

На правах рукописи

**Сорокин Иван Евгеньевич**

**«ВЛИЯНИЕ ДЛИНЫ СВЕТОВОГО ДНЯ НА СЕРОТОНИНОВУЮ  
СИСТЕМУ МОЗГА И ПОВЕДЕНИЕ МЫШЕЙ И РЫБ ВИДА *DANIO*  
*RERIO*»**

1.5.5-физиология человека и животных

**АВТОРЕФЕРАТ**

Диссертации на соискание ученой степени кандидата  
Биологических наук

Новосибирск-2023

Работа выполнена в в лаборатории фармакогенетики депрессий и секторе генетических коллекций нейропатологий Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г.Новосибирск.

**Научный руководитель:**

Доктор биологических наук,  
главный научный сотрудник,  
зав. сектором генетических коллекций  
нейропатологий ФГБНУ  
«ФИЦ Институт цитологии и генетики  
Сибирского отделения Российской  
академии наук» (ФИЦ ИЦиГ СО РАН)

Куликов Александр Викторович

**Официальные оппоненты:**

Доктор биологических наук,  
ведущий научный сотрудник,  
зав. лаб. структуры и динамики  
популяций животных ФГБНУ  
«Институт систематики и экологии  
животных Российской академии наук»  
(ИСиЭЖ СО РАН)

Новиков Евгений Анатольевич

Кандидат медицинских наук,  
зав лаб. нейрохимической  
фармакологии ФГБНУ «ФИЦ  
оригинальных и перспективных  
биомедицинских и фармацевтических  
технологий»

Кудрин Владимир Сергеевич

**Ведущая организация:** Институт трансляционной биомедицины Санкт-Петербургского государственного университета.

Защита состоится \_\_\_\_\_ 2023 года в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 24.1.178.01 при федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины» по адресу: 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, д. 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке \_\_\_\_\_ и на сайте [www.neuronm.ru](http://www.neuronm.ru)

Автореферат разослан \_\_\_\_\_ 2023 года

Ученый секретарь диссертационного совета: Тихонова Мария Александровна

## Список используемых сокращений

12L:12D, 14L:10D, 4L:20D — режимы суточного освещения с 12, 14 и 4 часами света (L) и 12, 10 и 20 часами темноты (D)

C57BL/6 — линия мышей (Black6)

B6-1473C\G — конгенные линии мышей с высокой и низкой активностью ТПГ2

C1473G — полиморфизм в гене *Tph2*, вызывающий снижение активности фермента триптофангидроксилазы 2 в мозге мышей

5-НТ --- 5-гидрокситриптамин / серотонин

5-НИАА — 5-гидроксииндолуксусная кислота

5-НТ<sub>1-7</sub> (Htr1-7) — белки (гены) рецепторов серотонина 1-7

5-НИАА/5-НТ — относительный показатель обмена серотонина

МАО (*Mao*) — фермент (ген) моноаминоксидаза

5-НТТ (SERT) — белок-транспортер серотонина

*Slc6a4* — ген, кодирующий SERT

pCPA — пара-хлорфенилаланин

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

САР — сезонное аффективное расстройство

ТПГ (*Tph*) — фермент (ген) триптофангидроксилаза

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Сезонное аффективное расстройство (САР) характеризуется рецидивирующей депрессией, происходящей обычно в осенний и зимний периоды. САР снижает трудоспособность и качество жизни человека и является одним из ключевых факторов, препятствующих освоению северных районов. Изучение механизмов возникновения САР, прогнозирование рисков и эффективное лечение этого заболевания является актуальной задачей современной физиологии и медицины. Многочисленные свидетельства указывают на связь САР с нарушением функции серотониновой системы мозга (5-НТ) (Molnar et al., 2010; Gupta et al., 2014; Kulikov, Popova, 2015; Harrison et al., 2015; Tyrer et al., 2016; Nørgaard et al., 2017; McMahon et al., 2018; Levitan et al., 2020). Поэтому понимание роли 5-НТ в механизме САР необходимо для эффективной терапии данного заболевания.

Ключевым ферментом синтеза 5-НТ в головном мозге млекопитающих является триптофангидроксилаза 2 (ТПГ2) (Walther et al., 2003). Ген, кодирующий ТПГ2, рассматривается как вероятный ген-кандидат, мутации в котором могут увеличивать риск депрессивных расстройств (Ottenhof et al., 2018; Popova, Kulikov, 2010; Kulikova, Kulikov, 2019) в целом и САР в частности (Kulikov, Popova, 2015). Экспериментальное выяснение 5-НТ зависимых механизмов САР и разработка новых методов его терапии затруднено отсутствием корректных и доступных моделей этой патологии. Поэтому разработка лабораторных моделей САР и использование их для экспериментального выяснения роли 5-НТ системы в механизме САР и связь нарушений активности ТПГ2 с риском данного заболевания являются чрезвычайно актуальными проблемами физиологии, нейробиологии и медицины.

**Степень разработанности проблемы.** Японские исследователи показали, что длительное содержание молодых мышей линии C57BL/6 при коротком световом дне усиливает у них тревожность и депрессивно-подобное поведение,

а также вызывает изменения в 5-НТ системе мозга (Otsuka et al., 2014; Goda et al., 2015). Однако данная модель до настоящего времени использовалась только в одной лаборатории и, следовательно, нуждается в верификации другими исследовательскими группами. Важным преимуществом мышей, как модельного вида для изучения механизмов САР, является обилие генетических мутаций, которые могут увеличить риск САР.

У лабораторных мышей различных линий был выявлен полиморфизм *C1473G* в гене *Tph2*, вызывающий снижение активности фермента в мозге мышей (Куликов, Попова, 1983; Zhang et al., 2004; Kulikov et al., 2005). Были получены конгенные линии В6-1473С и В6-1473G имеющие один и тот же генетический фон (С57BL/6), но различающий аллелями полиморфизма *C1473G* и активностью фермента в мозге (Osipova et al., 2009; Vazovkina et al., 2015). Мыши этих конгенных линий являются хорошими модельными организмами для изучения связи активности ТПГ2 с риском и тяжестью САР (Kulikov, Popova, 2015).

В то же время, мыши линии С57BL/6 как модель САР имеют ряд недостатков: (1) они сумеречные и ночные животные и продолжительность светового дня не является ключевым фактором их жизнедеятельности, (2) они не способны синтезировать мелатонин – ключевой гормон, влияющий на циркадную ритмику, из-за дефекта фермента арилалкиламин-N-ацетилтрансферазы (Otsuka et al., 2014).

Лабораторные рыбы вида *Danio rerio* являются дневными животными, их физиология, молекулярная биология и генетика изучены так же хорошо, как и у лабораторной мыши. 5-НТ система этих рыб имеет значительную анатомическую, клеточную, молекулярную и фармакологическую гомологию с млекопитающими (Panula et al., 2010; Maximino et al., 2011; Gaspar, Lillesaar, 2012; Herculano, Maximino, 2014). Они широко используются для моделирования механизмов и поиска терапии различных психопатологий человека (Kalueff et al., 2014; Stewart et al., 2014). Кроме того, у рыб данного

вида активность ТПП в мозге можно легко снизить с помощью добавления в воду необратимого ингибитора данного фермента, пара-хлорфенилаланина (рСРА) (Куликова и др., 2021; Evsiukova et al., 2021). Поэтому кажется перспективным использование лабораторных рыб вида *Danio rerio* в качестве модельного объекта изучения 5-НТ механизмов САР.

**Целью** работы было экспериментальное выяснение связи нарушений 5-НТ системы мозга с риском САР. Исследовались два связанных и взаимодополняющих вопроса: (1) изменения в 5-НТ системе мозга и 5-НТ зависимом поведении мышей и рыб при длительном их содержании при коротком световом дне (моделирование САР) и (2) влияние взаимодействия сниженной активности ТПП2 и короткого светового дня на 5-НТ систему мозга и 5-НТ зависимое поведение мышей и рыб.

Для реализации цели были поставлены следующие **задачи**:

- 1) Верифицировать и усовершенствовать имеющуюся модель САР на мышах.
- 2) Исследовать влияние взаимодействия длины светового дня и мутации *C1473G* в гене *Trh2*, снижающей активность ТПП2, на 5-НТ систему мозга и 5-НТ зависимое поведение мышей;
- 3) Разработать модель САР на рыбах вида *D. rerio* и исследовать влияние длительного содержания при коротком световом дне на их 5-НТ систему мозга и 5-НТ зависимое поведение,
- 4) Изучить влияние длительного (30 дней) воздействия рСРА, на 5-НТ систему мозга и 5-НТ зависимое поведение *D. rerio*.
- 5) Изучить влияние взаимодействия короткого светового дня и рСРА на физиологические функции, 5-НТ зависимое поведение и 5-НТ систему мозга *D. rerio*.

**Научная новизна.** Впервые было показано, что мутация *C1473G* в гене *Trh2* влияет на выраженность вызванных содержанием при коротком световом дне изменений уровня и метаболизма 5-НТ в гиппокампе мыши. Однако эта мутация не влияет на выраженность депрессивно-подобного поведения у

мышей, содержащихся при коротком световом дне. Впервые показано, что содержание при коротком световом дне вызывает маскулинизацию самок, снижение массы тела, двигательной активности и увеличения уровня 5-Н1АА (5-гидроксииндолуксусной кислоты) в мозге *D. rerio*. Хроническое воздействие рСРА увеличивает двигательную активность и экспрессию генов *Tph1a* и *Tph2*, но снижает уровень 5-Н1АА в мозге *D. rerio*, но не влияет на выраженность вызванных содержанием при коротком дне изменений в поведении и 5-НТ системе.

**Теоретическая и научно-практическая ценность работы.** Результаты этой работы вносят вклад в понимание (1) характера нарушений поведения и физиологических функций, вызванных содержанием при коротком световом дне у мышей и рыб *D. rerio*; (2) роли активности ТПГ2 в реакции на содержание при коротком световом дне мышей и рыб *D. rerio*. Была разработана совершенно новая техника моделирования механизмов САР на рыбах *D. rerio*. Полученные результаты и модель могут в дальнейшем послужить основой для разработки новых препаратов, мишенью для которых будет являться 5-НТ система мозга. Сделаны практические рекомендации о связи снижения активности ТПГ2 с факторами риска САР. Дополнены программы обучения для студентов биологических и медицинских специальностей высших учебных заведений.

**Методология и методы диссертационного исследования.** Для реализации задач исследования выбраны современные методы и модели. Объектами исследования являлись созданные в Институте мыши конгенных линий В6-1473С и В6-1473G, различающиеся только по аллелям *1473C* и *1473G* и активности ТПГ2 (Bazovkina et al., 2015), а также лабораторные рыбы *D. rerio*. На мышях и рыбах были разработаны модели САР. Основные методы исследования в экспериментах на мышях: (1) регистрация суточной динамики двигательной активности, сна, потребления пищи и воды в домашней клетке; (2) поведенческие тесты «открытое поле», «приподнятый крестообразный



лабиринт», «принудительное плавание»; (3) хроматографическое измерение уровней 5-НТ и 5-Н1АА в структурах мозга. Основные методы исследования в экспериментах на рыбах: (4) измерение двигательной активности группы рыб в домашнем аквариуме в течение световой фазы; (5) тест «новый аквариум»; (6) хроматографическое измерение уровней 5-НТ, 5-Н1АА, активностей ТПГ и МАО в мозге; (7) полимеразная цепная реакция в реальном времени для оценки уровня экспрессии генов в мозге.

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

1. Длительное содержание при коротком световом дне усиливает выраженность депрессивно-подобного поведения в тесте «принудительное плавание» и усиливает катаболизм 5-НТ в мозге мышей.
2. Аллель *1473G*, снижающая активность ТПГ2 в мозге мышей, снижает уровень 5-Н1АА в гиппокампе и стриатуме и увеличивает выраженность депрессивно-подобного поведения мышей.
3. Не выявлено влияния взаимодействия длины светового дня и активности ТПГ2 на 5-НТ-зависимое поведение мышей.
4. Длительное содержание при коротком световом дне приводит к снижению массы тела, маскулинизации самок, снижению двигательной активности в тесте «новый аквариум» и усиливает катаболизм 5-НТ в мозге рыб вида *D. rerio*.
5. Длительное воздействие ингибитора ТПГ, пара-хлорфенилаланина, увеличивает двигательную активность в тесте «новый аквариум», снижает уровень 5-гидроксииндолуксусной кислоты, но увеличивает экспрессию генов *Trh1a* и *Trh2* в мозге *D. rerio*.
6. Не выявлено влияния взаимодействия сниженной активностью ТПГ и короткого светового дня на поведение и 5-НТ систему мозга *D. rerio*.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Высокая степень достоверности полученных результатов обусловлена достаточным объемом экспериментального материала, высокой повторяемостью полученных результатов в независимых экспериментах, применением современных

высокоточных и объективных методов компьютерной регистрации и анализа поведения, хроматографии и количественной ОТ-ПЦР реального времени. Результаты работ вошли в отчеты по грантам РФФИ 17-15-01032 и РФФИ 20-34-90063, были представлены и обсуждены на 4 отечественных и 4 международных конференциях.

**Публикации.** Результаты проведенных работ отражены в 14 публикациях: из них 6 статей в отечественных (5) и международных (1) журналах, а также 8 тезисов в статьях и сборниках отечественных (4) и международных (4) конференций. Работа осуществлялась при финансовой поддержке РФФИ 17-15-01032 и РФФИ 20-34-90063.

**Структура и объем работы.** Работа включает следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты, обсуждение, заключение, выводы, список литературы (211 источников). Общий объем работы составляет 123 машинописных листов, включает 22 рисунка (из них 20 оригинальных) и 10 оригинальных таблиц.

**Личный вклад автора.** Все эксперименты по изучению влияния короткого светового дня на поведение мышей проводились автором самостоятельно. Все работы по содержанию и разведению рыб, проведению экспериментов по изучению влияния длины светового дня и активности ТПГ на поведение и экспрессию генов, кодирующих ферменты метаболизма и рецепторы 5-HT, в мозге рыб проводились автором самостоятельно. В определении уровня 5-HT, 5-НИАА, активности ТПГ и MAO помогали д.б.н. Куликов А.В. и м.н.с. Арефьева А.Б.

**Благодарности.** Автор выражает глубокую признательность своему научному руководителю, д.б.н. Куликову А.В.; сотрудникам и аспирантам сектора генетических коллекций нейропатологий к.б.н. Хоцкину Н.В. за помощь в изучении поведения мышей, м.н.с. Арефьевой А.Б. за помощь в определении уровня биогенных аминов активности ТПГ и MAO; сотрудникам лаборатории нейрогеномики поведения к.б.н. Куликовой Е. А. и к.б.н. Базовкиной Д.В. за

помощь с подбором специфических для рыб праймеров; аспиранту НГУ Евсюковой В.С. за помощь по проведению экспериментов на рыбах.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

**Экспериментальные животные.** Все исследования на мышах проводились в строгом соответствии с рекомендациями Руководства по уходу и использованию лабораторных животных Российского Национального Центра Генетических Ресурсов Лабораторных Животных на основе SPF-вивария ИЦиГ СО РАН, Директиве 2010/63/ЕС Европейского парламента и Совета от 22 сентября 2010 года об охране животных, используемых в научных целях и проводились на оборудовании, которое входит в перечень установок для выполнения психофармакологических тестов согласно приказу Минздрава России N 281 от 30.04.2013. Опыты проводились на самцах мышей конгенных линий В6-С1473С и В6-1473G, которых получали скрещиванием гетерозиготных особей В6-1473СG. Мыши на протяжении всего эксперимента имели SPF статус. Все исследования на рыбах проводились на самцах и самках *D. rerio*, стандартной линии АВ в соответствии с Положением по использованию рыб Национального Института Здоровья США от 12 апреля 2013 года. Родители рыб были получены в дар из European Research Institute of Biology of Ageing (ERIBA, Гронинген, Голландия) и разводили в секторе генетических коллекций нейропатологий ИЦиГ СО РАН. Протоколы исследования были одобрены Комитетом по биоэтике ИЦиГ СО РАН. Были предприняты все усилия для сведения к минимуму используемого количества животных и их страданий при проведении сопутствующих тестов.

**Экспериментальные серии.** Проведено три эксперимента.

Эксперимент 1 включал изучение влияния мутации *C1473G* в гене *Trh2* и длины светового дня на поведение и 5-НТ систему мозга проводился на половозрелых (11 недель) самцах В6-1473С (n = 16) и В6-1473G (n = 16). Самцов одного и того же генотипа содержали в течение 28 дней по 4 особи в клетке при стандартном (14L:10D) или коротком (4L:20D) световом дне. Были сформированы 4 группы по 8 животных в каждой: (1) В6-1473С, 14L:10D; (2)

B6-1473C, 4L:20D; (3) B6-1473G, 14L:10D; (4) B6-1473G, 4L:20D. Затем у мышей этих групп сравнивали суточную динамику двигательной активности, сна, потребления пищи и воды, поведение в тестах «открытое поле», «приподнятый крестообразный лабиринт» и «принудительное плавание». Затем животных выводили из эксперимента асфиксацией окисью углерода с последующей декапитацией, выделяли кору, гиппокамп, стриатум и средний мозг. Отделы мозга замораживали жидким азотом и хранили при  $-80^{\circ}\text{C}$  до определения уровней 5-НТ и 5-Н1АА (Bazhenova et al., 2017; Хоцкин и др., 2019).

Суточную динамику двигательной активности, сна, потребления пищи и воды регистрировали с помощью программно-аппаратного комплекса Phenomaster (TSE, Германия), поведение в тестах «открытое поле», «приподнятый крестообразный лабиринт» и «принудительное плавание» регистрировали и анализировали с помощью программно-аппаратного комплекса EthoStudio. Уровни 5-НТ и 5-Н1АА в мозге определяли с помощью ВЭЖХ с электрохимическим детектором (Khotskin et al., 2019).

В эксперименте 2 исследовали влияние длины светового дня на поведение и 5-НТ систему *D. rerio* (60 самцов и 60 самок, возраст 6 недель на начало эксперимента). Рыб разделяли на две сбалансированные по полу группы (30 самцов и 30 самок в каждой), которых содержали при стандартном (12L:12D) и коротком (4L:20D) световых режимах в течении 60 дней в аквариумах на 20 литров (по 15 самцов и 15 самок в каждом). На 61 день рыб тестировали в тесте «новый аквариум» (10:00 – 12:00), усыпляли в холодной воде ( $+2^{\circ}\text{C}$ ), взвешивали, проверяли пол по наличию семенников или яичников, выделяли мозг целиком, замораживали его жидким азотом и хранили при  $-80^{\circ}\text{C}$  (Сорокин и др., 2022).

В эксперименте 3 исследовали влияние сниженной активности ТПГ и короткого светового дня на поведение и 5-НТ систему мозга рыб. Активность ТПГ снижали с помощью добавления в воду аквариума ингибитора ТПГ, пара-

хлорфенилаланина метилового эфира (pCPA, Sigma-Aldrich, Германия) в концентрации 5 мг/л. Концентрацию pCPA в воде контролировали ежедневно. Эксперимент проводили на *D. rerio* (20 самцов, 20 самок, возраст 12 недель). Были сформированы 4 группы рыб по 10 в каждой (5 самцов и 5 самок): (1) 12L:12D контроль, (2) 12L:12D pCPA, (3) 4L:20D контроль, (2) 4L:20D pCPA. В течении всего периода воздействия (30 дней) поведение группы рыб в домашнем аквариуме регистрировали и анализировали с помощью программы DanioStudio (Куликов и др., 2023). На 31 день рыб тестировали в тесте «новый аквариум» (10:00 – 12:00), усыпляли помещением в холодную воду (+2°C), взвешивали, проверяли пол по наличию семенников или яичников, выделяли мозг целиком, замораживали его жидким азотом и хранили при -80°C.

Поведение рыб в тесте «новый аквариум» регистрировали и анализировали с помощью программно-аппаратного комплекса EthoStudio (Kulikov et al., 2019; Evsiukova et al., 2021). Уровень pCPA, 5-HT, 5-HIAA, активности ТПГ и МАО в мозге определяли с хроматографически (Evsiukova et al., 2021; Сорокин и др., 2023). Экспрессию генов *Tph1a*, *Tph1b*, *Tph2*, *Mao*, *Slc6a4*, *Htr1aa*, *Htr2aa* в мозге определяли с помощью количественной ОТ-ПЦР реального времени (Evsiukova et al., 2021; Сорокин и др., 2022; 2023).

**Статистика.** Данные представляли в виде средних значений  $\pm$  ошибка среднего и анализировали с помощью ANOVA, t-критерия Стьюдента,  $\chi^2$  критерия и точного критерия Фишера (Statistica 8). Статистическая значимость была установлена на уровне  $p < 0.05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

*Влияние мутации C1473G и длины светового дня на поведение, уровень и метаболизм 5-HT в мозге мышей (эксперимент 1).* Анализ мониторинга двигательной активности в домашней клетке выявил влияние фактора «генотип» ( $F_{1,28} = 6.47$ ,  $p < 0.02$ ), но не фактора «фотопериод» ( $F_{1,28} = 1.66$ ,  $p > 0.05$ ) или взаимодействия данных факторов ( $F_{1,28} < 1$ ). Мыши линии B6-1473G ( $68.63 \pm 2.99$  м/час) в среднем проявляют большую двигательную активность по

сравнению с животными линии В6-1473С ( $57.85 \pm 2.99$  м/час,  $p < 0.05$ ). Показано влияние фактора «время суток» на повышение двигательной активности ( $F_{23,644} = 22.8$ ,  $p < 0.001$ ) в темное время суток. Для обоих генотипов суточная динамика двигательной активности не различалась, о чем свидетельствует отсутствие влияния взаимодействия факторов «время суток» $\times$ «генотип» ( $F_{23,644} < 1$ ). Однако выявлено существенное влияние взаимодействия факторов «время суток»  $\times$  «фотопериод» ( $F_{23,644} = 4.46$ ,  $p < 0.001$ ): у мышей обоих генотипов, содержащихся при коротком световом дне, пик активности начинался примерно на 2 ч позже после выключения света по сравнению с мышами, содержащимися при длинном световом дне.

При оценке динамики продолжительности сна выявлен эффект фактора «фотопериод» ( $F_{1,28} = 11.76$ ,  $p < 0.002$ ), но не фактора «генотип» ( $F_{1,28} < 1$ ) или взаимодействия данных факторов ( $F_{1,28} < 1$ ). Мыши обоих генотипов, содержащиеся при коротком световом дне, в среднем меньше времени проводили во сне ( $25.08 \pm 0.62$  мин/ч.) по сравнению с животными, содержащимися при длинном световом дне ( $28.09 \pm 0.60$  мин/ч,  $p < 0.01$ ). Время суток влияло на длительность сна ( $F_{23,644} = 31.4$ ,  $p < 0.001$ ): мыши обоих генотипов больше времени проводили во сне в светлое время суток. Однако не выявлено взаимодействие факторов «время суток» $\times$ «генотип» ( $F_{23,644} < 1$ ). В то же время, выявлено существенное влияние взаимодействия факторов «время суток» $\times$ «фотопериод» ( $F_{23,644} = 3.15$ ,  $p < 0.001$ ): у мышей обоих генотипов увеличение времени сна наблюдалось за несколько часов до начала световой фазы. Поэтому у животных, содержащихся при коротком световом дне, увеличение времени сна наступает существенно позже, чем у мышей, содержащихся при длинном световом дне.

В тесте «открытое поле» мыши четырех исследуемых групп (два генотипа и два световых режима) не различались по двигательной активности ( $F_{3,28}=1.76$ ,  $p=0.19$ ), времени в центре ( $F_{3,28}=1.98$ ,  $p=0.15$ ) и числу вертикальных стоек ( $F_{3,28}=2.8$ ,  $p=0.061$ ).

В тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» мыши четырех исследуемых групп не различались по времени, проведенном в центре ( $F_{3,28}=2.05$ ,  $p=0.14$ ), закрытых ( $F_{3,28}=2.5$ ,  $p=0.085$ ) и открытых рукавах ( $F_{3,28}=2.9$ ,  $p=0.055$ ).

В тесте «принудительное плавание» выявлены эффекты факторов «генотип» ( $F_{1,28} = 8.78$ ;  $p = 0,006$ ) и «фотопериод» ( $F_{1,28} = 4.81$ ;  $p = 0,04$ ), но не их взаимодействия ( $F_{1,28} = 2.13$ ;  $p = 0,16$ ) на время неподвижности. В условиях длинного светового дня время неподвижности было больше у мышей B6-1473G чем у животных B6-1472C ( $p = 0.004$ ). При содержании в условиях короткого дня время неподвижности увеличивалось только у животных B6-1472C ( $p = 0.015$ , Рис. 1).

Мыши четырех экспериментальных групп не различались по уровню 5-НТ, 5-Н1АА и соотношению 5-Н1АА/5-НТ в коре головного мозга (5-НТ,  $F_{3,28}<1$ ; 5-Н1АА,  $F_{3,28}<1$ ; 5-Н1АА/5-НТ,  $F_{3,28}<1$ ; Рис.2). В то же время, эти группы мышей существенно различались по уровню 5-НТ, 5-Н1АА и соотношению 5-Н1АА/5-НТ в гиппокампе, стриатуме и среднем мозге.



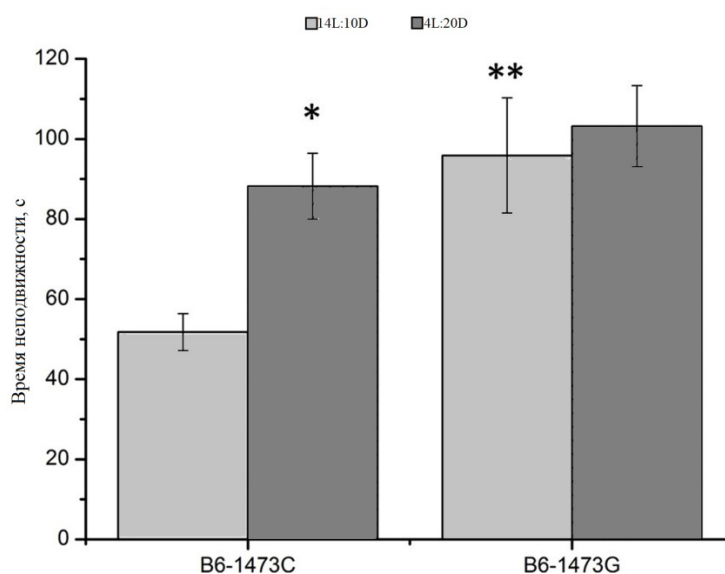


Рис.1: Влияние длины светового дня на время неподвижности в тесте «принудительное плавание» у самцов мышей линий B6-1473C и B6-1473G., содержащихся при длинном и коротком световом дне.

\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$  – по сравнению с животными B6-1473C, содержащимися при длинном световом дне.

Двухфакторный ANOVA выявил существенное влияние фактора «фотопериод» на уровень 5-НТ в стриатуме и среднем мозге (Табл. 1). Содержание при коротком световом дне снижало уровень 5-НТ в стриатуме только у мышей B6-1473G, тогда как в гиппокампе снижение уровня медиатора наблюдалось у мышей обоих генотипов (Рис.2). Выявлено влияние взаимодействия «генотип» x «фотопериод» на уровень 5-НТ в гиппокампе (Табл.6): содержание при коротком световом дне снижало уровень данного биогенного амина в данной структуре только у мышей B6-1473G (Рис.2).

Выявлен существенный вклад фактора «генотип» на уровень 5-Н1АА в гиппокампе и стриатуме (Табл.1): концентрация этого метаболита в данных структурах была ниже у мышей B6-1473G по сравнению с животными B6-1473C (Рис.2). Показан существенный вклад фактора «фотопериод» на уровень 5-Н1АА в гиппокампе и среднем мозге (Табл.1): содержание при коротком дне увеличивало уровень 5-Н1АА в гиппокампе только у мышей B6-1473G, а в среднем мозге только у мышей B6-1473C (Рис.2).

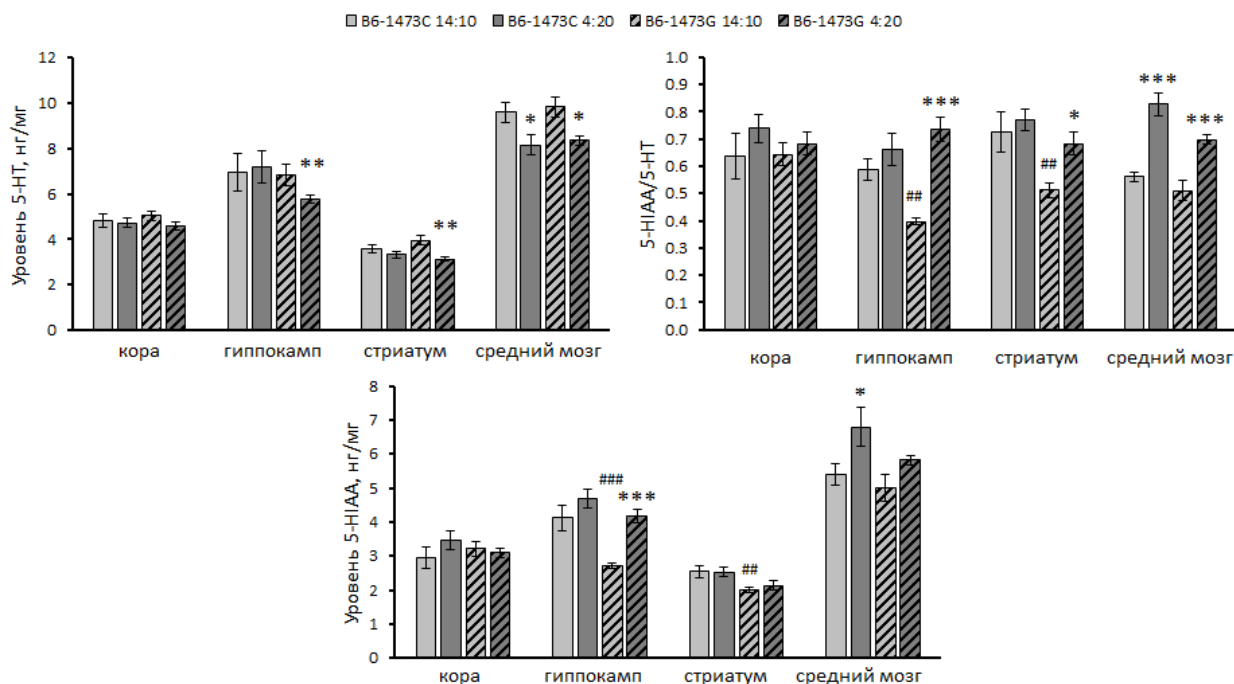


Рис.2. Уровни 5-НТ, 5-НТ (нг/мг) и отношение 5-НТ/5-НТ в структурах мозга мышей В6-1473С и В6-1473G при содержании в условиях стандартного (14 L : 10 D) и короткого (4 L : 20 D) светового дня.

\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$  в сравнении с мышами того же генотипа, содержащимися при стандартном световом дне; ## $p < 0.01$ , ### $p < 0.001$  в сравнении с мышами В6-1473С, содержащимися при стандартном световом дне.

Показан статистически значимый вклад фактора «генотип» на отношение 5-НТ/5-НТ в стриатуме (Табл.1): этот показатель был меньше у мышей В6-1473G (Рис.2). Выявлен эффект фактора «фотопериод» на отношение 5-НТ/5-НТ в среднем мозге (Табл.1): содержание при коротком дне увеличивало данный показатель у мышей обоих генотипов (Рис.2). Обнаружен эффект взаимодействия факторов на отношение 5-НТ/5-НТ в гиппокампе (Табл.1): в данной структуре у мышей генотипа В6-1473G этот показатель был ниже, но при содержании при коротком дне он значительно увеличивался (Рис.2).

Таблица 1. Двухфакторный ANOVA изменений в уровне 5-НТ, 5-Н1АА и отношения 5-Н1АА/5-НТ в гиппокампе, стриатуме и среднем мозге у мышей линий В6-1473С и В6-1473G при содержании их в условиях стандартного (14 L : 10 D) и короткого (4 L : 20 D) светового дня.

Структура	«генотип»	«фотопериод»	взаимодействие
<b>5-НТ</b>			
гиппокамп	$F_{1,28}=8.99, p=0.006$	$F_{1,28}=2.49, p=0.13$	$F_{1,28}=6.45, p=0.017$
стриатум	$F_{1,28}<1$	$F_{1,28}=9.17, p=0.005$	$F_{1,28}=2.16, p=0.15$
средний мозг	$F_{1,27}<1$	$F_{1,27}=13.77, p<0.001$	$F_{1,27}<1$
<b>5-Н1АА</b>			
гиппокамп	$F_{1,28}=14.04, p<0.001$	$F_{1,28}=15.95, p<0.001$	$F_{1,28}=3.15, p=0.087$
стриатум	$F_{1,28}=11.95, p=0.002$	$F_{1,28}<1$	$F_{1,28}<1$
средний мозг	$F_{1,27}=2.95, p=0.097$	$F_{1,27}=7.61, p=0.01$	$F_{1,27}<1$
<b>5-Н1АА/5-НТ</b>			
гиппокамп	$F_{1,28}=2.04, p=0.16$	$F_{1,28}=23.63, p<0.001$	$F_{1,28}=9.61, p=0.004$
стриатум	$F_{1,28}=10.94, p=0.003$	$F_{1,28}=3.82, p=0.061$	$F_{1,28}=1.21, p=0.28$
средний мозг	$F_{1,27}=8.69, p=0.007$	$F_{1,27}=54.86, p<0.001$	$F_{1,27}=1.74, p=0.20$

Таким образом, уровень 5-Н1АА и отношение 5-Н1АА/5-НТ в гиппокампе и стриатуме были снижены у мышей В6-1473G по сравнению с животными В6-1473С, что согласуется с результатами других авторов (Siesser et al., 2010; Vazhenova et al., 2017; 2019). Содержание при коротком дне снижает уровень 5-НТ, увеличивает уровень 5-Н1АА и отношение 5-Н1АА/5-НТ. Статистически значимый вклад взаимодействия факторов «генотип» и «фотопериод» в изменчивость уровня 5-НТ и отношения 5-Н1АА/5-НТ в гиппокампе свидетельствует о том, что аллель 1473G влияет на реакцию метаболизма 5-НТ в мозге на содержание мышей при коротком световом дне. Содержание при коротком световом дне смещает динамику сна и бодрствования в домашней клетке, но не влияет на поведение мышей обоих генотипов в тестах «открытое поле» и «приподнятый крестообразный лабиринт». Аллель 1473G увеличивает время депрессивно-подобной неподвижности в тесте «принудительное плавание». Содержание при коротком дне также увеличивает этот показатель, но только у мышей В6-1473С. В то же время, не выявлено влияния факторов «генотип» и «фотопериод» на депрессивно-подобную неподвижность в тесте

«принудительное плавание». Это свидетельствует о том, что аллель *1473G* и короткий световой день увеличивают выраженность депрессивно-подобного поведения с помощью независимых механизмов.

*Влияние длины светового дня на рыб вида D. rerio (эксперимент 2).* Результаты исследований гонад показали, что среди 58 рыб, содержащихся в течении 60 дней при стандартном световом дне (12L:12D) было 35 самцов и 23 самки, что хорошо соответствует ожидаемому отношению 1:1 ( $\chi^2 = 1.24$ ,  $p > 0.05$ ). В то же время, среди 59 рыб, содержащихся в течении 60 дней при коротком световом дне (4L:20D), не обнаружено ни одной самки – все они были самцами, что свидетельствует о нарушении ожидаемого отношения 1:1 ( $\chi^2 = 29.5$ ,  $p < 0.001$ ).

Показано значительное снижение массы тела рыб, содержащихся 60 дней при коротком световом дне (4L:20D) по сравнению с содержащимися при стандартном световом дне (12L:12D) (4L:20D,  $0.276 \pm 0.008$  г. vs 12L:12D,  $0.341 \pm 0.013$  г;  $F_{1,115} = 18.6$ ,  $p < 0.001$ ).

В тесте «новый аквариум» содержание при коротком световом дне существенно уменьшало пройденный путь ( $F_{1,115} = 10.02$ ,  $p = 0.002$ , Рис. 3), но не влияло на время неподвижности ( $F_{1,115} = 2.42$ ,  $p = 0.12$ , Рис. 3), время, проведенное в нижней ( $F_{1,115} = 2.7$ ,  $p = 0.11$ , Рис. 6) и верхней ( $F_{1,115} = 1.86$ ,  $p = 0.18$ , Рис. 3) третях аквариума.

Содержание при коротком световом дне не изменяет 5-НТ ( $F_{1,38} = 1.51$ ,  $p = 0.23$ , Рис. 4) и отношение 5-Н1АА/5-НТ ( $F_{1,38} < 1$ , Рис. 4). В то же время, обнаружено увеличение уровня 5-Н1АА в мозге рыб, содержащихся при коротком световом дне ( $F_{1,38} = 4.89$ ,  $p = 0.03$ , Рис. 4)

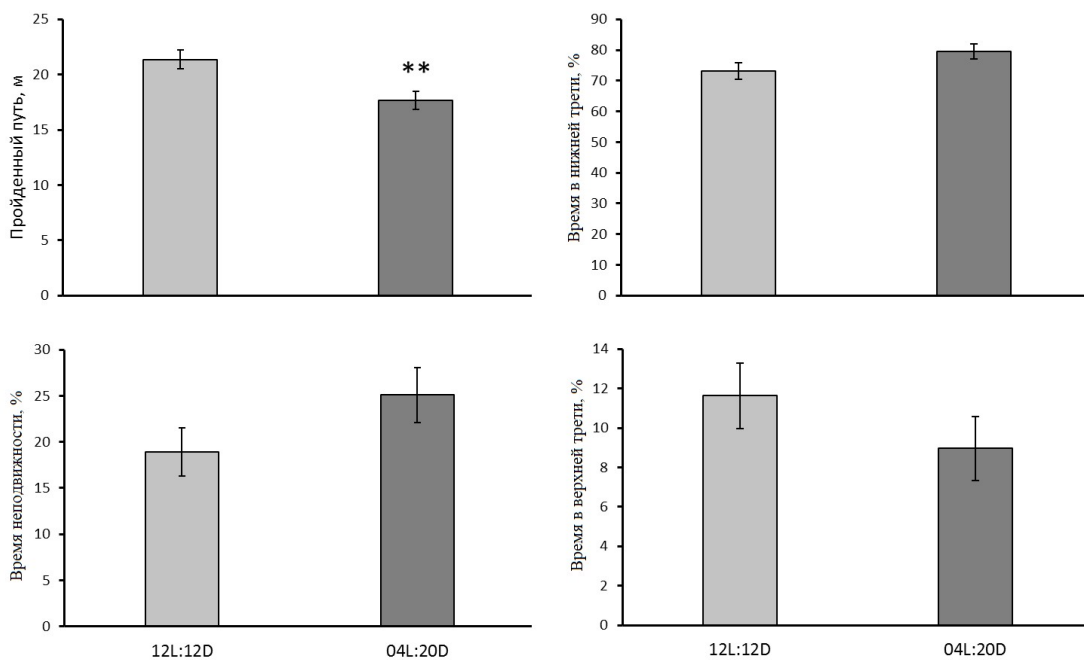


Рис.3. Пройденный путь (м), время неподвижности (%), время (%), проведенное в верхней и нижней третях аквариума в тесте «новый аквариум» у *D.rerio*, содержащихся 60 дней при стандартном (12L:12D) и коротком (04L:20D) световом дне.

*\*\*p < 0.01 по сравнению с рыбами, содержащимися при стандартном световом дне.*

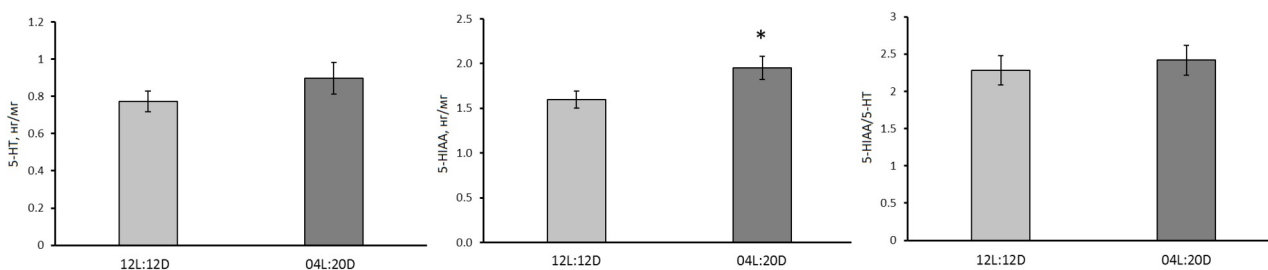


Рис.4. Содержание 5-НТ, 5-НІАА и отношение 5-НІАА/5-НТ в целом мозге у *D.rerio*, содержащихся при стандартном (12L:12D) и коротком (04L:20D) световом дне.

*\*p < 0.05 по сравнению с рыбами, содержащимися при стандартном световом дне.*

Содержание при коротком световом дне также не изменяет активность ТПГ (4L:20D,  $21.04 \pm 2.03$  пмоль/мг/мин vs 12L:12D,  $17.58 \pm 1.21$  пмоль/мг/мин;  $F_{1,38} = 2.14$ ,  $p = 0.15$ ), MAO (4L:20D,  $1692.8 \pm 184.1$  пмоль/мг/мин vs 12L:12D,  $1577.5 \pm 104.6$  пмоль/мг/мин;  $F_{1,38} < 1$ ), уровень мРНК генов *Tph1a*, *Tph1b*, *Tph2*, *Slc6a4a*, *Htr1aa*, *Htr2aa*, в мозге рыб (Табл. 2), но снижает уровень мРНК гена *Mao* ( $F_{1,36} = 4.95$ ,  $p = 0.03$ ) (Табл. 2).

*Влияние длины светового дня и рСРА на рыб вида D. rerio (эксперимент 3).*

Длительное воздействие рСРА увеличивало концентрацию данного вещества в мозге рыб, содержащихся при стандартном и коротком дне соответственно до  $12.97 \pm 0.87$  мкг/мг и  $11.30 \pm 0.57$  мкг/мг. Иными словами, рСРА проникает из воды в мозг и накапливается там.

Среди 18 рыб, содержащихся при коротком световом дне (4L:20D), не было ни одной самки, тогда как в группе рыб, содержащихся при стандартном световом дне (12L:12D) было 9 самок и 10 самцов ( $p=0.0011$ ). Таким образом, в двух независимых экспериментах показана маскулинизация самок рыб, содержащихся длительное время при коротком световом дне. У *D. rerio* нет половых хромосом и пол определяется факторами внешней среды. Было показано, что высокая температура (30°C и выше) или гипоксия вызывают маскулинизацию самок (Aharon, Marlow, 2021; Santos et al., 2017). В данной работе выявлен третий фактор, вызывающий маскулинизацию, - короткий световой день.

Таблица 2. Уровень мРНК генов *Tph1a*, *Tph1b*, *Tph2*, *Slc6a4a*, *Mao*, *Htr1aa*, *Htr2aa* в целом мозге *D. rerio*, содержащихся 60 дней при стандартном (12L:12D) и коротком (4L:20D) световом дне.

Ген	12L:12D	4L:20D	F
<i>Tph1a</i>	$19.83 \pm 1.84$	$20.59 \pm 1.90$	$F(1,36) < 1$
<i>Tph1b</i>	$9.48 \pm 1.52$	$9.18 \pm 1.57$	$F(1,36) < 1$
<i>Tph2a</i>	$13.47 \pm 1.55$	$13.89 \pm 1.86$	$F(1,36) < 1$
<i>Slc6a4a</i>	$9.67 \pm 0.92$	$9.96 \pm 1.07$	$F(1,36) < 1$
<i>Mao</i>	$9.72 \pm 1.17$	$6.24 \pm 1.01$	$F(1,36) = 4.95$ , $p = 0.03$
<i>Htr1aa</i>	$9.03 \pm 0.57$	$9.96 \pm 1.07$	$F(1,36) < 1$
<i>Htr2aa</i>	$35.64 \pm 2.98$	$39.99 \pm 4.57$	$F(1,36) < 1$

Показано влияние фактора «фотопериод» ( $F_{1,32}=8.05$ ,  $p=0.009$ ), но не фактора «рСРА» ( $F_{1,32}<1$ ) или взаимодействия факторов ( $F_{1,32}<1$ ) на массу тела рыб. Масса тела рыб, содержащихся при коротком световом дне, была меньше по сравнению с рыбами, содержащимися при стандартном световом дне (4L:20D,  $0.203 \pm 0.006$  г. vs 12L:12D,  $0.229 \pm 0.007$  г;  $p = 0.01$ ). Таким образом, в двух независимых экспериментах показано снижение массы тела у рыб, содержащихся длительное время при коротком световом дне. Одним из объяснений этого явления может быть, то, что при содержании при коротком дне все самки превращаются в самцов, которые имеют меньшую массу.

Показано, что рыбы в 4 экспериментальных группах не различались по времени неподвижности ( $F_{3,33}<1$ ), времени в верхней ( $F_{3,33}<1$ ) и нижней ( $F_{3,33}<1$ ) третях кюветы (Рис.5). В то же время, двухфакторный ANOVA выявил существенные эффекты факторов «фотопериод» ( $F_{1,33}=7.9$ ,  $p=0.008$ ) и «рСРА» ( $F_{1,33}=8.4$ ,  $p=0.007$ ), но не их взаимодействия ( $F_{1,33}<1$ ) на пройденное расстояние. Содержание при коротком световом дне уменьшало (-13.7%), тогда как рСРА увеличивал (+16,5%) этот показатель у рыб (Рис.5). При этом, рСРА увеличивал пройденный путь только у рыб, содержащихся при стандартном световом дне (Рис. 5).

Таким образом, в двух независимых экспериментах, проведенных на рыбах разного возраста (6 недель и 12 недель), содержащихся при стандартном и коротком световом дне в течении разного времени (60 и 30 дней), выявлено трёхкратное снижение двигательной активности у рыб, содержащихся при коротком световом дне. Впервые было показано, что рСРА увеличивает двигательную активность рыб в тесте «новый аквариум».

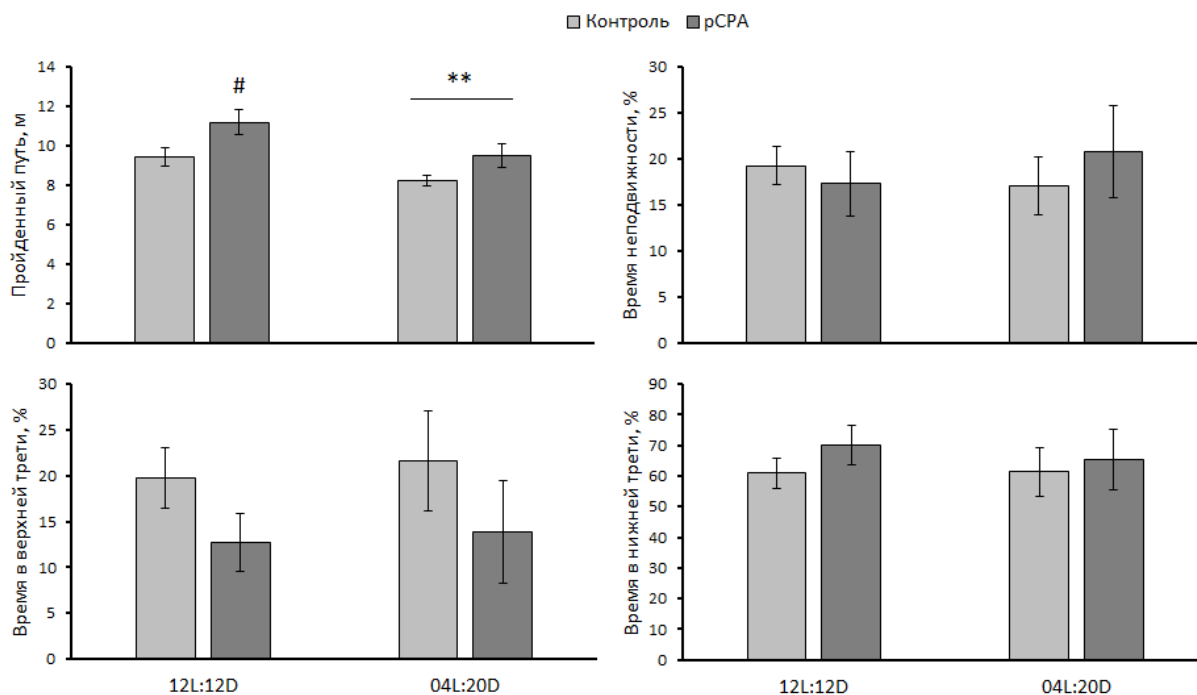


Рис.5. Пройденный путь (м), время неподвижности (%), время (%), проведенное в верхней и нижней третях аквариума в тесте «новый аквариум» у самцов и самок *D.rerio*, содержащихся 30 дней при стандартном (12L:12D), коротком (04L:20D) световом дне, в отсутствии (контроль) и присутствии pCPA (5 мг/л).

*\*\*p<0.01 в сравнении с содержанием при стандартном световом дне (12L:12D), #p<0.05 в сравнении с соответствующий контролем.*

Рыбы 4 групп не различались по уровню 5-НТ в их мозге ( $F_{3,33}<1$ ), однако они различались по уровню 5-Н1АА ( $F_{3,33}=157.07$ ,  $p<0.001$ ) и по отношению 5-Н1АА/5-НТ ( $F_{3,33}=25.24$ ,  $p<0.001$ ). Выявлено существенное влияние фактора «pCPA» (5-Н1АА,  $F_{1,33}=470.3$ ,  $p<0.001$ ; 5-Н1АА/5-НТ,  $F_{1,33}=72.0$ ,  $p<0.001$ ), но не фактора «фотопериод» (5-Н1АА,  $F_{1,33}<1$ ; 5-Н1АА/5-НТ,  $F_{1,33}=1.15$ ,  $p=0.29$ ) и взаимодействия факторов (5-Н1АА,  $F_{1,33}=1.98$ ,  $p=0.17$ ; 5-Н1АА/5-НТ,  $F_{1,33}=1.4$ ,  $p=0.25$ ) на уровень 5-Н1АА и отношение 5-Н1АА/5-НТ. Хроническое воздействие pCPA не влияло на уровень 5-НТ, но драматически снижало уровень 5-Н1АА ( $p<0.001$ ) и отношение 5-Н1АА/5-НТ ( $p<0.001$ ) у рыб содержащихся как при стандартном, так и при коротком



световом дне (Рис.6). В то же время, наблюдалась тенденция к увеличению уровня 5-Н1АА ( $p=0.1$ ) и отношения 5-Н1АА/5-НТ ( $p=0.1$ ) (Рис. 6).

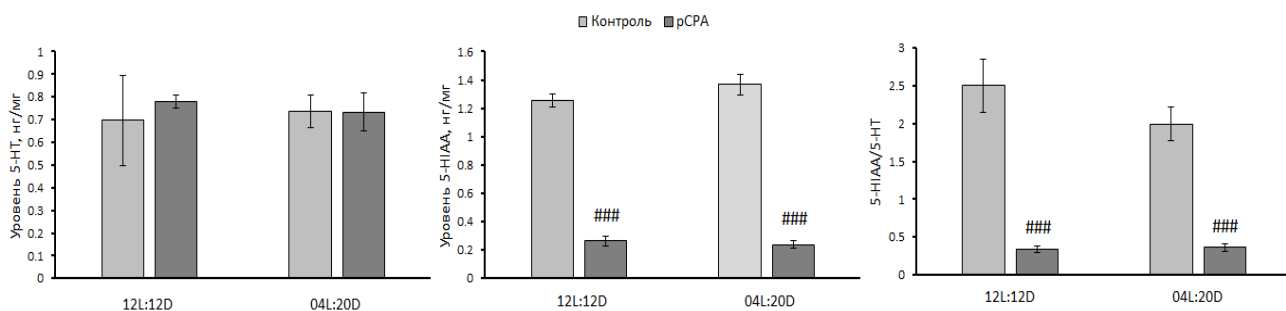


Рис.6. Содержание 5-НТ, 5-Н1АА и отношение 5-Н1АА/5-НТ в целом мозге у *D. rerio*, содержащихся 30 дней при стандартном (12L:12D), коротком (04L:20D) световом дне, в отсутствии (контроль) и присутствии рСРА (5 мг/л).

### $p < 0.001$  в сравнении с соответствующий контролем.

Возможно 30 дневная экспозиция при коротком дне не достаточна, чтобы вызвать увеличение уровня 5-Н1АА в мозге рыб. Хроническое воздействие рСРА не вызвало ожидаемого снижения уровня 5-НТ, но в пять раз снизило уровень 5-Н1АА в мозге *D. rerio*. Это не выглядит парадоксальным: ранее было показано, что воздействие в течении 3 суток рСРА в концентрации 2 мг/л вызывает небольшое и плохо воспроизводящееся снижение уровня 5-НТ, но значительно снижает уровень 5-Н1АА в мозге *D. rerio* (Evsiukova et al., 2021). Иными словами, рСРА эффективно блокирует синтез 5-НТ, а постоянная концентрация медиатора по-видимому поддерживается за счет компенсаторных механизмов.

Рыбы 4 групп не различались по уровню мРНК генов *Tph1b* ( $F_{3,33}=2.02$ ,  $p=0.13$ ), *Mao* ( $F_{3,33}<1$ ), *Htr1aa* ( $F_{3,33}=2.06$ ,  $p=0.13$ ), *Htr2aa* ( $F_{3,33}=1.3$ ,  $p=0.29$ ). В то же время, двухфакторный ANOVA выявил существенное влияние факторов «фотопериод» ( $F_{1,33}=9.01$ ,  $p=0.005$ ) и «рСРА» ( $F_{1,33}=5.21$ ,  $p=0.029$ ), но не их взаимодействия ( $F_{1,33}=2.12$ ,  $p=0.16$ ) на экспрессию гена *Tph1a* в мозге: содержание при коротком дне увеличивают уровень мРНК данного гена в мозге рыб (Рис.7). Показано влияние фактора «рСРА» ( $F_{1,33}=15.63$ ,

$p < 0.001$ ), но не фактора «фотопериод» ( $F_{1,33} < 1$ ) и их взаимодействия ( $F_{1,33} < 1$ ) на экспрессию гена *Trh2*. Длительное введение рСРА почти вдвое увеличивает уровень мРНК гена *Trh2* (+97.5%, Рис.7). Возможно, это вызванное рСРА увеличение экспрессии генов *Trh1a* и *Trh2* компенсирует ожидаемое снижение синтеза 5-НТ.

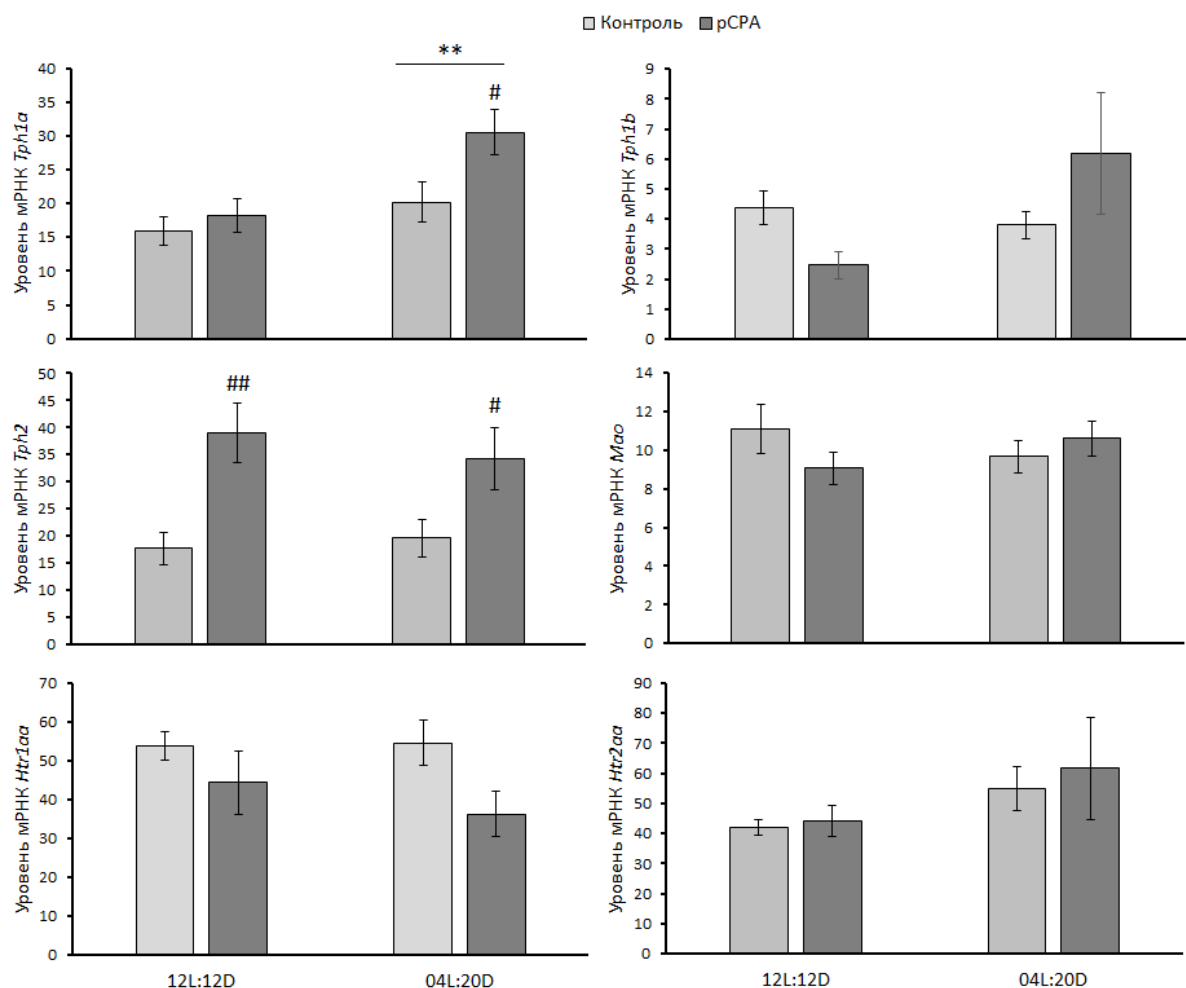


Рис.7. Экспрессия генов *Trh1a*, *Trh1b*, *Trh2*, *Mao*, *Htr1aa*, *Htr2aa* в мозге рыб *D. rerio*, содержащихся 30 дней при стандартном, коротком световом дне, в отсутствии (контроль) и присутствии рСРА (5 мг/л).

\*\* $p < 0.01$  в сравнении с содержанием при стандартном световом дне.  
# $p < 0.05$ , ## $p < 0.01$  в сравнении с соответствующим контролем.

Следует отметить значительное сходство изменений в поведении и 5-НТ системе мозга мышей и рыб, содержащихся при коротком световом дне: это, прежде всего, увеличение тревожности у мышей, наблюдаемое нами (Фурсенко и др., 2019; Bazhenova et al., 2019) и нашими коллегами (Otsuka et al., 2014; Goda et al., 2015), и у рыб (Сорокин и др. 2022; 2023). Исследования, проведенные японскими авторами (Otsuka et al., 2014; Goda et al., 2015) и нами (Bazhenova et al., 2017), выявили снижение уровня 5-НТ и увеличение уровня 5-Н1АА в среднем мозге у мышей, содержащихся при коротком световом дне. В данном исследовании мы также показали увеличение уровня 5-Н1АА в целом мозге рыб, содержащихся при коротком световом дне (Сорокин и др., 2022). Однако мы не увидели статистически значимых изменений в уровне 5-НТ в мозге рыб при их содержании при коротком дне. Возможно, это обусловлено тем, что мы измеряли эти показатели в целом мозге, а не в телах 5-НТ нейронов. Это говорит о том, что на этих двух столь различных видах моделируются действительно фундаментальные механизмы реагирования позвоночных организмов на смену фотопериода.

Нами не было выявлено влияния взаимодействия факторов «фотопериод» и «С1473G», (Хоцкин и др., 2019; Bazhenova et al., 2019) а также «фотопериод» и «pCРА» (Сорокин и др., 2023) ни на один из исследованных поведенческих признаков у мышей и рыб, соответственно. Это позволяет утверждать, что умеренное снижение активности ТПГ и синтеза 5-НТ, по-видимому, не способно усилить негативный эффект короткого дня на поведение мышей и рыб. Эти результаты позволяют сделать один практический вывод: факторы, умеренно снижающие активность ТПГ2 в мозге, по-видимому, не способны увеличить риск САР.

## Заключение

Была верифицирована и модифицирована методика моделирования САР на мышах, предложенная японскими исследователями (Otsuka et al., 2014): время световой фазы при коротком дне было вдвое сокращено с 8 ч до 4 ч, а при стандартном дне с 16 ч до 14 ч. Мы показали, что содержание взрослых мышей в течение 28 дней при коротком световом дне усиливает выраженность депрессивно-подобное поведение в тесте «принудительное плавание» (Хоцкий и др., 2019).

С помощью данной модели мы показали, что мутация *C1473G* в гене *Tph2*, приводящая к снижению активности ТПГ2 в мозге, усиливала выраженность вызванных содержанием при коротком дне изменений в метаболизме 5-НТ в гиппокампе мышей (Vazhenova et al., 2017). В то же время, данная мутация не влияла на выраженность нарушений поведения, вызванных содержанием мышей при коротком световом дне (Хоцкий и др., 2019).

Впервые САР была смоделирована на рыбах *D. rerio* содержанием их в течение 60 и 30 дней при коротком световом дне (4 ч свет: 20 ч темнота). Длительное содержание при коротком световом дне вызывает маскулинизацию самок, снижает массу тела, снижает двигательную активность в тесте «новый аквариум», увеличивает уровень 5-Н1АА в головном мозге (Сорокин и др., 2022).

Впервые было показано, что длительное воздействие рСРА увеличивает двигательную активность в тесте «новый аквариум», пятикратно снижает уровень 5-Н1АА и увеличивает экспрессию генов *Tph1a* и *Tph2* в мозге рыб. Более того на рыбах была смоделировано взаимодействие короткого дня и сниженной активности ТПГ. Было показано, что рСРА не способен усилить/ослабить выраженность изменений в поведении и в 5-НТ системе мозга рыб, вызванных содержанием при коротком световом дне (Сорокин и др., 2023).

Получены следующие практически значимые результаты (1) модифицирована и улучшена модель САР на мышах, (2) создана модель САР на рыбах *D. rerio*, (3) показано, что умеренное снижение активности ТПГ не способно усилить негативное влияние короткого дня на поведение мышей и рыб.

### Выводы

1. Длительное содержание самцов мышей при коротком световом дне усиливает их депрессивно-подобное поведение в тесте «принудительное плавание», снижает уровень 5-НТ и увеличивает уровень 5-Н1АА в гиппокампе и среднем мозге.
2. У самцов мышей не выявлено статистически значимого эффекта взаимодействия длины светового дня и мутации *C1473G* в гене *Tph2*, снижающей активность фермента в мозге, на выраженность депрессивно-подобного поведения в тесте «принудительное плавание».
3. Выявлен статистически значимый эффект взаимодействия длины светового дня и мутации *C1473G* на уровень и метаболизм 5-НТ в гиппокампе: содержание мышей при коротком световом дне снижает уровень 5-НТ, увеличивает уровень 5-Н1АА и отношение 5-Н1АА/5-НТ в данной структуре мозга только у мышей, несущих аллель 1473G.
4. Длительное содержание при коротком световом дне снижает двигательную активность в тесте «новый аквариум» и увеличивает уровень 5-Н1АА в мозге у молодых рыб вида *D. rerio*.
5. Длительное воздействие ингибитором триптофангидроксилазы, рСРА (5 мг/л, 30 дней) увеличивало двигательную активность в тесте «новый аквариум», экспрессию генов *Tph1a*, *Tph2*, но снижало уровень 5-Н1АА в мозге *D. rerio*.
6. Не выявлено влияния взаимодействия длины светового дня и активности ТПГ на выраженность поведенческих характеристик и 5-НТ систему мозга *D. rerio*.

### **Статьи в журналах по теме диссертации**

1. Хоцкий Н.В., Баженова Е.Ю., Куликова Е.А., Сорокин И.Е., Куликов А.В. Влияние C1473G полиморфизма в гене триптофангидроксилазы 2 и длины светового дня на поведение мышей // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова 2019, Т.69(1), с.85-94, ISSN 0044-4677 – I.F. 0.912
2. Фурсенко Д. В., Баженова Е. Ю., Хоцкий Н. В., Сорокин И. Е., Куликова Е. А., Куликов А. В. Влияние длины светового дня и мутации *lethal yellow* на депрессивно-подобное поведение и экспрессию провоспалительных цитокинов в гипоталамусе у мышей. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2019, Т. 167, с.108-112.
3. Сорокин И.Е., Евсюкова В.С., Куликов А.В. Влияние короткого светового дня на поведение и серотониновую систему головного мозга рыб вида *Danio rerio*. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2022, Т. 173 (3), с. 279-284.
4. Куликов П.А., Сорокин И.Е., Евсюкова В.С., Куликов А.В. Длительная непрерывная компьютерная регистрация и анализ двигательной активности группы лабораторных рыб вида *Danio rerio*. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2023, Т. 175 (1), с. 122-127.
5. Сорокин И.Е., Евсюкова В.С., Арефьева А.Б., Сачкова В.В., Куликов П.А., Куликов А.В. Длительное воздействие короткого светового дня и ингибитора триптофангидроксилазы на поведение и серотониновую систему мозга *Danio rerio*. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2023, Т. 175 (6), с. 778-785.
6. Bazhenova E.Y., Fursenko D.V., Khotskin N.V., Sorokin I.E., Kulikov A.V. Effect of lethal yellow (AY ) mutation and photoperiod alterations on mouse behavior. Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2019; v. 22(1), p. 55-61
7. Khotskin N.V., Plyusnina A.V., Kulikova E.A., Bazhenova E.Y., Fursenko D.V., Sorokin I.E., Kolotygin I., Mormede P., Terenina E.E., Shevelev O.B., Kulikov A.V. On association of the lethal yellow (AY) mutation in the agouti gene with the alterations in mouse brain and behavior // Behavioural Brain Research - v.359, pp.446-456, 2019. ISSN 1872-7549 – I.F. 2.977

### **Тезисы по теме диссертации, опубликованные в журналах**

1. Куликов А.В., Баженова Е.Ю., Фурсенко Д.В., Куликова Е.А., Хоцкий Н.В., Сорокин И.А. Моделирование механизмов сезонной депрессии на лабораторных мышах и ее фармакологическая коррекция // Экспериментальная и клиническая фармакология, 2018, ISSN 0869-2092.
2. Bazhenova E.Y., Khotskin N.V., Sorokin I.E., Fursenko D.V., Kulikov A.V. The role of C1473G polymorphism in mouse tryptophan hydroxylase-2 gene in the response of brain serotonergic system and behavior to short photoperiod. // European Neuropsychopharmacology 2017. v. 27, Suppl. 4, p. 760-761, ISSN 1873-7862 – I.F. 3.853

3. Bazhenova E.Y., Khotskin N.V., Sorokin I.E., Fursenko B.V., Kulikov A.V. Photoperiodic responses of behavior and the brain monoamines in obese AY/a and wild-type a/a mice // *European Neuropsychopharmacology* – 2019, v. 29, Suppl. 1, p. 275 ISSN 1873-7862 – I.F. 3.853

**Доклады на конференциях по теме диссертации:**

1. Bazhenova E.Y., Khotskin N.V., Sorokin I.E., Fursenko D.V., Kulikov A.V. «The role of C1473G polymorphism in mouse tryptophan hydroxylase-2 gene in the response of brain serotonergic system and behavior to short photoperiod» // «30st ECNP Congress» – Paris, France. P.1.1.016
2. Куликов А.В., Баженова Е.Ю., Фурсенко Д.В., Куликова Е.А., Хоцкин Н.В., Сорокин И.Е. «Моделирование механизмов сезонной депрессии на лабораторных мышах и ее фармакологическая коррекция» // сборник тезисов – «V Съезд фармакологов России "Научные основы поиска и создания новых лекарств"» – 2018. Ярославль, Россия. С.134
3. Плюснина А.В., Хоцкин Н.В., Куликова Е.А., Баженова Е.Ю., Фурсенко Д.В., Сорокин И.Е., Колотыгин И., Шевелев О.Б., Куликов А.В. «Влияние летальной мутации (AY) в гене агутти на мозг и поведение у мышей» // доклад – «Биология – наука XXI века: 22я Международная Пуцинская школа-конференция молодых ученых» – 2018. Пущино, Россия.
4. Bazhenova E.Y., Khotskin N.V., Sorokin I.E., Fursenko D.V., Kulikov A.V. «Photoperiodic responses of behavior and the brain monoamines in obese AY/a and wild-type a/a mice» // Abstracts book – «31st ECNP Congress» – 2018. Barcelona, Spain. – P.321
5. Plyusnina A.V., Khotskin N.V., Kulikova E.A., Bazhenova E.Y., Fursenko D.V., Sorokin I.E., Kolotygin I., Shevelev O.B., Kulikov AV. «Effect of the lethal yellow (AY) mutation on the mouse brain and behavior» // Abstracts book – «BGRS» – 2018. Novosibirsk, Russia. – P.222
6. Nikita Khotskin Alexandra Plusnina Elizabeth Kulikova Ekaterina Bazhenova Daryia Fursenko Ivan Sorokin Ilia Kolotygin Pierre Mormede Elena Terenina O.B.Shevelev AlexanderKulikov «On association of the lethal yellow (AY) mutation in the agouti gene with the alterations in mouse brain and behavior» // Abstracts book – «IBRO» – 2019. Daegu, Korea. – P.206-207
7. Sorokin I.E., Evsiukova V.S., Kulikov A.V. Short day exposition affects the brain serotonin system in zebrafish *Danio rerio* // BGRS/SB-2022 Novosibirsk, Russia, 04-08 July, 2022, p. 683
8. Куликов А.В., Евсюкова В.С., Сорокин И.Е. Моделирование фундаментальных процессов в нейронауках на лабораторных рыбах видов *Danio rerio* и *Nothobranchius Furzeri* // XVIII Международный Междисциплинарный Конгресс "Нейронаука для медицины и психологии", Судак, 30 мая — 10 июня 2022, с 195.