

УДК 616.85-056.4

<https://doi.org/10.17816/MAJ119980>

## ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ЭМОЦИОНАЛЬНО-БОЛЕВОГО СТРЕССОРНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ЭКСПРЕССИЮ ГЕНА *BDNF* В МОЗГЕ КРЫС С КОНТРАСТНОЙ ВОЗБУДИМОСТЬЮ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

И.Г. Шалагинова<sup>1</sup>, Т.Г. Зачепило<sup>2</sup>, Н.А. Дюжикова<sup>2</sup><sup>1</sup> Балтийский федеральный университет им. И. Канта, Калининград, Россия;<sup>2</sup> Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

**Для цитирования:** Шалагинова И.Г., Зачепило Т.Г., Дюжикова Н.А. Влияние длительного эмоционально-болевого стрессорного воздействия на экспрессию гена *bdnf* в мозге крыс с контрастной возбудимостью нервной системы // Медицинский академический журнал. 2023. Т. 23. № 1. С. 67–74. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ119980>

Рукопись получена: 26.12.2022

Рукопись одобрена: 16.01.2023

Опубликована: 31.03.2023

**Обоснование.** Нейротрофический фактор BDNF выполняет важные функции обеспечения синаптической пластичности и функциональной активности нейронов, участвует в стрессовом ответе организма и патогенезе стресс-зависимых заболеваний. Специфику его постстрессорных изменений в мозге в связи с генетически детерминированными особенностями возбудимости нервной системы не изучали.

**Цель** — определить уровень мРНК *bdnf* в префронтальной коре, гиппокампе и миндалине крыс двух линий с контрастной возбудимостью нервной системы в норме и в разные сроки после длительного эмоционально-болевого стрессорного воздействия (через 24 ч, 7, 24, 60 сут).

**Материалы и методы.** Исследование проводили на взрослых самцах крыс линий с высоким и низким порогом возбудимости нервной системы. В качестве модели хронического стресса использовали длительное эмоционально-болевое воздействие по схеме К. Гехта. Определение уровня мРНК *bdnf* в трех отделах мозга контрольных и экспериментальных групп крыс двух линий в разные сроки после воздействия проводили методом количественной ПЦР в реальном времени.

**Результаты.** У высоковозбудимых крыс снижение экспрессии гена *bdnf* в префронтальной коре происходит через 24 ч и сохраняется до 7 сут после воздействия, в гиппокампе — через 2 мес. после воздействия. У крыс низковоозбудимой линии изменений мРНК *bdnf* не обнаружено.

**Заключение.** У высоковозбудимых крыс длительное эмоционально-болевое стрессорное воздействие вызывает снижение экспрессии гена *bdnf* в префронтальной коре и гиппокампе. У низковоозбудимых крыс изменений уровня мРНК данного нейротрофина не обнаружено ни в одной из исследованных областей мозга. Обсуждается возможная связь выявленной специфики изменений уровня мРНК *bdnf* с большей выраженностью постстрессорных тревожно-подобных нарушений поведения у высоковозбудимых крыс по сравнению с низковоозбудимыми.

**Ключевые слова:** стресс; нейропластичность; возбудимость нервной системы; крысы.

## THE EFFECT OF PROLONGED EMOTIONAL AND PAIN STRESS ON THE EXPRESSION OF THE *BDNF* GENE IN THE BRAIN OF RATS WITH CONTRAST EXCITABILITY OF THE NERVOUS SYSTEM

Irina G. Shalaginova<sup>1</sup>, Tatiana G. Zachepilo<sup>2</sup>, Natalia A. Dyuzhikova<sup>2</sup><sup>1</sup> Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia;<sup>2</sup> Pavlov Institute of Physiology of the RAS, Saint Petersburg, Russia

**For citation:** Shalaginova IG, Zachepilo TG, Dyuzhikova NA. The effect of prolonged emotional and pain stress on the expression of the *bdnf* gene in the brain of rats with contrast excitability of the nervous system. *Medical Academic Journal*. 2023;23(1):67–74. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ119980>

Received: 26.12.2022

Accepted: 16.01.2023

Published: 31.03.2023

**BACKGROUND:** The neurotrophic factor BDNF performs important functions in synaptic plasticity and functional activity of neurons, involve in the stress response and the pathogenesis of post-stress disorders. The specificity of post-stress changes in the *bdnf* mRNA level due to genetically determined features of excitability of the nervous system has not been studied.

**AIM:** To study the level of *bdnf* mRNA in the prefrontal cortex, hippocampus and amygdala of rats of two strains with contrasting excitability of the nervous system in normal condition and at different times after prolonged emotional and painful stress exposure (after 24 hours, 7, 24, 60 days).

### Список сокращений

ВП — высокий порог; НП — низкий порог; BDNF, brain-derived neurotrophic factor — нейротрофический фактор мозга.

**MATERIALS AND METHODS:** The study was carried out on adult male rats of two strains with a different level of excitability of the nervous system (HT — high threshold and LT — low threshold of excitability). As a model of chronic stress, a long-term emotional and painful exposure according to Hecht was used. The *bdnf* mRNA level was determined using quantitative real-time PCR. Changes in the level of *bdnf* mRNA in the prefrontal cortex, hippocampus and amygdala of control and experimental groups of rats of two strains were studied at different time points (24 hours, 7, 24 days, 2 months) after prolonged emotional and painful stress exposure.

**RESULTS:** It was found that in highly excitable LT rats, a decrease in the expression of the *bdnf* gene in the prefrontal cortex occurs 24 hours and persists up to 7 days after exposure, in the hippocampus — 2 months after exposure. In rats of the low-excitability HT strain, the decrease in *bdnf* mRNA was not detected.

**CONCLUSIONS:** In highly excitable LT rats, prolonged emotional and painful stress causes a decrease in the expression of the *bdnf* gene in the prefrontal cortex and hippocampus. In low-excitability rats of the HT strain, no significant decrease in the mRNA level of this neurotrophin was found in any of the studied brain regions. The possible association of this specificity of changes in the level of *bdnf* mRNA with a greater severity of post-stress anxiety-like behavior disorders in highly excitable rats compared with low-excitability ones is discussed.

**Keywords:** stress; brain-derived neurotrophic factor (BDNF); neuroplasticity; excitability of the nervous system; rats.

## Обоснование

Нейротрофический фактор мозга (BDNF) — важный регулятор синаптической пластичности и долговременной потенциации в гиппокампе и в других областях мозга [1], выполняя ключевую роль в формировании памяти и регуляции ответов на действие неблагоприятных факторов, таких как психоэмоциональный [2] или провоспалительный [3] стресс. Роль BDNF в процессах нейропластичности лучше всего изучена в гиппокампе, где нейротрофин действует на пре- и постсинаптическом уровнях [1]. Многие исследования показывают снижение экспрессии BDNF и в других отделах мозга, вовлеченных в эмоциональную регуляцию (префронтальная кора, миндалина), в моделях постстрессорной патологии на животных, а также у пациентов, страдающих тревожными и депрессивными расстройствами [4].

Открытым остается вопрос о роли генетически детерминированных индивидуальных различий в формировании уязвимости к постстрессорным нейробиохимическим нарушениям, в том числе к снижению уровня нейротрофического фактора. Уровень возбудимости — один из важных факторов риска развития постстрессорных расстройств. Предыдущие исследования показали, что линии крыс, селектированные по порогу возбудимости нервной системы, различаются своими поведенческими реакциями на длительное эмоционально-болевое стрессорное воздействие [5]. У животных с контрастной возбудимостью нервной системы выявлены также специфические молекулярно-клеточные и эпигенетические изменения в структурах мозга, вовлеченных в эмоциональный контроль и реакцию на стресс [6].

**Цель работы** — изучить уровень мРНК *bdnf* в префронтальной коре, гиппокампе и миндалине крыс с высоким порогом (ВП) и низким порогом (НП) возбудимости нервной системы

в норме и в разные сроки после длительного эмоционально-болевого стрессорного воздействия.

## Материалы и методы

Эксперименты проведены на самцах крыс двух линий в возрасте 5 мес., селектированных по величине порога возбудимости нервной системы, — линий ВП (низковоозбудимые) и НП (высоковоозбудимые) из Биокolleкции Института физиологии им. И.П. Павлова РАН (госзадание № 0134-2016-0002, патенты на селекционное достижение № 10769 и 10768, выданные Государственной комиссией РФ по испытанию и охране селекционных достижений, зарегистрировано в государственном реестре охраняемых селекционных достижений 15.01.2020). Животных содержали в стандартных условиях вивария лаборатории генетики высшей нервной деятельности Института физиологии со свободным доступом к воде и пище. При проведении экспериментов соблюдались требования, сформулированные в Директивах Совета Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) об использовании животных для экспериментальных исследований. Проведение исследования утверждено Комиссией по гуманному обращению с животными Института физиологии им. И.П. Павлова РАН.

Эксперименты выполнены на самцах крыс линии ВП ( $n = 48$ ) и линии НП ( $n = 48$ ). Крысы обеих линий были разделены на две подгруппы (в каждой 4 экспериментальные группы по 6 крыс): 1) подвергнутые длительному эмоционально-болевому стрессу; 2) нестрессированные (контрольные).

Длительное эмоционально-болевое стрессирование осуществляли ежедневно (по 13 мин) в течение 15 дней по стохастической схеме К. Гехта (Hecht et al., 1972, цит. по [5]). На решетчатый

электрифицированный пол прозрачной камеры подавали 12 световых вспышек длительностью 10 с каждая, из них шесть неподкрепляемых и шесть подкрепляемых электрическим током (2,5 мА, 4 с). Межсигнальный интервал 1 мин. Согласно схеме, сочетания условных и безусловных стимулов не повторялись, а чередовались с вероятностью 0,5, что не позволяло выработать у животных условный рефлекс. Предыдущие исследования на используемых линиях показали, что данный протокол длительного эмоционально-болевого воздействия способствует возникновению у животных устойчивого патологического состояния — нарушений поведения, сохраняющихся до 6 мес. после стрессирования [5].

Через 24 ч, 7, 24 и 60 дней после окончания стрессирования животные экспериментальных и контрольных групп были декапитированы.

Немедленно после декапитации из мозга были извлечены префронтальная кора, гиппокамп и миндалина. Известно, что данные структуры мозга вовлечены в патогенез постстрессорных расстройств, в них продемонстрированы изменения экспрессии гена *bdnf* и на других моделях стресса [7, 8]. Выделение суммарной РНК из образцов мозга проводили по протоколу Evrogene ExtractRNA с использованием монофазного водного раствора фенола и гуанидин-изотиоцианата (Evrogene, BC032).

Концентрацию экстрагированной РНК для каждого образца измеряли методом спектрофотометрии (NanoDrop IMPLN).

Обратную транскрипцию проводили с использованием олиго(dT)-праймера, и обратной транскриптазы вируса лейкемии мышей Молони (MMLV, Evrogene).

Для определения уровня мРНК гена *bdnf* был использован метод количественной ПЦР. В качестве референсного гена использовали *Gapdh*.

Праймеры к участкам генов:

- *bdnf* прямой (5'-CTGTTCGCACGGTCCCC-ATT-3'),
- обратный (5'-TTCTCGTCTGCCCAAGCA-3'),
- референс глицеральдегид-3-фосфат-дегидрогеназа (*Gapdh*),
- прямой (5'-GTTTGTGATGGGTGTGAACC-3'),
- обратный (5'-TCTTCTGAGTGGCAGTGATG-3').

Для ртПЦР использовали амплификатор BioRad CFX96. В качестве флуоресцирующей метки использовали интеркалирующий агент SYBR Green 1, входящий в состав реакционной смеси qPCRMix-HS SYBR (Evrogene). Результаты ПЦР-анализа интерпретировали методом  $\Delta\Delta C_t$ , основанным на оценке уровня экспрессии целевого гена по отношению к референсному [9].

Для проверки специфичности полученных продуктов амплификации производили анализ кривых плавления продуктов реакции.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Prism 9. Для оценки характера распределения использовали критерий Шапиро – Уилка, для оценки значимости различий в уровне мРНК контрольной и экспериментальных групп применяли непараметрический дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса с post-hoc-тестом Манна – Уитни, множественность сравнений контролировали с применением поправки FDR (false discovery rate). Для оценки межлинейных различий уровня мРНК у интактных животных двух линий использовали критерий Манна – Уитни. Сравнение уровня мРНК в каждой структуре мозга каждой временной точки проводили по отношению к объединенному контролю, так как контрольные животные, декапитированные в разные сроки, не отличались по изучаемому параметру (тест Краскела – Уоллиса).

## Результаты

Для выявления межлинейных различий была проведена сравнительная оценка уровня мРНК гена *bdnf* в префронтальной коре, гиппокампе и миндалине интактных крыс двух исследуемых линий.

Межлинейные различия в уровне экспрессии гена *bdnf* не обнаружены ни в одной из исследованных структур мозга (рис. 1).

В префронтальной коре выявили снижение уровня мРНК *bdnf* через 1 и 7 сут после стрессирования у высоковозбудимой линии НП, у низковозбудимой линии ВП статистически значимых различий уровня мРНК в экспериментальных группах на разных сроках после воздействия по сравнению с контролем выявлено не было (рис. 2).

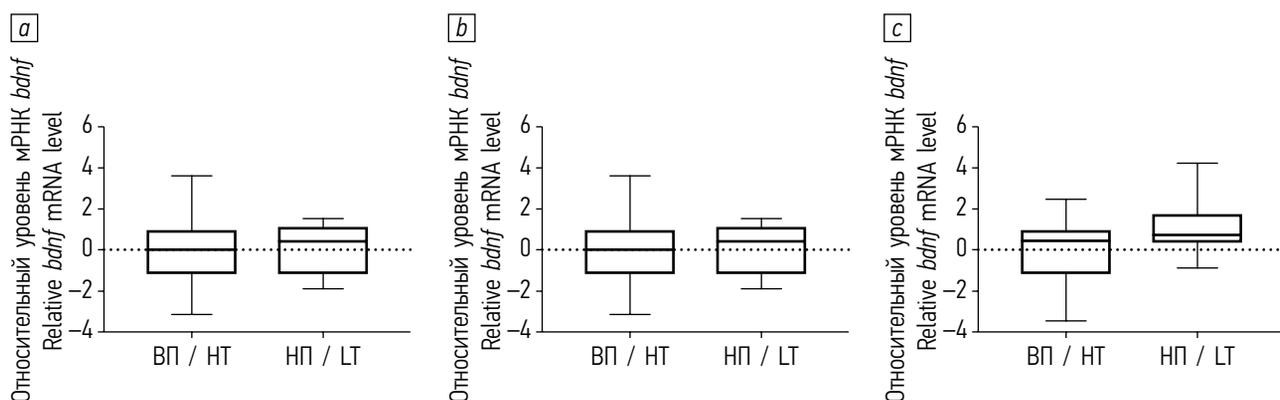
В гиппокампе снижение уровня мРНК *bdnf* обнаружили у крыс линии НП через 60 дней после стрессирования. У животных линии ВП изменений экспрессии *bdnf* в гиппокампе не наблюдали (рис. 3).

В миндалине ни у одной из исследованных линий крыс не обнаружили влияния стрессирования на уровень мРНК *bdnf* (рис. 4).

## Обсуждение

Сравнительный анализ уровня мРНК *bdnf* в префронтальной коре, гиппокампе и миндалине интактных крыс двух линий ВП и НП указывает на отсутствие межлинейных различий в значениях этого показателя.

Результаты работы свидетельствуют о влиянии длительного эмоционально-болевого стрессорного воздействия на экспрессию гена *bdnf*



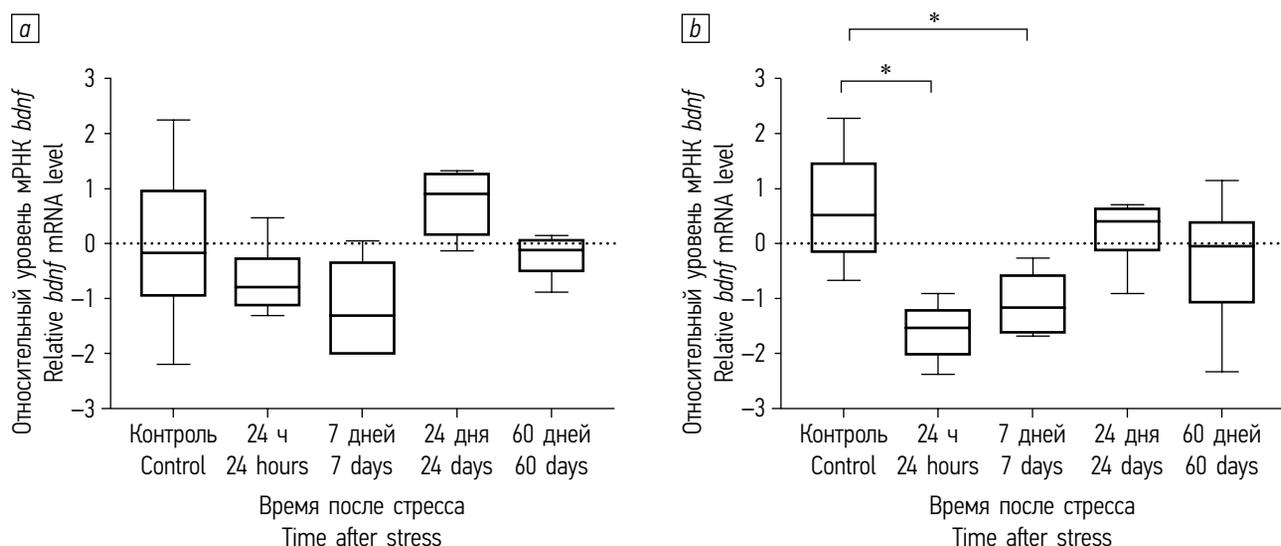
**Рис. 1.** Уровень мРНК гена *bdnf* в префронтальной коре (а), гиппокампе (b) и миндалине (c) интактных крыс линий с высоким порогом (ВП) и низким порогом (НП) возбудимости. По вертикальной оси показано относительное значение изменения экспрессии ( $-\Delta\Delta Ct$ ), графики представляют собой медианы, границы квартилей, а также максимальные и минимальные значения анализируемых данных

**Fig. 1.** The mRNA level of the *bdnf* gene in the prefrontal cortex (a), hippocampus (b) and amygdala (c) of intact rats of the high threshold (HT) and low threshold (LT) strains. The vertical axis shows the relative value of the expression change ( $-\Delta\Delta Ct$ ), the graphs represent the medians, quartile boundaries, as well as the maximum and minimum of the analyzed data

в префронтальной коре и гиппокампе крыс линии НП. У крыс данной линии в префронтальной коре снижен уровень мРНК *bdnf* по сравнению с контролем через 1 и 7 сут, а в гиппокампе — только через 60 дней после стрессирования. У низковозбудимых животных линии ВП экспрессия гена *bdnf* в изученных структурах мозга в ответ на длительное эмоционально-болевающее

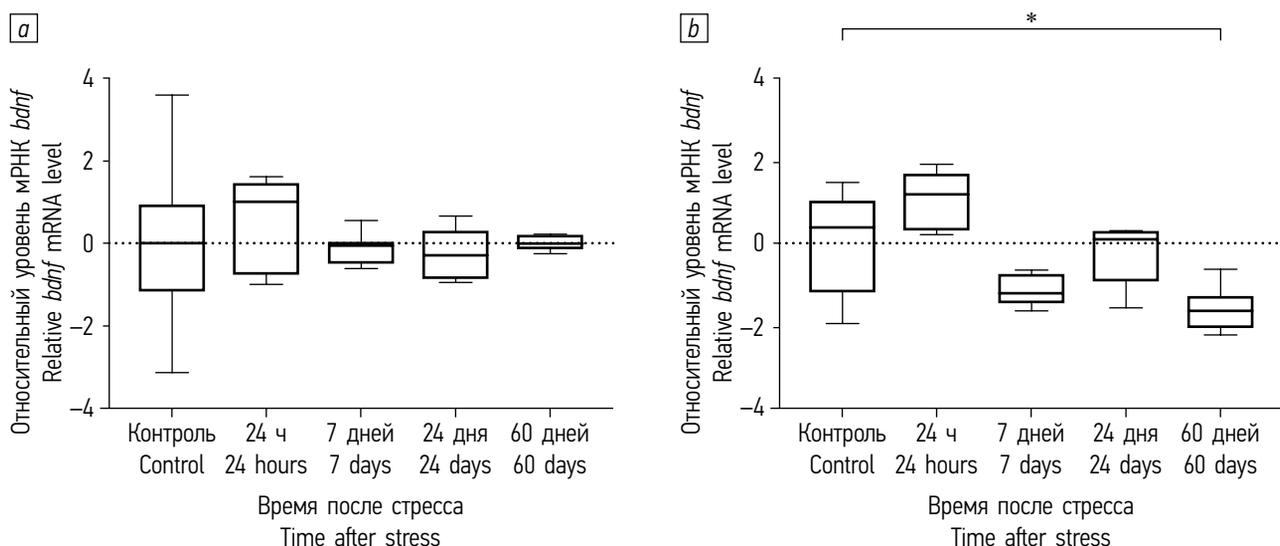
воздействие не снижалась ни в одной из временных точек после стрессирования.

Хорошо известно, что нейротрофический фактор мозга BDNF выполняет важную роль в синаптической пластичности, участвует в ответе организма на стресс и является патогенетическим фактором стресс-зависимых заболеваний [4, 7, 8].



**Рис. 2.** Уровень мРНК гена *bdnf* в префронтальной коре крыс линии с высоким порогом (а) и низким порогом (b) возбудимости в разные сроки после длительного эмоционально-болевого стрессорного воздействия. По вертикальной оси показано относительное значение изменения экспрессии ( $-\Delta\Delta Ct$ ), графики представляют собой медианы, границы квартилей, а также максимальные и минимальные значения анализируемых данных. \* $p < 0,01$  (критерий Краскела – Уоллиса, post-hoc-анализ Манна – Уитни, поправка FDR)

**Fig. 2.** The level of mRNA of the *bdnf* gene in the prefrontal cortex of rats of the high threshold (a) and low threshold (b) strains at different time points after prolonged emotional and painful stress exposure. The vertical axis shows the relative value of the expression change ( $-\Delta\Delta Ct$ ), the graphs represent the medians, quartile boundaries, as well as the maximum and minimum of the analyzed data. \* $p < 0.01$  (Kruskal–Wallis, Mann–Whitney post-hoc analysis, FDR correction)

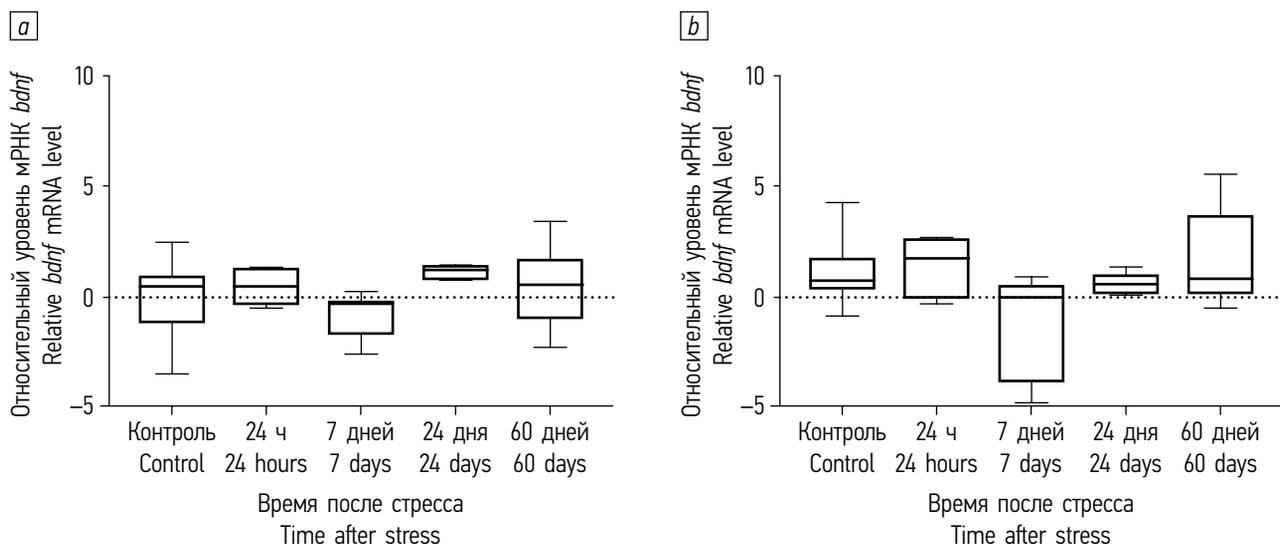


**Рис. 3.** Уровень мРНК гена *bdnf* в гиппокампе крыс линий с высоким порогом (а) и низким порогом (б) возбудимости в разные сроки после длительного эмоционально-болевого стрессорного воздействия. По вертикальной оси показано относительное значение изменения экспрессии ( $-\Delta\Delta Ct$ ), графики представляют собой медианы, границы квартилей, а также максимальные и минимальные значения анализируемых данных. \* $p < 0,01$  (критерий Краскела – Уоллиса, post-hoc-анализ Манна – Уитни, поправка FDR)

**Fig. 3.** The level of mRNA of the *bdnf* gene in the hippocampus of rats of the high threshold (a) and low threshold (b) strains at different time points after prolonged emotional and painful stress exposure. The vertical axis shows the relative value of the expression change ( $-\Delta\Delta Ct$ ), the graphs represent the medians, quartile boundaries, as well as the maximum and minimum of the analyzed data. \* $p < 0.01$  (Kruskal–Wallis, Mann–Whitney post-hoc analysis, FDR correction)

Измененный уровень BDNF обнаружен у пациентов с психическими и неврологическими заболеваниями [10]. Тем не менее известно, что BDNF может повышать толерантность нервной системы к действию неблагоприятных

факторов среды [7]. Эффект зависит от отдела мозга, типа клеток, характеристик стимула. При моделировании у крыс тревожно-подобных состояний иммунореактивность к BDNF в нейронах коры и гиппокампа значительно снижается [7].



**Рис. 4.** Уровень мРНК гена *bdnf* в миндалине крыс линий с высоким порогом (а) и низким порогом (б) возбудимости в разные сроки после длительного эмоционально-болевого стрессорного воздействия. По вертикальной оси показано относительное значение изменения экспрессии ( $-\Delta\Delta Ct$ ), графики представляют собой медианы, границы квартилей, а также максимальные и минимальные значения анализируемых данных

**Fig. 4.** The level of mRNA of the *bdnf* gene in the amygdala of rats of the high threshold (a) and low threshold (b) strains at different time points after prolonged emotional and painful stress exposure. The vertical axis shows the relative value of the expression change ( $-\Delta\Delta Ct$ ), the graphs represent the medians, quartile boundaries, as well as the maximum and minimum of the analyzed data

В моделях данных патологий у животных наблюдали и снижение основных регуляторов экспрессии BDNF — транскрипционных факторов CREB и NF-κB [11].

Накоплено достаточное количество доказательств тому, что стресс приводит к снижению экспрессии BDNF не только на уровне белка, но и на уровне мРНК [12–14]. Хроническое воздействие глюкокортикоидов, обычно используемое в качестве редукционистской модели хронического стресса, также приводит к снижению экспрессии *bdnf* [15]. Это свидетельствует о том, что влияние стресса на экспрессию гена *bdnf* определяется специфическим контролем глюкокортикоидных гормонов. Таким образом, полученные нами данные о снижении уровня мРНК *bdnf* в ответ на длительное эмоционально-болевое стрессирование у уязвимых к действию стрессоров высоковозбудимых животных находятся в соответствии с ранними исследованиями, которые показали, что высоковозбудимые животные НП имеют повышенную по сравнению с альтернативной линией ВП стрессреактивность гипофизарно-адренкортикальной системы, более быстрое развитие гормонального ответа на стрессор и сниженную чувствительность гипофизарно-адренкортикальной системы к сигналам обратной связи [16].

При оценке реакции на стресс важно учитывать региональную специфичность ответа. Так, известно, что хронический стресс оказывает противоположное влияние на синаптическую пластичность в гиппокампе и миндалине: в гиппокампе плотность дендритных шипиков и уровень нейротрофина снижаются, а в миндалине — возрастают [8].

В нашем исследовании стресс не повлиял на уровень мРНК *bdnf* в миндалине ни у одной из исследуемых линий крыс, а в гиппокампе снижение мРНК *bdnf* происходило только у высоковозбудимых крыс линии НП на отдаленном сроке — 60 дней после стрессирования. Возможно, выявленная специфичность связана с особенностями долгосрочных изменений эпигенетической регуляции, обнаруженных ранее в этих отделах мозга крыс при действии длительного эмоционально-болевого стрессорного воздействия [6].

Наши предыдущие исследования показали, что высоковозбудимые крысы линии НП более подвержены влиянию стресса и достаточно быстро формируют постстрессорные тревожно-подобные поведенческие нарушения, сохраняющиеся длительное время и сопровождающиеся проявлением ряда признаков воспаления. У низковозбудимых животных ВП не отмечали каких-либо связанных со стрессом поведенческих изменений по сравнению с контролем в тестах

«открытое поле» и «приподнятый крестообразный лабиринт» на протяжении 24 дней после стрессирования. У высоковозбудимых крыс линии НП уже через сутки после окончания стрессового воздействия исследовательское поведение было значимо снижено в обоих тестах, в частности, уменьшилось количество стоек без опоры в тесте «открытое поле», снизились время, проведенное в открытых рукавах приподнятого крестообразного лабиринта, и количество выходов в центр по сравнению с контролем [17].

## Выводы

1. Не выявлено межлинейных различий в уровне мРНК *bdnf* в префронтальной коре, гиппокампе и миндалине интактных крыс с контрастной возбудимостью нервной системы.
2. Длительное эмоционально-болевое стрессорное воздействие приводит к снижению уровня мРНК *bdnf* в префронтальной коре и гиппокампе высоковозбудимых крыс линии НП и не оказывает влияния на изменение этого показателя ни в одной из исследованных структур мозга у низковозбудимых крыс линии ВП. Таким образом, полученные нами результаты позволяют предположить, что генетически детерминированные особенности высоковозбудимых животных определяют ослабленные адаптационные возможности их нервной системы, а сниженный уровень мРНК нейротрофина BDNF в ответ на стресс можно рассматривать в качестве одного из маркеров подобного ослабления.

## Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Статья не имела спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Соблюдение этических норм.** Выполнение исследования одобрено Комиссией по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных при Институте физиологии им. И.П. Павлова РАН, Заключение № 04/03 от 4 марта 2019 г.

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Наибольший вклад распределен следующим образом: *И.Г. Шалагинова*, *Н.А. Дюжикова* — идея работы и планирование эксперимента, написание и редактирование текста статьи; *И.Г. Шалагинова*, *Т.Г. Зачепило* — сбор биологических материалов, проведение эксперимента; *И.Г. Шалагинова* — обработка данных.

## Additional information

**Funding source.** The article has no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Ethical approval.** The study was approved by the Commission on Control over the Maintenance and Use of Laboratory Animals at the I.P. Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, Conclusion No. 04/03 from March 4, 2019.

**Authors' contribution.** All authors made significant contributions to concept development, research and paper preparation, read and approved the final version before publication. The largest contribution is distributed as follows: *I.G. Shalaginova, N.A. Dyuzhikova* — the idea of the work and the planning of the experiment, writing and editing the text of the article; *I.G. Shalaginova, T.G. Zachepilo* — collection of biological materials, experiment; *I.G. Shalaginova* — data processing.

## Список литературы

1. Leal G., Comprido D., Duarte C.B. BDNF-induced local protein synthesis and synaptic plasticity // *Neuropharmacology*. 2014. Vol. 76. P. 639–656. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2013.04.005
2. Chang S.-H., Yu Y.H., He A. et al. BDNF protein and BDNF mRNA expression of the medial prefrontal cortex, amygdala, and hippocampus during situational reminder in the PTSD animal model // *Behav. Neurol*. 2021. Vol. 2021. P. 6657716. DOI: 10.1155/2021/6657716
3. Перегуд Д.И., Фрейман С.В., Тишкина А.О. и др. Влияние раннего провоспалительного стресса на экспрессию различных транскриптов BDNF в отделах мозга самцов крыс препубертатного возраста // *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2016. № 20(2). С. 191–197. DOI: 10.18699/VJ16.149
4. Miao Z., Wang Y., Sun Z. The relationships between stress, mental disorders, and epigenetic regulation of BDNF // *Int. J. Mol. Sci*. 2020. Vol. 21, No. 4. P. 1375. DOI: 10.3390/ijms21041375
5. Вайдо А.И., Ширяева Н.В., Павлова М.Б. и др. Селектированные линии крыс с высоким и низким порогом возбудимости: модель для изучения дезадаптивных состояний, зависящих от уровня возбудимости нервной системы // *Лабораторные животные для научных исследований*. 2018. № 3. С. 12–22. DOI: 10/29926/2618723X-2018-03-02
6. Дюжикина Н.А., Даев Е.В. Геном и стресс-реакция у животных и человека // *Экологическая генетика*. 2018. № 16(1). С. 4–26. DOI: 10.17816/ecogen1614-26
7. Баранова К.А., Рыбникова Е.А., Самойлов М.О. Нейротрофин BDNF вовлекается в формирование и предотвращение постстрессовых психопатологий // *Нейрохимия*. 2015. Т. 32, № 2. С. 131. DOI: 10.7868/S102781331502003X
8. Lakshminarasimhan H., Chattarji S. Stress leads to contrasting effects on the levels of brain derived neurotrophic factor in the hippocampus and amygdala // *PLoS One*. 2012. Vol. 7, No. 1. P. e30481. DOI: 10.1371/journal.pone.0030481

9. Livak K.J., Schmittgen T.D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) method // *Methods*. 2001. Vol. 25, No. 4. P. 402–408. DOI: 10.1006/meth.2001.1262
10. Chen K.-W., Chen L. Epigenetic regulation of BDNF gene during development and diseases // *Int. J. Mol. Sci*. 2017. Vol. 18, No. 3. P. 571. DOI: 10.3390/ijms18030571
11. Ветровой О.В., Рыбникова Е.А., Глуценко Т.С. и др. Умеренная гипобарическая гипоксия в режиме посткондиционирования повышает экспрессию hif-1 и эритропоэтина в са1 поле гиппокампа крыс, переживших тяжелую гипоксию // *Нейрохимия*. 2014. № 31(2). С. 134–139. DOI: 10.7868/S1027813314020137
12. Murakami S., Imbe H., Morikawa Y. et al. Chronic stress, as well as acute stress, reduces BDNF mRNA expression in the rat hippocampus but less robustly // *Neurosci. Res*. 2005. Vol. 53, No. 2. P. 129–139. DOI: 10.1016/j.neures.2005.06.008
13. Grønli J., Bramham C., Murison R. et al. Chronic mild stress inhibits BDNF protein expression and CREB activation in the dentate gyrus but not in the hippocampus proper // *Pharmacol. Biochem. Behav*. 2006. Vol. 85, No. 4. P. 842–849. DOI: 10.1016/j.pbb.2006.11.021
14. Choy K.H.C., de Visser Y., Nichols N.R., van den Buuse M. Combined neonatal stress and young-adult glucocorticoid stimulation in rats reduce BDNF expression in hippocampus: effects on learning and memory // *Hippocampus*. 2008. Vol. 18, No. 7. P. 655–667. DOI: 10.1002/hipo.20425
15. Smith M.A., Makino S., Kvetnansky R., Post R.M. Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus // *J. Neurosci*. 1995. Vol. 15, No. 3. P. 1768–1777. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.15-03-01768.1995
16. Ордян Н.Э., Вайдо А.И., Ракицкая В.В. и др. Функционирование гипофизарно-адренокортикальной системы у крыс, селектированных по порогу чувствительности к электрическому току // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1998. № 125(4). С. 443–445.
17. Shalaginova I.G., Tuchina O.P., Sidorova M.V. et al. Effects of psychogenic stress on some peripheral and central inflammatory markers in rats with the different level of excitability of the nervous system // *PLoS One*. 2021. Vol. 16, No. 7. P. e0255380. DOI: 10.1371/journal.pone.0255380

## References

1. Leal G, Comprido D, Duarte CB. BDNF-induced local protein synthesis and synaptic plasticity. *Neuropharmacology*. 2014;76:639–656. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2013.04.005
2. Chang S-H, Yu YH, He A, et al. BDNF protein and BDNF mRNA expression of the medial prefrontal cortex, amygdala, and hippocampus during situational reminder in the PTSD animal model. *Behav Neurol*. 2021;2021:6657716. DOI: 10.1155/2021/6657716
3. Peregud DI, Freiman SV, Tishkina AO, et al. Effects of early neonatal proinflammatory stress on the expression of BDNF transcripts in the brain regions of prepubertal male rats. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2016;(20(2)):191–197. (In Russ.) DOI: 10.18699/VJ16.149
4. Miao Z, Wang Y, Sun Z. The relationships between stress, mental disorders, and epigenetic regulation of BDNF. *Int J Mol Sci*. 2020;21(4):1375. DOI: 10.3390/ijms21041375

5. Vaido A, Shiryayeva N, Pavlova M, et al. Selected rat strains HT, LT as a model for the study of dysadaptation states dependent on the level of excitability of the nervous system. *Laboratory Animals for Science*. 2018;(3):12–22. (In Russ.) DOI: 10.29926/2618723X-2018-03-02
6. Dyuzhikova NA, Daev EV. Genome and stress-reaction in animals and humans. *Ecological genetics*. 2018;(16(1)):4–26. (In Russ.) DOI: 10.17816/ecogen1614-26
7. Baranova KA, Rybnikova EA, Samoilov M.O. The neurotrophin bdnf is involved in the development and prevention of stress-induced psychopathologies. *Neurochemical Journal*. 2015;9(2):108–115. DOI: 10.1134/S1819712415020038
8. Lakshminarasimhan H, Chattarji S. Stress leads to contrasting effects on the levels of brain derived neurotrophic factor in the hippocampus and amygdala. *PLoS One*. 2012;7(1):e30481. DOI: 10.1371/journal.pone.0030481
9. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2<sup>-ΔΔC<sub>T</sub></sup> method. *Methods*. 2001;25(4):402–408. DOI: 10.1006/meth.2001.1262
10. Chen K-W, Chen L. Epigenetic regulation of BDNF gene during development and diseases. *Int J Mol Sci*. 2017;18(3):571. DOI: 10.3390/ijms18030571
11. Vetrovoy OV, Rybnikova EA, Glushchenko TS, et al. Mild hypobaric hypoxic postconditioning increases the expression of HIF-1 $\alpha$  and erythropoietin in the CA1 field of the hippocampus of rats that survive after severe hypoxia. *Neurochem J*. 2014;8:103–108. DOI: 10.1134/S1819712414020123
12. Murakami S, Imbe H, Morikawa Y, et al. Chronic stress, as well as acute stress, reduces BDNF mRNA expression in the rat hippocampus but less robustly. *Neurosci Res*. 2005;53(2):129–139. DOI: 10.1016/j.neures.2005.06.008
13. Grønli J, Bramham C, Murison R, et al. Chronic mild stress inhibits BDNF protein expression and CREB activation in the dentate gyrus but not in the hippocampus proper. *Pharmacol Biochem Behav*. 2006;85(4):842–849. DOI: 10.1016/j.pbb.2006.11.021
14. Choy KHC, de Visser Y, Nichols NR, van den Buuse M. Combined neonatal stress and young-adult glucocorticoid stimulation in rats reduce BDNF expression in hippocampus: effects on learning and memory. *Hippocampus*. 2008;18(7):655–667. DOI: 10.1002/hipo.20425
15. Smith MA, Makino S, Kvetnansky R, Post RM. Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. *J Neurosci*. 1995;15(3):1768–1777. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.15-03-01768.1995
16. Orдын NEh, Vaido AI, Rakitskaya VV, et al. Funktsionirovanie gipofizarno-adrenokortikal'noi sistemy u krysa, selektirovannykh po porogu chuvstvitel'nosti k ehlektricheskomu toku. *Byulleten' ehksperimental'noi biologii i meditsiny*. 1998;125(4):443–445. (In Russ.)
17. Shalaginova IG, Tuchina OP, Sidorova MV, et al. Effects of psychogenic stress on some peripheral and central inflammatory markers in rats with the different level of excitability of the nervous system. *PLoS One*. 2021;16(7):e0255380. DOI: 10.1371/journal.pone.0255380

#### Информация об авторах / Information about the authors

ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта», Калининград, Россия  
*Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia*

**Ирина Геннадьевна Шалагинова** — старший преподаватель Высшей школы живых систем.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0140-3077>;  
 ResearcherID: J-3626-2018;  
 Scopus Author ID: 57202052229;  
 eLibrary SPIN: 1160-1915; e-mail: shalaginova\_i@mail.ru

**Irina G. Shalaginova** — Senior Lecturer of the Higher School of Living Systems.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0140-3077>;  
 ResearcherID: J-3626-2018;  
 Scopus Author ID: 57202052229;  
 eLibrary SPIN: 1160-1915; e-mail: shalaginova\_i@mail.ru

ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» РАН, Санкт-Петербург, Россия  
*Pavlov Institute of Physiology of the RAS, Saint Petersburg, Russia*

**Татьяна Геннадьевна Зачепило** — ведущий научный сотрудник, исполняющий обязанности заведующего лабораторией генетики высшей нервной деятельности.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6350-7050>;  
 ResearcherID: J-6935-2018;  
 Scopus Author ID: 6506211770;  
 eLibrary SPIN: 7746-2208; e-mail: zachepilo\_t@infran.ru

**Tatiana G. Zachepilo** — Leading Research Associate, Acting Head of the Laboratory of Genetics of Higher Nervous Activity.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6350-7050>;  
 ResearcherID: J-6935-2018;  
 Scopus Author ID: 6506211770;  
 eLibrary SPIN: 7746-2208; e-mail: zachepilo\_t@infran.ru

**Наталья Алевовна Дюжикова** — исполняющая обязанности директора.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3617-5948>;  
 ResearcherID: AFO-9318-2022; eLibrary SPIN: 6206-3889;  
 e-mail: dyuzhikova@infran.ru

**Natalia A. Dyuzhikova** — Acting Director.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3617-5948>;  
 ResearcherID: AFO-9318-2022;  
 eLibrary SPIN: 6206-3889;  
 e-mail: dyuzhikova@infran.ru

#### ✉ Контактное лицо / Corresponding author

**Ирина Геннадьевна Шалагинова / Irina G. Shalaginova**  
 Адрес: Россия, 236000, Калининград, ул. Невского, д. 14  
 Address: 14 Nevskogo St., Kaliningrad, 236000, Russia  
 E-mail: shalaginova\_i@mail.ru