из центрального отсека; Пр – общая продолжительность; ПНД – постнатальные дни; ПС – группа с пренатальным стрессом; СД – средняя длительность; Ч – частота; F – самки; М – самцы; ↑ - усиление определенного поведенческого фенотипа потомства; ↓ - ухудшение определенного поведенческого фенотипа; ↔ - отсутствие изменений в поведенческом фенотипе.

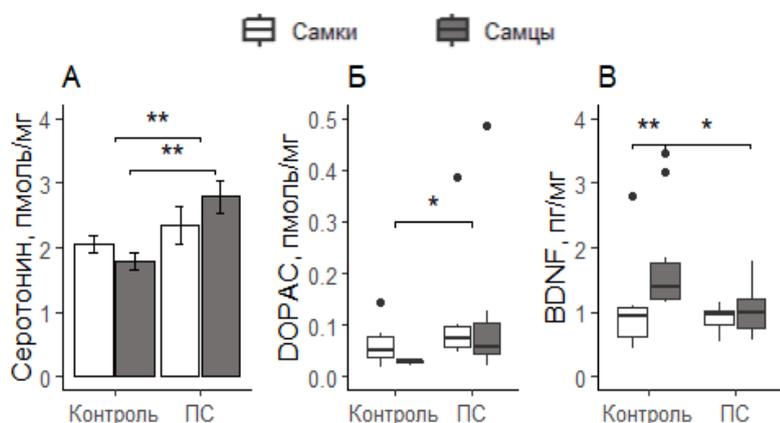
Тест / Параметр теста	Изменение поведенческих показателей после воздействия пренатального стресса			Изменение поведенческих показателей у самок по сравнению с самцами		
	M+F	M	F	К+ПС	К	ПС
<b>Открытое поле (20 ПНД, N=85)</b>						
Количество пересечений центра арены	↓	↔	↔	↔	↔	↔
Горизонтальная активность	↓	↔	↔	↔	↔	↔
Вертикальная активность	↓	↓	↔	↔	↔	↔
Общее время замирания	↑	↑	↔	↔	↔	↔
Общее время груминга	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Частота груминга	↔	↔	↔	↓	↔	↔
Средняя длительность груминга	↔	↔	↔	↔	↔	↔
<b>Социальная новизна с родившей и чужой самкой (22 ПНД, N=77)</b>						
Горизонтальная активность	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Вертикальная активность	↔	↔	↔	↔	↔	↔
ЛВц	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Общее время социальных контактов	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Доля времени нахождения в отсеке с родившей самкой	↓	↔	↔	↔	↔	↔
Доля времени нахождения в отсеке с чужой самкой	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Доля времени нахождения в центральном отсеке	↔	↔	↔	↔	↔	↔
<b>Социальная новизна с сибсом и несибсом (33 ПНД, N=65)</b>						
Горизонтальная активность	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Вертикальная активность	↔	↔	↔	↔	↔	↔
ЛВц	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Общее время социальных контактов	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Доля времени нахождения в отсеке с сибсом	↔	↔	↔	↑	↔	↔
Доля времени нахождения в отсеке с несибсом	↓	↔	↔	↔	↔	↔
Доля времени нахождения в центральном отсеке	↔	↔	↔	↔	↔	↔
<b>Игровое поведение (34-35 ПНД, N=44)</b>						
Общее социальное игровое поведение	↓ Пр ↓ СД	↓ Пр	↓ СД	↔	↔	↔
Атака	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Заваливание на спину	↓ Пр ↓ Ч	↓ Пр ↓ Ч	↔	↔	↔	↔
Борьба	↔	↔	↔	↔	↓ Ч	↔
Погоня	↔	↑ ЛВ	↔	↔	↓ Ч ↑ ЛВ	↔
Социальное взаимодействие	↓ СД	↔	↔	↔	↔	↔

УЗ ПС изменил социальное игровое поведение потомства (Таблица 1). Наблюдались значительные различия между группами по общей продолжительности игрового поведения ( $F = 4.43$ ;  $p = 0.009$ ). ПС потомство характеризовалось меньшей продолжительностью социального игрового поведения по сравнению с контрольным потомством ( $p=0.003$ ). Различия в продолжительности и частоте игрового поведения были обусловлены различиями

в таких элементах социальной игры, как заваливание на спину, борьба и погоня. ПС и контрольное потомство в общем значительно различались по общей продолжительности ( $F=5.02$ ;  $p=0.005$ ) и частоте ( $F=3.19$ ;  $p=0.03$ ) заваливания на спину - для ПС потомства была характерна сниженная общая продолжительность заваливаний ( $p=0.001$ ) и сниженная частота заваливаний ( $p=0.03$ ) по сравнению с контрольным потомством. Значительные межгрупповые различия также наблюдались для частоты борьбы ( $\chi^2=12.27$ ;  $p=0.007$ ), однако анализ апостериорных сравнений показал только влияние фактора пола в контрольной группе. Группы демонстрировали различия по латентному времени погони ( $\chi^2=10.93$ ;  $p=0.01$ ), однако апостериорный анализ показал отличия только для самцов - ПС самцы позже начинали погоню по сравнению с контрольными самцами ( $p=0.007$ ). Таким образом, УЗ ПС снизил активность игрового поведения и изменил его структуру у потомства крыс.

#### Количественное определение нейротрофинов, а также показателей активности нейромедиаторных и нейропептидэргических систем в головном мозге новорожденного потомства

УЗ ПС не оказал влияние на концентрацию норадреналина во фронтальной коре ( $\chi^2=2.61$ ;  $p=0.46$ ) и в гиппокампе ( $\chi^2=3.57$ ;  $p=0.31$ ), на концентрацию серотонина ( $\chi^2=2.55$ ;  $p=0.47$ ) и НИАА ( $F=1.53$ ;  $p=0.22$ ), а также отношение НИАА/серотонин ( $\chi^2=2.78$ ;  $p=0.43$ ) во фронтальной коре. Значительные различия были показаны для концентрации серотонина в гиппокампе ( $F=4.18$ ;  $p=0.01$ ) - ПС потомство характеризовалось повышенной концентрацией серотонина по сравнению с контролем ( $F=9.45$ ;  $p=0.004$ ), апостериорный анализ выявил значительные различия только для самцов ( $p=0.009$ ) (Рис. 4, А). УЗ ПС не изменил концентрацию НИАА ( $F=1.50$ ;  $p=0.23$ ) и отношение НИАА/серотонин ( $F=0.77$ ;  $p=0.52$ ) в гиппокампе.



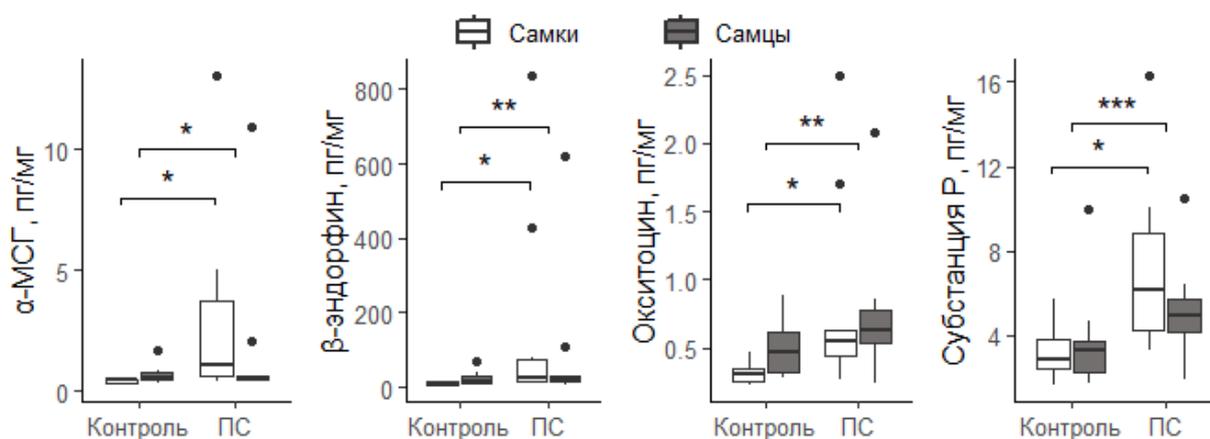
**Рис. 4.** Результаты количественного определения биохимических показателей в головном мозге новорожденного потомства в возрасте 1 ПНД (N=40). А. Концентрация серотонина в гиппокампе (ANOVA). Б. Концентрация DOPAC в гиппокампе (Критерий К-У). В. Концентрация BDNF в цельном головном мозге гиппокампе (Критерий К-У). ПС – потомство с пренатальным стрессом; Контроль – контрольное потомство; \* -  $p < 0.05$ ; \*\* -  $p < 0.01$ ;

УЗ ПС не изменил концентрацию дофамина ( $\chi^2=3.89$ ;  $p=0.27$ ), DOPAC ( $\chi^2=3.07$ ;  $p=0.38$ ) и отношение DOPAC/дофамин ( $\chi^2=1.98$ ;  $p=0.57$ ) во фронтальной коре, концентрацию дофамина ( $\chi^2=2.77$ ;  $p=0.43$ ) и отношение DOPAC/дофамин ( $\chi^2=0.25$ ;  $p=0.97$ ) в гиппокампе. Однако концентрация DOPAC различалась между группами ( $\chi^2=7.90$ ;  $p=0.048$ ) - у ПС потомства этот показатель был выше, чем у контроля ( $p=0.04$ ) (Рис. 4, Б).

Были показаны значительные различия между группами по общей концентрации BDNF в цельном головном мозге новорожденного потомства ( $\chi^2=16.39$ ;  $p < 0.001$ ). У контрольных самцов наблюдалась повышенная концентрация BDNF по сравнению с контрольными самками ( $p=0.008$ ). Кроме того, УЗ ПС значительно снизил концентрацию BDNF у самцов ( $p=0.04$ ) (Рис. 4, В). Снижение концентрации BDNF в цельном головном мозге ПС потомства указывает на возможное нарушение нейротрофической функции мозга у новорожденных животных.

Также обнаружены существенные различия между группами по концентрации  $\alpha$ -МСГ ( $\chi^2=10.19$ ;  $p=0.01$ ),  $\beta$ -эндорфина ( $\chi^2=11.37$ ;  $p=0.01$ ), окситоцина ( $\chi^2=12.06$ ;  $p=0.007$ ) и

субстанции P ( $\chi^2=12.22$ ;  $p=0.007$ ) в цельном головном мозге (Рис. 5). Апостериорный анализ показал, что концентрация  $\alpha$ -МСГ ( $p=0.02$ ),  $\beta$ -эндорфина ( $p=0.01$ ), окситоцина ( $p=0.02$ ) и субстанции P ( $p=0.02$ ) увеличилась в результате воздействия ПС только у новорожденных самок, но не у самцов. Таким образом, УЗ ПС оказывает избирательное влияние на активность нейропептидэргических систем в головном мозге новорожденных самок.



**Рис. 5.** Результаты количественного определения нейропептидов в цельном головном мозге новорожденного потомства в возрасте 1 ПНД (N=40) (Критерий К-У). ПС – потомство с пренатальным стрессом; Контроль – контрольное потомство; \* -  $p < 0.05$ ; \*\* -  $p < 0.01$ ; \*\*\* -  $p < 0.001$ ;

### Поведение потомства крыс во взрослом возрасте

УЗ ПС оказал значительное влияние на поведение взрослого потомства в тесте «ПКЛ» (Таблица 2), при этом была выявлена зависимость некоторых эффектов от пола животных. При сравнении групп без разделения по признаку пола у животных с опытом УЗ ПС были выявлены изменения основных показателей тревожности – снижение времени нахождения в открытых ( $\chi^2=10.28$ ;  $p=0.02$ ) и возрастание длительности пребывания в закрытых ( $\chi^2=10.51$ ;  $p=0.01$ ) рукавах. Выявленные различия между группами по частоте свешиваний вниз с установки ( $\chi^2=15.59$ ;  $p=0.001$ ) и общему времени замирания ( $\chi^2=29.70$ ;  $p < 0.001$ ) были значимыми только у самок - ПС самки в сравнении с контрольными реже свешивались с установки ( $p=0.007$ ) и больше замирали ( $p < 0.001$ ), самцы не различались по данным показателям теста. В то же время, возрастание общего времени ( $\chi^2=12.98$ ;  $p=0.005$ ) и средней продолжительности ( $\chi^2=9.41$ ;  $p=0.02$ ) груминга было значимым только у ПС самцов и ( $p=0.03$  и  $p=0.02$  соответственно). УЗ ПС оказал значительное влияние на поведение взрослого потомства в тесте «Открытое поле» (Таблица 2). При сравнении групп без разделения по признаку пола статистически значимые различия были обнаружены для параметров: количество пересечений центра арены ( $\chi^2=10.69$ ;  $p=0.01$ ), горизонтальная активность ( $F=8.28$ ;  $p < 0.001$ ), общее время замирания ( $\chi^2=16.44$ ;  $p < 0.001$ ), общее время груминга ( $\chi^2=17.77$ ;  $p < 0.001$ ) и частота груминга ( $\chi^2=14.88$ ;  $p=0.002$ ). Анализ апостериорных сравнений показал значимые различия только между самцами - ПС самцы значительно реже пересекали центр арены ( $p=0.02$ ), проявляли меньшую горизонтальную активность ( $p=0.007$ ), больше замирали ( $p=0.02$ ), имели более продолжительный ( $p < 0.001$ ) и более частый груминг ( $p=0.01$ ) по сравнению с контрольными самцами.

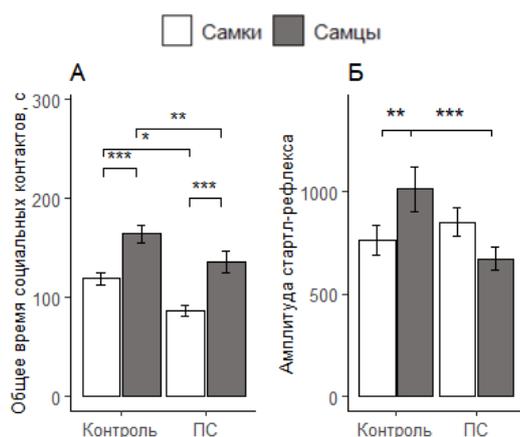
Таблица 2. – Сводная таблица результатов поведенческих тестов «ПКЛ» и «Открытое поле» со взрослым потомством крыс. К – контрольная группа; ПС – группа с пренатальным стрессом; F – самки; М – самцы; ↑ - усиление определенного поведенческого фенотипа потомства; ↓ - ухудшение определенного поведенческого фенотипа; ↔ - отсутствие изменений в поведенческом фенотипе.

Тест / Параметр теста	Изменение поведения после воздействия ПС			Изменение поведения самок по сравнению с самцами		
	M+F	M	F	К+ПС	К	ПС
<b>ПКЛ (N=119)</b>						
Общее время нахождения в закрытых рукавах	↑	↔	↔	↑	↔	↔
Общее время нахождения в открытых рукавах	↓	↔	↔	↔	↔	↔
Частота выглядываний из закрытых рукавов	↔	↔	↔	↑	↔	↔
Частота переходов через центральную площадку	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Частота свешиваний вниз с установки	↓	↔	↓	↔	↔	↔
Общее время замирания	↑	↔	↑	↑	↔	↑
Частота стоек	↓	↔	↔	↔	↔	↔
Общее время груминга	↑	↑	↔	↓	↔	↔
Частота груминга	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Средняя длительность груминга	↑	↑	↔	↔	↔	↔
<b>Открытое поле (N=169)</b>						
Количество пересечений центра арены	↓	↓	↔	↔	↔	↔
Горизонтальная активность	↓	↓	↔	↑	↔	↑
Вертикальная активность	↔	↔	↔	↑	↔	↑
Общее время замирания	↑	↑	↔	↓	↔	↔
Общее время груминга	↑	↑	↔	↔	↔	↔
Частота груминга	↑	↑	↔	↔	↔	↔
Средняя длительность груминга	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Таким образом, в нашем исследовании было показано влияние УЗ ПС на выраженность тревожного поведения у потомства крыс в раннем препубертантном и во взрослом возрасте. Тест «Открытое поле» выявил нарушение ориентировочно-исследовательского поведения и усиление пассивно-оборонительной реакции у крыс с опытом УЗ ПС. Все это может свидетельствовать о смещении поведенческого фенотипа в сторону тревожного. При этом у ПС самцов преобладает пассивно-оборонительное поведение в большей степени, чем у ПС самок. Тест «ПКЛ» дополнительно подтвердил усиление тревожных черт поведения у крыс с опытом УЗ ПС, которые выражались уменьшением времени, проведенного в открытых рукавах теста и усилением замирания. Результаты нашего исследования согласуются с данными, полученными другими авторами. Многие исследования подтверждают, что ПС увеличивает тревожность как у молодых, так и у взрослых животных (Iturra-Mena et al., 2018; GhotbiRavandi et al., 2021; Nazeri et al., 2017). Кроме того, у взрослых животных с перенесенным УЗ ПС нами наблюдалось усиление выраженности груминга. Эта форма поведения включает стереотипные и повторяющиеся элементы и может отражать перенос внимания животного от исследования среды на самого себя. Согласно современным представлениям, усиление выраженности груминга может быть характерно для моделей аутизма, тревожного расстройства, психоза и обсессивно-компульсивного расстройства (Estanislau et al., 2019; Kalueff et al., 2007; Kalueff et al., 2016).

УЗ ПС изменил социальное поведение у взрослого потомства крыс в тесте «Социальное взаимодействие». Независимые от пола статистически значимые различия между группами были обнаружены для общего времени социальных контактов ( $n=174$ ;  $F=19.72$ ;  $p<0.001$ ). ПС потомство значительно меньше контактировало с ювенильными животными по сравнению с контрольным потомством ( $p<0.001$ ), что было характерно как для самцов ( $p=0.004$ ), так и для самок ( $p=0.03$ ) (Рис. 6, А). Таким образом, УЗ ПС значительно снизил социальную активность крыс. Эти данные согласуются с результатами других исследований, свидетельствующих об

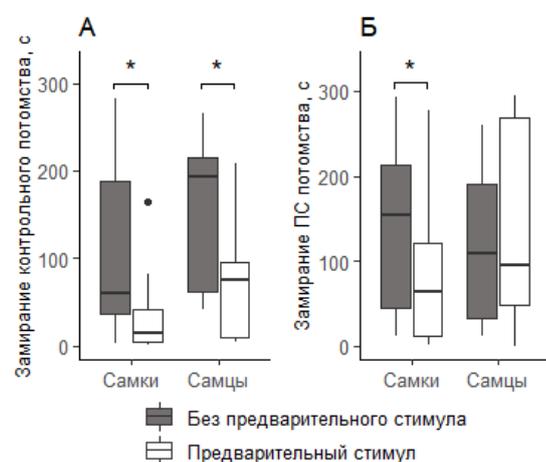
отрицательном влиянии различных видов ПС на социальную активность потомства в подростковом и взрослом возрасте (Iturra-Mena et al., 2018; de Souza et al., 2013).



**Рис.6.** Результаты поведенческих тестов со взрослым потомством. А. Тест «Социальное взаимодействие» (ANOVA); Б. Оценка стартл-рефлекса (ANOVA). ПС – потомство с пренатальным стрессом; Контроль – контрольное потомство; \* -  $p < 0.05$ ; \*\* -  $p < 0.01$ ; \*\*\* -  $p < 0.001$ ; потомства;

При оценке стартл-рефлекса были обнаружены различия между полами в контрольной группе – амплитуда реакции у контрольных самцов был выше, чем у контрольных самок ( $p=0.007$ ) (Рис. 6, Б). При этом ПС приводил к избирательному снижению данного показателя у самцов ( $p < 0.001$ ), но не у самок, таким образом, в группе ПС значимых различий между полами не наблюдалось ( $p=0.35$ ). Значительных эффектов факторов ПС и пола в отношении уровня ППТ выявлено не было ( $F=1.25$ ;  $p=0.30$ ).

Результаты теста «Латентное торможение» показали, что контрольные самцы после предварительного стимула замирали значительно меньше на третьем этапе теста, чем контрольные самцы без предварительного стимула ( $U=29$ ;  $p=0.04$ ), что указывает на наличие у контрольных самцов нормального процесса ЛТ (Рис. 7, А). Для контрольных самок были показаны схожие результаты ( $U=27$ ;  $p=0.03$ ). На ПС самцов не повлиял фактор предварительного стимула ( $U=61$ ;  $p=0.78$ ), что указывает на нарушение ЛТ у ПС самцов (Рис. 7, Б). Однако ПС самки после предварительного стимула замирали значительно меньше, чем ПС самки без предварительного стимула ( $U=27$ ;  $p=0.02$ ).



**Рис. 7.** Результаты теста «Латентное торможение» у взрослого потомства ( $N=110$ ) (U-критерий Манна-Уитни); А. Контрольное потомство. Б. ПС потомство; \* -  $p < 0.05$ ;

Таким образом, в нашем исследовании у контрольных самцов и самок наблюдался нормальный процесс ЛТ, однако УЗ ПС нарушил ЛТ у самцов, что наблюдалось в некоторых других исследованиях при различных видах ПС (Hauser et al., 2006; Bethus et al., 2005; Lehmann et al., 2000; Shalev and Weiner, 2001). Согласно современным представлениям о механизмах и функциональной роли ЛТ, его снижение у самцов может указывать как на дефицит способности использовать усвоенные в прошлом закономерности для обучения, так и на изменения процессов селекции поступающей информации. Последняя особенность может в свою очередь ассоциироваться как с повышением когнитивной и поведенческой гибкости, так и с сенсорной перегрузкой, чреватой психотическими проявлениями (Vyom et al., 2018).

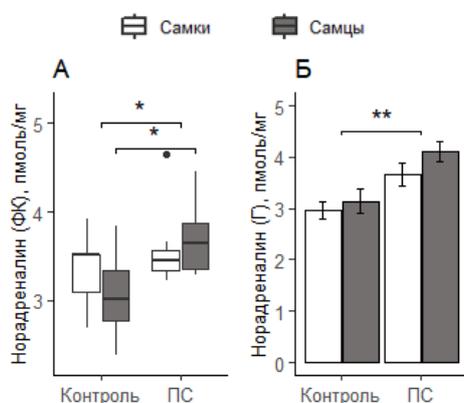
Исследование включало несколько поведенческих тестов на когнитивные функции. Были показаны статистически значимые различия между группами по индексу дискриминации ( $F=6.84$ ;  $p < 0.001$ ) в тесте «Распознавание объектов». Анализ апостериорных сравнений показал, что ПС снизил индекс дискриминации только у самцов ( $p=0.02$ ). Однако были выявлены также отличия в общем времени исследования одинаковых объектов ( $\chi^2=19.6$ ;  $p < 0.001$ ) и общем времени исследования разных объектов ( $\chi^2=22.8$ ;  $p < 0.001$ ). Эти результаты

указывают на изменение уровня ориентировочно-исследовательской активности и не позволяют сделать однозначный вывод об изменении когнитивных функций после УЗ ПС. Тест «Водный лабиринт Морриса» не обнаружил значимых отличий в обучении между ПС и контрольной группами ( $F=2.13$ ;  $p=0.15$ ). Результаты теста через 48 часов после обучения не показали никаких значимых различий между группами в общем времени поиска платформы ( $\chi^2=0.19$ ;  $p=0.98$ ), что указывает на отсутствие изменений в долгосрочной пространственной памяти у крыс с опытом УЗ ПС. В тесте «УРПИ» ( $F=0.65$ ;  $p=0.58$ ) также не выявлено статистически значимых различий между группами, что указывает на отсутствие влияния УЗ ПС на долговременную память крыс. Таким образом, УЗ ПС повлиял на когнитивную функцию крыс в минимальной степени.

Тест «Принудительное плавание» показал значительные статистические различия только по параметру общего времени иммобильности ( $n=37$ ;  $\chi^2=10.00$ ;  $p=0.02$ ), однако по результатам апостериорного анализа данный параметр не различался у контрольного и ПС потомства ( $p=0.09$ ). Данные результаты свидетельствуют об отсутствии у потомства с опытом УЗ ПС выраженного депрессивно-подобного поведения.

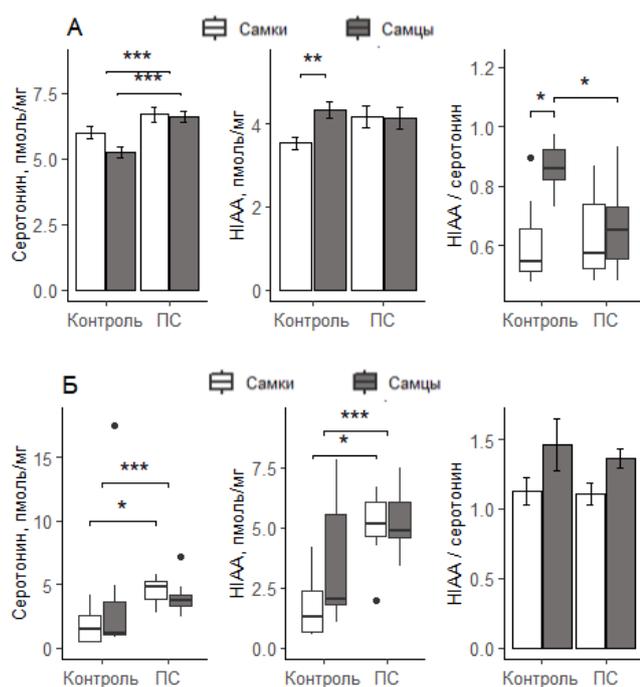
### Количественное определение показателей активности нейромедиаторных систем в головном мозге взрослого потомства

Концентрация норадреналина во фронтальной коре взрослого потомства значительно различалась между группами ( $\chi^2=8.65$ ;  $p=0.03$ ) – анализ попарных сравнений показал, что концентрация норадреналина повышалась у ПС самцов ( $p=0.04$ ) (Рис. 8, А). Экспериментальные группы различались по концентрации норадреналина в гиппокампе ( $F=5.53$ ;  $p=0.004$ ) – ПС потомство характеризовалось повышенной концентрацией по сравнению с контролем ( $p=0.003$ ) (Рис. 8, Б). Таким образом, воздействие УЗ ПС привело к усилению функционирования норадренергической системы в гиппокампе и фронтальной коре у взрослого потомства.



**Рис. 8.** Результаты количественного определения норадреналина в головном мозге взрослого потомства ( $N=35$ ). А. Фронтальная кора (ФК) (Критерий К-У). Б. Гиппокамп (Г) (ANOVA). ПС – потомство с пренатальным стрессом; Контроль – контрольное потомство; \* -  $p < 0.05$ ; \*\* -  $p < 0.01$ ;

Были показаны значительные различия между группами по концентрации серотонина во фронтальной коре ( $F=8.38$ ;  $p < 0.001$ ) – взрослые ПС самца характеризовались повышенным уровнем серотонина по сравнению с контрольными самцами ( $p < 0.001$ ) (Рис. 9, А). Концентрация НИАА во фронтальной коре также различалась между группами ( $F=3.94$ ;  $p=0.02$ ), однако контрольное и ПС потомство не различались между собой ( $p=0.72$ ), были выявлены различия только между полами – у контрольных самцов концентрация НИАА была значительно выше, чем у контрольных самок ( $p=0.01$ ). Соотношение НИАА / серотонин во фронтальной коре значительно различалось между группами ( $\chi^2=12.6$ ;  $p=0.006$ ) – соотношение было ниже у ПС самцов по сравнению с контрольными самцами ( $p=0.03$ ). Кроме того, были показаны различия между группами по концентрации серотонина ( $\chi^2=13.35$ ;  $p=0.004$ ) и НИАА ( $\chi^2=15.89$ ;  $p=0.001$ ) в гиппокампе взрослого потомства – анализ попарных сравнений показал, что только у ПС самок концентрация серотонина ( $p=0.02$ ) и НИАА ( $p=0.01$ ) была выше, чем у контрольных самок (Рис. 9, Б). Различий между группами по соотношению НИАА / серотонин в гиппокампе обнаружено не было ( $F=2.18$ ;  $p=0.11$ ).



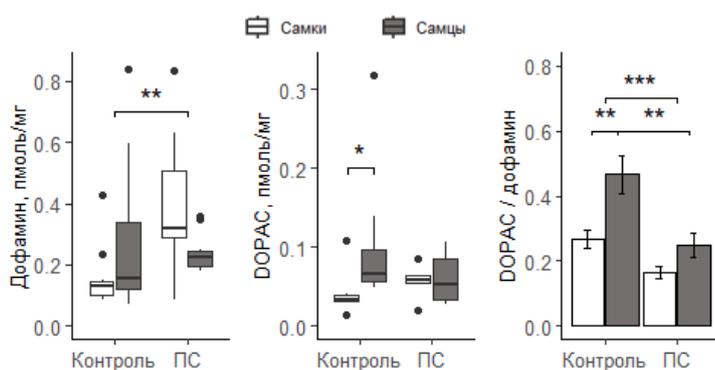
**Рис. 9.** Результаты количественного определения показателей серотонинергического метаболизма в головном мозге взрослого потомства (N=35). А. Фронтальная кора (Серотонин, НИАА – ANOVA; НИАА/серотонин – критерий К-У). Б. Гиппокамп (Серотонин, НИАА – критерий К-У; НИАА/серотонин – ANOVA). ПС – потомство с пренатальным стрессом; Контроль – контрольное потомство; \* -  $p < 0.05$ ; \*\* -  $p < 0.01$ ; \*\*\* -  $p < 0.001$ ;

Таким образом, в исследовании было отмечено изменение показателей серотонинергической системы в гиппокампе новорожденных крыс с опытом УЗ ПС – концентрация серотонина повысилась в гиппокампе самцов с опытом УЗ ПС, однако концентрация НИАА и отношение НИАА/серотонин не изменились, что указывает на отсутствие изменений в скорости метаболизма серотонина, а значит и

серотонинергической активности в гиппокампе. Во фронтальной коре новорожденных крыс показатели серотонинергической системы не изменились после УЗ ПС. Для взрослых крыс были характерны более выраженные изменения в серотонинергической системе гиппокампа и фронтальной коры. Во фронтальной коре взрослых ПС самцов наблюдалось увеличение содержания серотонина и снижение соотношения НИАА/серотонин при этом содержание НИАА не отличалось от контрольного. Наблюдаемый паттерн изменений может свидетельствовать об активации процессов синтеза серотонина, либо о сопряженных изменениях синаптической секреции и обратного захвата медиатора.

В гиппокампе у взрослых ПС самок наоборот наблюдалась повышенная концентрация как серотонина, так и НИАА, что может указывать на повышенный метаболизм серотонина в гиппокампе. Соотношение НИАА/серотонин осталось неизменно, однако это может быть связано с одновременным увеличением концентрации серотонина и НИАА и необязательно указывает на отсутствие изменений в скорости метаболизма серотонина.

УЗ ПС не изменил концентрацию дофамина ( $\chi^2=4.34$ ;  $p=0.23$ ) и DOPAC ( $\chi^2=5.23$ ;  $p=0.16$ ) во фронтальной коре взрослого потомства. Были выявлены общие различия по соотношению DOPAC/дофамин во фронтальной коре ( $\chi^2=12.2$ ;  $p=0.007$ ), однако апостериорный анализ не показал различий между контрольным и ПС потомством. Было обнаружено различие между группами по концентрации дофамина в гиппокампе ( $\chi^2=8.75$ ;  $p=0.03$ ) – для ПС потомства была характерна повышенная концентрация дофамина по сравнению с контрольным потомством ( $p=0.009$ ). Также были выявлены различия между группами по концентрации DOPAC в гиппокампе ( $\chi^2=9.84$ ;  $p=0.02$ ), однако контрольное и ПС потомство не различалось по данному параметру (**Рис. 10**). У контрольных самцов наблюдалась повышенная концентрация DOPAC в гиппокампе по сравнению с контрольными самками ( $p=0.01$ ), однако в группе ПС потомства различий между полами не было отмечено ( $p=1.00$ ). Общие различия были показаны для соотношения DOPAC/дофамин ( $F=9.75$ ;  $p<0.001$ ) – апостериорный анализ показал, что УЗ ПС снижал соотношение DOPAC/дофамин в гиппокампе самцов ( $p=0.002$ ), а также выявил значительные отличия между полами только у контрольного потомства ( $p=0.005$ ), но не у ПС потомства ( $p=0.49$ ).

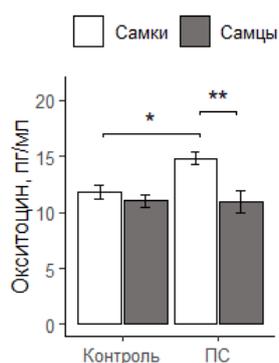


**Рис. 10.** Результаты количественного определения показателей дофаминергического метаболизма в гиппокампе взрослого потомства (N=35) (Дофамин, DOPAC – критерий К-У; DOPAC/дофамин – ANOVA). ПС – потомство с пренатальным стрессом; Контроль – контрольное потомство; \* -  $p < 0.05$ ; \*\* -  $p < 0.01$ ; \*\*\* -  $p < 0.001$ ;

Таким образом, у новорожденных крыс наблюдались небольшие изменения показателей дофаминергической системы только в гиппокампе - повышение концентрации DOPAC после перенесенного УЗ ПС, что потенциально может указывать на усиление метаболизма дофамина, однако концентрация дофамина и соотношение DOPAC/дофамин в гиппокампе не изменились. Во фронтальной коре показатели дофаминергической системы новорожденных крыс не изменились после УЗ ПС. Также, УЗ ПС оказал минимальное влияние на дофаминергическую систему фронтальной коры взрослого потомства. Наиболее выраженные различия в показателях дофаминергической системы были обнаружены в гиппокампе взрослого потомства. УЗ ПС повысил концентрацию дофамина в гиппокампе крыс и снизил соотношение DOPAC/дофамин, при этом концентрация DOPAC не изменилась под воздействием УЗ ПС, что вероятно указывает на отсутствие изменения скорости метаболизма дофамина в гиппокампе взрослого ПС потомства.

#### Количественное определение концентрации нейропептидов и BDNF в плазме крови взрослых крыс

УЗ ПС не изменил концентрацию BDNF ( $F=1.70$ ;  $p=0.19$ ),  $\beta$ -эндорфина ( $F=1.97$ ;  $p=0.14$ ) и нейротензина ( $\chi^2=3.09$ ;  $p=0.38$ ) в плазме крови крыс. Были показаны различия между группами в целом по концентрации  $\alpha$ -МСГ ( $F=3.18$ ;  $p=0.04$ ) – апостериорный анализ показал, что концентрация  $\alpha$ -МСГ была ниже у контрольных самцов по сравнению с контрольными самками ( $p=0.03$ ). Выявлены различия между группами по концентрации субстанции Р ( $F=3.23$ ;  $p=0.03$ ) – апостериорный анализ показал, что у контрольных животных различий между полами в концентрации не были обнаружены ( $p=0.98$ ), однако после воздействия УЗ ПС у самцов уровень субстанции Р стал ниже чем у самок ( $p=0.02$ ). Концентрация окситоцина значительно различалась между группами ( $F=5.52$ ;  $p=0.003$ ) – апостериорный анализ показал более высокую концентрацию окситоцина у самок по сравнению с самцами ( $p=0.004$ ), однако различия между полами наблюдались только в ПС группе ( $p=0.005$ ). Кроме того, в отношении уровня окситоцина в плазме наблюдалось взаимодействие факторов группы и пола ( $F=4.48$ ;  $p=0.04$ ), таким образом, что увеличение концентрации гормона наблюдалось у самок ( $p=0.04$ ), но не у самцов ( $p=1.00$ ) (**Рис. 11**).



**Рис. 11.** Результаты количественного определения нейропептидов в плазме крови взрослого потомства (N=37) (ANOVA). ПС – потомство с пренатальным стрессом; Контроль – контрольное потомство; \* -  $p < 0.05$ ; \*\* -  $p < 0.01$ ;

Стоит отметить, что самки после УЗ ПС характеризовались более мягкими нарушениями поведения, чем самцы. Можно предположить, что данное явление в какой-то степени зависит от повышенного уровня окситоцина у самок, поскольку окситоцин имеет противострессовый эффект и может оказывать некоторый положительный эффект на поведенческие показатели грызунов, как это показано в моделях

депрессии и аутизма (Ji et al., 2016; Onaka and Takayanagi, 2019; Takayanagi and Onaka, 2021; Wang et al., 2018).

### **Оценка взаимосвязи поведения с биохимическими показателями у взрослого потомства**

Анализ корреляций между поведенческими и биохимическими показателями показал, что патологический поведенческий фенотип, который был характерен для крыс с опытом УЗ ПС, на индивидуальном уровне ассоциируется с усиленным метаболизмом серотонина и дофамина во фронтальной коре, а также с высоким уровнем норадреналина во фронтальной коре. В гиппокампе наблюдалась другая зависимость - повышенный метаболизм дофамина и повышенная концентрация норадреналина в гиппокампе взрослых крыс ассоциировались с позитивными поведенческими чертами. Концентрация BDNF в плазме крови была связана с поведенческими показателями у самцов. Для контрольных самцов была характерна взаимосвязь высокого уровня BDNF в плазме с повышенной тревожностью, в то же время у ПС самцов, напротив, была отмечена отрицательная взаимосвязь BDNF и уровня ангедонии, то есть высокие уровни BDNF в плазме ассоциировались с положительной поведенческой чертой в отличие от контрольных самцов. Концентрация некоторых нейропептидов в плазме взрослых крыс также демонстрировала корреляции с показателями поведения. Наибольшее количество связей было показано для субстанции P. Концентрация субстанции P была отрицательно связана с интенсивностью груминга у контрольных животных, и отрицательно с активностью в тесте «Принудительное плавание» у ПС потомства. Окситоцин показал отрицательную взаимосвязь с активностью в тесте «Принудительное плавание» в общей выборке ПС потомства. Взаимосвязи уровней нейротензина,  $\alpha$ -МСГ и  $\beta$ -эндорфина с поведением были отмечены только у ПС потомства: положительная корреляция нейротензина и  $\beta$ -эндорфина с уровнем агрессивного поведения и отрицательная корреляция нейротензина и  $\alpha$ -МСГ с интенсивностью груминга. Можно сделать вывод, что высокие уровни нейропептидов в крови у взрослых крыс независимо от группы были связаны с одной стороны с нарушенным социальным поведением, которое наблюдалось у ПС потомства, а с другой стороны - с низкой выраженностью груминга, которая в нашем исследовании была характерна для контрольных животных.

### **Исследование действия нейролептиков на поведение взрослого потомства крыс после перенесенного ультразвукового пренатального стресса**

Нейролептики оказали определенный эффект на поведение потомства после УЗ ПС. В тесте «Латентное торможение» клозапин и галоперидол восстановили нарушенное ЛТ у ПС животных. Нарушение ЛТ у животных принято ассоциировать с позитивными симптомами шизофрении у человека. Поскольку нейролептики применяются прежде всего для терапии позитивных симптомов, то их действие в данном тесте было ожидаемо. Результаты других тестов показали терапевтические возможности нейролептиков в устранении поведенческих нарушений у животных сравнимых с негативными и когнитивными симптомами шизофрении. Хроническое введение галоперидола изменило показатели теста «Открытое поле» у ПС и контрольных животных в сторону усиления тревожного поведения и снижения локомоторной активности. Галоперидол снизил уровень социальных контактов в тесте «Социальное взаимодействие» у контрольного и ПС потомства. При сравнении ПС потомства с контрольным потомством без терапии, галоперидол не показал положительного терапевтического эффекта на социальные параметры. Хроническое введение клозапина не оказало такого же однозначного эффекта, как это наблюдалось для галоперидола. В тесте «Открытое поле» клозапин оказал схожее с галоперидолом, но менее выраженное действие. Клозапин значительно повысил уровень социальных контактов у ПС потомства в тесте «Социальное взаимодействие», что указывает на возможный положительный терапевтический эффект на уровне социального поведения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги изучения поведения животных в нашем исследовании, можно сделать вывод, что стресс у беременных самок, вызванный хроническим воздействием УЗ переменной частоты, который несет информационную нагрузку для грызунов, привел к негативным последствиям для потомства в раннем и взрослом возрасте. ПС нарушил поведение потомства, при этом выраженность наблюдаемых изменений зависели от пола животных - самцы показали большую уязвимость, чем самки. ПС усилил тревожность потомства, в большей степени у самцов, чем у самок. Социальное поведение также претерпело изменения – у потомства наблюдалось изменение социальных предпочтений в ювенильном возрасте, снижение стремления к социальным контактам у взрослых самцов и самок, феминизация игрового поведения и снижение его уровня у самцов препубертантного возраста, а также смещение поведенческих реакций с социального взаимодействия на взаимодействие с неживыми объектами у самцов под влиянием ПС. ПС нарушил ЛТ только у самцов, и возможно изменил у них взаимосвязь ЛТ и тревожного поведения. ПС снизил уровень стартл-рефлекса у самцов до уровня самок, что, вероятно, указывает на нарушение поведенческой реакции на стрессовое воздействие. ПС не изменил феномен ППТ у потомства, а также не привел к развитию депрессивно-подобного фенотипа поведения. Когнитивная сфера была затронута в минимальной степени. Таким образом после воздействия УЗ ПС в основном были затронуты эмоциональные реакции, социальные функции и ориентировочно-исследовательская активность. Кроме того, ПС снизил размер помета крыс, однако не оказал никакого влияния на физическое развитие, а также на развитие неврологических рефлексов и моторной координации в раннем возрасте.

В нашем эксперименте были обнаружены значительные различия в серотонинергической, дофаминергической и норадренергической нейромедиаторных системах фронтальной коры и гиппокампа между контрольными животными и перенесшими УЗ ПС. Интересно то, что ПС активизировал все указанные системы, повысив концентрацию нейромедиаторов в исследуемых отделах головного мозга. При этом данные изменения наблюдались как у новорожденных животных, так и у взрослых, однако в зрелом возрасте изменения были более выраженными. Эти возрастные изменения позволяют предположить, что созревание центральных нейромедиаторных систем продолжается до периода взросления и стрессорное воздействие УЗ переменной частоты в пренатальном периоде может изменить особенности функционирования нейромедиаторных систем, что в свою очередь вероятно отражается на поведении животных. Результаты оценки ассоциаций биохимических и поведенческих показателей в нашем исследовании подтверждают предположение об их взаимосвязи, наблюдаемые изменения в нейромедиаторных системах положительно ассоциировались с поведенческими нарушениями. Результаты исследования позволили сделать предположение о причине изменения фенотипа у крыс после УЗ ПС, которая, вероятно, заключается в нарушении развития нервной системы в пренатальном периоде, поскольку результаты показали изменение функционирования нейропептидергических систем головного мозга крыс в неонатальном возрасте под влиянием УЗ ПС. Вероятно, определенный вклад также вносит изменение функционирования нейротрофической системы, поскольку у новорожденного потомства наблюдалось снижение уровня основного нейротрофина BDNF в головном мозге.

Таким образом, наше исследование выявило особенности фенотипа у крыс с опытом УЗ ПС, которые можно ассоциировать с некоторыми психопатологическими синдромами, наблюдаемыми у людей (расстройства шизофренического или аутистического спектра). Выявленную совокупность изменений у животных после УЗ ПС предположительно можно рассматривать как новую трансляционную модель психических расстройств, которая требует, однако, дополнительной валидации.

В целом, можно заключить, что полученные результаты характеризуют паттерн изменений поведения, а также функционирования нейромедиаторных, нейротрофических и нейропептидных систем, наблюдаемых у животных с опытом ПС в динамике вплоть до

наступления половой зрелости и зависящих от пола животных. Сравнение полученных результатов с данными литературы позволяет заключить, что выявленный паттерн демонстрирует как определенную степень сходства с таковыми при других видах ПС, так и существенную специфичность, обусловленную особенностями способа индукции ПС с доминированием информационного компонента в структуре стрессирующих факторов.

### ВЫВОДЫ

1. Хроническое воздействие ультразвука переменной частоты в течении всего гестационного периода не вызывало симптомов тревожного поведения, и не изменяло особенностей материнского поведения у самок крыс после родов. Выявлено уменьшение размера помета после воздействия УЗ ПС. Отмечено увеличение массы тела потомства крыс с опытом УЗ ПС в раннем возрасте, которое сохранялось во взрослом возрасте. Признаков нарушения созревания сенсорно-двигательных рефлексов и моторной координации в раннем возрасте не обнаружено.
2. Воздействие УЗ ПС привело к изменению уровня моноаминовых нейромедиаторов и их метаболитов во фронтальной коре и гиппокампе у новорожденных (1 ПНД) и взрослых (125 ПНД) крыс. Для крыс с опытом УЗ ПС было характерно: увеличение уровня серотонина в гиппокампе новорожденных самцов; увеличение уровня серотонина и снижение соотношения НИАА/серотонин во фронтальной коре взрослых самцов; увеличение уровня серотонина и НИАА в гиппокампе взрослых самок; увеличение уровня ДОРАС в гиппокампе новорожденных крыс; увеличение уровня дофамина и снижение соотношения ДОРАС/дофамин в гиппокампе взрослых крыс; увеличение уровня норадреналина в гиппокампе и фронтальной коре взрослых крыс.
3. Воздействие УЗ ПС привело к изменению нейротрофической функции и уровня нейропептидов в цельном головном мозге новорожденных (1 ПНД) крыс, у крыс с опытом УЗ ПС наблюдалось снижение уровня BDNF в цельном головном мозге самцов и увеличение уровней нейропептидов  $\alpha$ -МСГ,  $\beta$ -эндорфина, окситоцина и субстанции P в цельном головном мозге самок. Воздействие УЗ ПС привело к увеличению уровня окситоцина в плазме крови взрослых (125 ПНД) самок.
4. Воздействие УЗ ПС изменило поведенческий фенотип крыс в раннем и взрослом возрасте: усилило уровень тревожности, снизило исследовательскую активность и нарушило ориентировочное поведение у ювенильных и взрослых крыс; усилило выраженность груминга у взрослых крыс; изменило социальные предпочтения, снизило уровень игрового поведения и изменило структуру игрового поведения у ювенильных крыс; снизило стремление к социальным контактам у взрослых крыс; снизило амплитуду стартл реакции и нарушило латентное торможение у взрослых самцов крыс. Самцы под воздействием УЗ ПС имели более выраженные изменения поведенческого фенотипа по сравнению с самками. Корреляционный анализ взаимосвязи поведенческих характеристик с биохимическими показателями у взрослых крыс показал, что патологический поведенческий фенотип, вызванный УЗ ПС, связан с высоким уровнем норадреналина и с увеличенным оборотом серотонина и дофамина во фронтальной коре. В то же время, сохранность поведенческого фенотипа после воздействия УЗ ПС ассоциировалась с высоким уровнем норадреналина и повышенным оборотом дофамина в гиппокампе. Высокие уровни нейропептидов в крови у взрослых крыс были связаны с патологическим социальным поведением и с низкой выраженностью груминга.
5. Хроническое введение нейролептиков галоперидола (доза 1 мг/кг, 64-73 ПНД) и клозапина (доза 40 мг/кг, 64-73 ПНД) устранило нарушение латентного торможения, снизило двигательную активность и усилило тревожное поведение у взрослых крыс. Хроническое введение клозапина восстановило уровень социальных контактов взрослых крыс с опытом УЗ ПС до уровня контроля, галоперидол напротив снизил уровень социальных контактов в еще большей степени.

## СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

**Статьи в рецензируемых научных изданиях по специальностям 1.5.4. Биохимия и 3.3.3. Патологическая физиология, и приравненные к ним публикации:**

1. **Abramova O.V.**, Zubkov E.A., Zorkina Y.A., Morozova A.Y., Pavlov K.A., Chekhonin V.P. Social and Cognitive Impairments in Rat Offspring after Ultrasound-Induced Prenatal Stress // *Bull Exp Biol Med.* – 2020. 168(6), 730-733. doi: 10.1007/s10517-020-04790-0
2. **Abramova O.**, Zorkina Y., Ushakova V., Zubkov E., Morozova A., Chekhonin V. The role of oxytocin and vasopressin dysfunction in cognitive impairment and mental disorders // *Neuropeptides* – 2020. 83, 102079. doi:10.1016/j.npep.2020.102079
3. **Abramova, O.**, Ushakova, V., Zorkina, Y., Zubkov, E., Storozheva, Z., Morozova, A., Chekhonin, V. The Behavior and Postnatal Development in Infant and Juvenile Rats After Ultrasound-Induced Chronic Prenatal Stress // *Frontiers in physiology* - 2021. 12, 659366. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.659366>

**Тезисы докладов:**

1. **Абрамова О.В.**, Зубков Е.А., Зоркина Я.А., Морозова А.Ю. Влияние хронического ультразвукового стресса в пренатальный период на когнитивные функции потомства крыс. Материалы Международного конгресса «Биотехнология: состояние и перспективы развития». С. 210-212. Февраль, 25-27, 2019. Москва.
2. **Абрамова О.В.**, Павлов К. А., Зубков Е. А., Зоркина Я. А., Морозова А. Ю., Чехонин В. П. Изменение экспрессии гена рецептора окситоцина в отделах мозга под влиянием хронического стресса. *БИОЛОГИЯ – НАУКА XXI ВЕКА: 23-я Международная Пушинская школа-конференция молодых ученых.* 15 - 19 апреля 2019 г., Пушкино. Сборник тезисов, 2019. – 434 с.
3. **Абрамова О.В.**, Зубков Е.А., Зоркина Я.А., Павлов К.А., Морозова А.Ю., Чехонин В.П. Влияние хронического пренатального стресса на поведение и экспрессию BDNF. Третья молодежная школа-конференция «Молекулярные механизмы регуляции физиологических функций»: сборник материалов / [Под редакцией А.А. Каменского, В.М. Гаврилова, Д.В. Абрамочкина, В.С. Кузьмина]. – М.: Издательство «Наука», 2019. – 82 с. – ISBN 978-5-6043378-0-6.
4. **Абрамова О.В.**, Зубков Е.А., Зоркина Я.А., Морозова А.Ю. Нарушение социального взаимодействия и когнитивных функций у крыс после хронического пренатального стресса. *Актуальные проблемы биомедицины – 2020: Сборник тезисов XXVI Всероссийской конференции молодых учёных с международным участием, Санкт-Петербург, 26-27 марта 2020 г. / Отв. ред. Т.Д. Власов.* – СПб.: РИЦ ПСПбГМУ, 2020. – 488 с.
5. **Абрамова О.В.**, Зубков Е.А., Зоркина Я.А., Морозова А.Ю., Чехонин В.П. Влияние пренатального стресса на физическое развитие и поведение крыс. *БИОЛОГИЯ – НАУКА XXI ВЕКА: 24-я Международная Пушинская школа конференция молодых ученых.* 2020, Пушкино. Сборник тезисов, 2020. – 385 с.
6. **Абрамова О.В.**, Зубков Е.А., Зоркина Я.А., Морозова А.Ю., Ушакова В.М. Моделирование психопатологических синдромов у крыс с помощью пренатального стресса, вызванного ультразвуком переменных частот. Материалы международного форума «Биотехнология: состояние и перспективы развития». С. 117-118. Октябрь, 28-30, 2020. Москва
7. **Абрамова О.В.**, Зоркина Я.А., Зубков Е.А., Ушакова В.М., Морозова А.Ю. Нарушение поведения у крыс в раннем возрасте под действием хронического пренатального стресса. Материалы международного конгресса «Биотехнология: состояние и перспективы развития». С. 69-70. Октябрь, 26-29, 2021. Москва.
8. **Абрамова О.В.**, Зоркина Я.А., Зубков Е.А., Морозова А.Ю. Влияние ультразвукового пренатального стресса на концентрацию нейротрофина и нейропептидов в плазме крови крыс. Материалы международного конгресса «Биотехнология: состояние и перспективы развития». С. 34-35. 31 октября – 1 ноября 2022. Москва.
9. **Абрамова О.В.**, Зоркина Я.А., Зубков Е.А., Ушакова В.М., Морозова А.Ю. Шизофреноподобное поведение у крыс после перенесенного пренатального стресса, вызванного хроническим действием ультразвука переменной частоты. Тезисы XVIII Международного Междисциплинарного Конгресса «НЕЙРОНАУКА ДЛЯ МЕДИЦИНЫ И ПСИХОЛОГИИ». С. 41. 30 мая-10 июня, 2022. Судак, Крым, Россия.
10. **Абрамова О.В.**, Зоркина Я.А., Зубков Е.А., Морозова А.Ю. Изменение концентрации нейротрофинов и нейропептидов в головном мозге новорожденных крыс после ультразвукового

пренатального стресса. Сборник тезисов Конференции с международным участием «МЕДИЦИНСКАЯ ФИЗИКА, ФИЗИОЛОГИЯ И СМЕЖНЫЕ ДИСЦИПЛИНЫ В АКАДЕМИЧЕСКОЙ И ВУЗОВСКОЙ НАУКЕ», посвящённая 100-летию МГМСУ им. А.И. Евдокимова. С. 2-5. Ноябрь, 17-18, 2022. Москва.

11. **Абрамова О.В.**, Зоркина Я.А., Зубков Е.А., Ушакова В.М., Морозова А.Ю., Прошин А.Т., Сторожева З.И. Нарушение поведения у крыс под влиянием хронического ультразвукового пренатального стресса как потенциальная модель психопатологии. VI Междисциплинарная конференция с международным участием «Современные проблемы системной регуляции физиологических функций» посвящённая 90-летию со дня рождения академика К.В. Судакова. С. 44-47. Июль, 6-8, 2022. Москва.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

$\alpha$ -МСГ –  $\alpha$ -меланоцитстимулирующий гормон

ВЭЖХ-ЭД – высокоэффективная жидкостная хроматография с электрохимическим обнаружением

Критерий К-У - критерий Краскела-Уоллиса

ЛТ – латентное торможение

ПКЛ – тест «Приподнятый крестообразный лабиринт»

ПНД – постнатальный день

ППТ – препульсное торможение

ПС – пренатальный стресс

УЗ – ультразвук

УЗ ПС – пренатальный стресс, вызванный хроническим действием ультразвука переменной частоты

УЗВ – ультразвуковая вокализация

УРПИ – условная реакция пассивного избегания

ЦНС – центральная нервная система

ANOVA – дисперсионный анализ (analysis of variance)

BDNF – нейротрофический фактор мозга (brain-derived neurotrophic factor)

DOPAC – 3,4-дигидроксифенилуксусная кислота (3,4-dihydroxyphenylacetic acid)

5-HIAA – 5-гидроксииндолуксусная кислота (5-hydroxyindoleacetic acid)

Abramova Olga Vyacheslavovna

#### **Neurotransmitter system activity and behavioral phenotype features in rats with ultrasonic prenatal stress experience**

The brain is developing rapidly during the prenatal period, and it is extremely vulnerable to external influences during this developmental stage. Disruption of development as a result of prenatal stress (PS) increases the risk of emotional and behavioral disorders in the postnatal period of the offspring. For this reason, the application of PS is a promising approach for modeling mental disorders. Animal models based on informational psychological PS can be used to study the etiology of mental disorders. From this point of view, the use of variable frequency ultrasound in rodents is promising. It was shown that ultrasound-induced PS (US PS) disturbed the behavior of rat offspring - it increased anxiety, disturbed social behavior, disturbed latent inhibition in males, and reduced the level of startle reflex in males. US PS activated the serotonergic, dopaminergic, and noradrenergic neurotransmitter systems of the frontal cortex and hippocampus, changed the functioning of the neuropeptideergic systems of the brain, and decreased the neurotrophin BDNF level in the rat brain. The particularities of the phenotype in rats with the US PS experience can be associated with some psychopathological syndromes observed in humans (schizophrenic or autistic spectrum disorders). The revealed set of alterations in animals after exposure to US PS can presumably be considered as a new translational model of mental disorders.