

DOI: 10.7868/S2658655X26030061
УДК 612

Экспериментальная статья

Изменения экспрессии генов субъединиц NMDA- и AMPA-рецепторов в префронтальной коре крыс разных возрастных групп в депрессивно-подобном состоянии

О.В. Надей^{1,*}

¹Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

*E-mail: olganadej@gmail.com

Аннотация. Депрессивное расстройство остается широко распространенным заболеванием, патогенез которого до конца не изучен. Считается, что одну из ключевых ролей в развитии заболевания играет дисрегуляция глутаматергической системы. Особый интерес представляют ионотропные глутаматные рецепторы, поскольку они играют важную роль в процессах синаптической пластичности, обучения и памяти, нарушение которых является неотъемлемой частью депрессивной симптоматики. Однако существующие исследования, как правило, сосредоточены на отдельных, наиболее изученных субъединицах и проводятся на модельных животных узкой возрастной группы, что не отражает всего онтогенетического разнообразия заболевания. В работе мы исследовали экспрессию генов, кодирующих субъединицы рецепторов NMDA (*Grin1*, *Grin2a*, *Grin2b*, *Grin2c*, *Grin3a*) и AMPA (*Gria1*, *Gria2*, *Gria3*) в префронтальной коре (ПФК) крыс трех возрастных групп (1,5 («молодые»), 10 («взрослые») и 20 («пожилые») месяцев), в модели депрессивно-подобного состояния (ДПС), индуцированного процедурой хронического непредсказуемого стресса. У молодых крыс в ДПС наблюдалось снижение экспрессии генов *Grin1*, *Grin2b*, *Grin2c* и *Gria1* на фоне повышения экспрессии *Gria2*. У пожилых крыс в ДПС достоверно повышалась экспрессия генов *Grin2c* и *Grin3a*, в то время как у взрослых экспрессия *Grin3a* снижалась. Также у взрослых животных было выявлено снижение экспрессии гена *Gria2*, а у пожилых – *Gria3*. Полученные результаты указывают на то, что развитие ДПС сопровождается значительными изменениями в паттернах экспрессии генов субъединиц глутаматных рецепторов, причем эти изменения специфичны для каждого возраста. Выявленные у молодых крыс при развитии ДПС изменения предполагают компенсаторный ответ, в то время как у взрослых и пожилых животных они носят выраженный дезадаптивный характер. Таким образом, результаты работы указывают на различные молекулярные механизмы развития депрессии в разные возрастные периоды, что имеет важное значение для разработки возраст-ориентированных терапевтических стратегий.

Ключевые слова: крысы, депрессивно-подобное состояние, хронический непредсказуемый стресс, NMDA-рецепторы, AMPA-рецепторы, префронтальная кора

Финансирование. Данная работа финансировалась за счет средств бюджета государственного задания № 075-00264-26-00 Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН. Исследование проведено с использованием оборудования центра коллективного пользования Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН.

Соблюдение этических стандартов. Эксперименты с животными проводились в соответствии с международными рекомендациями по проведению биомедицинских исследований с лабораторными животными и были одобрены Комитетом по биоэтике Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН (протокол № 12-2/2023).

Конфликт интересов. Автор данной работы заявляет, что у нее нет конфликта интересов.

Вклад авторов в публикацию. Автор (НОВ) несет полную ответственность за всю работу, включая разработку концепции и дизайна исследования, проведение экспериментов и сбор данных, обработку и интерпретацию результатов, а также подготовку и редактирование рукописи.

Ссылка для цитирования: Надей О.В. Изменения экспрессии генов субъединиц NMDA- и AMPA-рецепторов в префронтальной коре крыс разных возрастных групп в депрессивно-подобном состоянии. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова / Russian Journal of Physiology.* 2026. Т. 112. № 3. С. 739–763. <https://doi.org/10.7868/S2658655X26030061>

DOI: 10.7868/S2658655X26030061

Experimental Article

Alterations in NMDA and AMPA Receptor Subunit Gene Expression in the Prefrontal Cortex of Rats from Different Age Groups in a Model of Depressive-Like Behavior

O.V. Nadei^{1,*}

¹*Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg, Russian Federation*

**E-mail: olganadej@gmail.com*

Abstract. Depressive disorder remains a highly prevalent condition, the pathogenesis of which is not yet fully understood. Dysregulation of the glutamatergic system is believed to play a key role in the development of this disorder. Particular attention has been paid to ionotropic glutamate receptors, as they are critically involved in synaptic plasticity, learning, and memory – processes that are impaired in depressive symptomatology. However, existing studies typically focus on individual, well-characterized subunits and are conducted on model animals from a narrow

age range, which does not reflect the full ontogenetic diversity of the disorder. In this work, we investigated the expression of genes encoding NMDA (*Grin1*, *Grin2a*, *Grin2b*, *Grin2c*, *Grin3a*) and AMPA (*Gria1*, *Gria2*, *Gria3*) receptor subunits in the prefrontal cortex (PFC) of rats from three age groups (1.5 (young), 10 (adult), and 20 (elderly) months) in a model of depressive-like behavior (DLB), induced by a chronic unpredictable mild stress (CUMS) procedure. In young DLB rats, expression of *Grin1*, *Grin2b*, *Grin2c*, and *Gria1* was decreased, whereas *Gria2* expression was elevated. In elderly rats with DLB, expression of the *Grin2c* and *Grin3a* genes was significantly increased, while in adults, *Grin3a* expression was decreased. Adults also showed reduced *Gria2* expression, and elderly rats showed reduced *Gria3* expression. The obtained results indicate that the development of DLB is accompanied by significant alterations in the expression patterns of glutamate receptor subunit genes, and these changes are age-specific. The alterations identified in young rats during the development of DLB suggest a compensatory response, whereas in adult and elderly animals, they are of a pronounced maladaptive nature. Thus, our findings indicate distinct molecular mechanisms of depression pathogenesis at different ages, highlighting the importance of developing age-specific therapeutic approaches.

Keywords: rats, depressive-like behavior, chronic unpredictable mild stress, NMDA-receptors, AMPA-receptors, prefrontal cortex

Funding. This work was funded by state assignment budget No. 075-00264-26-00 to the I.M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences. The study was conducted using equipment at the Shared-Use Center of the Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences.

Ethics declarations. Experiments with animals were conducted in accordance with international guidelines for biomedical research with laboratory animals and were approved by the Bioethics Committee of the Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences (Protocol No. 12-2/2023).

Conflict of interests. The author of this work declares that she has no conflict of interest.

Authors contribution. The author (OVN) is solely responsible for the entire work, including development of the study concept and design, conducting the experiments and collecting the data, processing and interpreting the results, and preparing and editing the manuscript.

For Citation: Nadei O.V. Alterations in NMDA and AMPA receptor subunit gene expression in the prefrontal cortex of rats from different age groups in a model of depressive-like behavior. *Rossiiskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova / Russian Journal of Physiology*. 2026;112(3):739–763. (In Russ.)
<https://doi.org/10.7868/S2658655X26030061>

ВВЕДЕНИЕ

Депрессивное расстройство (ДР) является одним из самых распространенных заболеваний в мире и входит в число основных причин смертности людей в возрасте 15–29 лет [1]. Это гетерогенное заболевание со сложной симптоматикой, сопровождающееся устойчивыми изменениями в эмоциональной, когнитивной и физиологической областях, снижением мотивации, ангедонией, нарушениями сна и аппетита [2]. Несмотря на широкое распространение депрессивного расстройства, его патогенез остается недостаточно изученным, что значительно ограничивает эффективность существующих терапевтических подходов [3]. Низкая частота ремиссии при применении современных антидепрессантов, длительный период до наступления терапевтического эффекта (от нескольких недель до месяцев), а также высокая вероятность рецидива после достижения клинического улучшения остаются серьезными проблемами для системы общественного здравоохранения [4]. Эти данные подчеркивают актуальность изучения нейробиологических механизмов депрессии, которые могли бы послужить основой для разработки новых, более эффективных подходов к терапии.

Одной из наиболее серьезных трудностей в изучении депрессивного расстройства является его гетерогенность, которая привела к возникновению множества гипотез развития этого заболевания. Одна из самых широко известных – моноаминная, которая предполагает, что в основе развития депрессии лежит нарушение обмена биогенных аминов, что согласуется с действием антидепрессантов, направленных на блокирование обратного захвата серотонина [5]. Однако в последних исследованиях связи депрессивного расстройства с изменением уровня серотонина и его метаболитов в плазме крови больных выявлено не было [6]. Поэтому в последнее время все больший интерес исследователей привлекают социальные причины депрессии и влияние хронического стресса. Было показано, что у человека возникновение депрессивных симптомов часто сопровождается дисфункцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) оси [7]. Эксперименты на грызунах показали, что хроническое воздействие кортикостерона может вызывать состояние, подобное депрессии, однако таким образом не удается воспроизвести всю симптоматику депрессивного расстройства [8]. В то же время при моделировании депрессивно-подобного состояния с помощью процедуры непредсказуемого хронического стресса у крыс наблюдались все основные, характерные для депрессивного расстройства особенности, что дает возможность предположить участие других механизмов, включающих дисфункцию ГГН, вследствие хронического воздействия стрессовых стимулов [8]. В то же время глюкокортикоиды, уровень которых при стрессе повышен, оказывают прямое модулирующее влияние на экспрессию и функцию глутаматных рецепторов, делая глутаматергическую систему важным звеном, связывающим стресс с нарушениями синаптической пластичности [9].

Кроме того, у людей разного возраста были выявлены различия в течении и степени тяжести депрессивного расстройства, которые могут указывать на возрастные нейробиологические особенности этого заболевания или даже различные молекулярные механизмы, лежащие в его основе. Пожилой возраст является важным фактором риска более тяжелого течения депрессивного расстройства [10]. В то же время пациенты разного возраста, страдающие депрессивным расстройством, по-разному реагируют на фармакотерапию. Так, у людей моложе 21 года и старше

55 лет улучшение состояния после лечения антидепрессантами происходит позже, а эффект менее выражен [11].

Одними из характерных когнитивно-психологических особенностей депрессивного расстройства являются «автоматические негативные мысли», включающие приоритетную обработку и длительное хранение в памяти негативной информации, и дефицит когнитивного контроля при обработке негативно-окрашенных событий [12]. Подобные изменения могут затрагивать нейронные структуры и процессы, обеспечивающие запоминание, в частности, эмоционально окрашенных событий, при этом особая роль отводится префронтальной коре (ПФК), участвующей в регуляции мотивации, памяти и когнитивных функций [13]. Префронтальная кора человека обрабатывает сигналы из различных корковых и подкорковых областей, на основе которой оценивает вероятности угроз. Основная функция ПФК заключается в организации поведения в ответ на прошлый опыт с учетом возможных результатов [14]. Чрезмерные стимулы или длительное состояние тревоги могут привести к формированию самоусиливающейся петли между ПФК и подкорковыми структурами, которая функционально будет проявляться в виде когнитивных искажений, то есть предвзятой обработки информации, относящейся к угрозе, что является одной из когнитивно-поведенческих особенностей депрессивного расстройства [15]. Кроме того, во многих исследованиях сообщалось о функциональных и структурных нарушениях префронтальной коры у пациентов с депрессией [16].

Известно, что эмоциональные реакции и формирование памяти зависят от нескольких форм синаптической пластичности, и ключевую роль в этих процессах играют ионотропные глутаматные AMPA-(α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота) и NMDA-(N-метил-D-аспарат)-рецепторы [17, 18]. AMPA-рецепторы обеспечивают изменение мембранного потенциала для открытия канала NMDA-рецептора, поэтому на синаптической мембране они обычно локализованы. В свою очередь, функциональная активность этих рецепторов напрямую зависит от их субъединичного состава, а изменение соотношения субъединиц в составе рецепторов может оказывать негативное влияние на функции мозга [17]. NMDA-рецепторы экспрессируются по всему мозгу, опосредуя возбуждающую нейротрансмиссию, важную для развития, обучения, памяти и других когнитивных функций. NMDA-рецепторы представляют собой ди- или тригетеротетрамерные лиганд-управляемые ионные каналы, состоящие из двух конститутивных GluN1 (кодируемых геном *Grin1*) и двух субъединиц GluN2 (*Grin2a-d*). В то время как субъединицы GluN2B и GluN2D преимущественно экспрессируются пренатально, экспрессия GluN2A и GluN2C у плода низкая, но значительно увеличивается вскоре после рождения [19]. AMPA-рецепторы представляют собой тетрамерные катион-проницаемые рецепторы, состоящие из различных комбинаций порообразующих субъединиц GluA1–GluA4, кодируемых генами *Gria1–Gria4*, при этом GluA2-содержащие AMPA-рецепторы преимущественно непроницаемы для Ca^{2+} , тогда как рецепторы, содержащие только GluA-1, 3 и 4 транспортируют Ca^{2+} после активации [17]. Более того, во многих исследованиях было показано, что у людей быстрое антидепрессивное действие оказывают антагонисты NMDA-рецепторов, такие как кетамин [20–22]. Общий результат таких препаратов, как кетамин, зависит от дозы и количества его доступных участков связывания в центральной нервной системе, и может вызывать как антидепрессивные, так и психомиметические эффекты [23].

Несмотря на успех антагонистов NMDA-рецепторов в терапии большого депрессивного расстройства (БДР), экспрессия как NMDA-, так и AMPA-рецепторов при этом заболевании изучена недостаточно. В частности, практически полностью отсутствуют данные об изменении уровня мРНК генов, кодирующих эти субъединицы, в ключевых для патогенеза депрессии областях мозга, таких как префронтальная кора, особенно в контексте разных возрастных групп. Поэтому целью данной работы было исследовать экспрессию генов, кодирующих субъединицы NMDA- и AMPA-рецепторов, в префронтальной коре крыс разных возрастных групп в депрессивно-подобном состоянии (ДПС), индуцированном ХНС (хроническим непредсказуемым стрессом).

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Животные

Объектами исследования были 68 самцов крыс линии Wistar. Животные в возрасте 1,5 месяцев условно названы «молодыми», 10 месяцев – «взрослыми» и 20 месяцев – «пожилыми». Крысы были получены из вивария Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН и содержались в помещении, где поддерживалась температура 22–25 °С и 12-часовой цикл свет/темнота. Вода и пища находились в свободном доступе. Корм, состоящий из натуральных ингредиентов, соответствовал потребностям животных в питательных веществах.

Моделирование депрессивно-подобного состояния

Животных каждого возраста случайным образом делили на контрольную и экспериментальную (ДПС) группы ($n = 10$ для молодых и взрослых животных, $n = 14$ для крыс пожилой группы (с учетом потенциальной возрастной смертности)). Для моделирования ДПС у крыс была использована процедура ХНС (хронический непредсказуемый стресс), которая считается одной из наиболее эффективных для экспериментального моделирования этого заболевания [24]. Длительность воздействия ХНС составляла 7 недель, в течение которых животных подвергали серии непредсказуемых кратковременных стрессоров (1 ч на качающейся платформе, нерегулярная смена освещения (каждые 30–120 мин), щипание за хвост в течение 1 мин, помещение в горячую (40 °С) или холодную (15 °С) воду в течение 5–10 мин и внутрибрюшинные инъекции физиологического раствора) и длительных стрессовых факторов (24–36 ч непрерывного освещения, 24 ч влажной подстилки, 1 день социальной изоляции, 24 ч без воды, 1 день без пищи, 24 ч перенаселенности, 24 ч нарушения режима свет–темнота, наклон клетки на 45° в течение суток). Протокол включал в общей сложности 14 стрессовых факторов, которые чередовались и не повторялись в течение двух последующих дней. После 7 недель воздействия ХНС развитие ДПС подтверждалось с помощью оценки гедонического статуса (тест на предпочтение сахарозы) и поведенческих тестов (тест принудительного плавания и тест «открытое поле»), а также с помощью измерения уровня кортикостерона в плазме крови методом ИФА. Подробное описание использованного протокола ХНС, результатов поведенческих тестов и ИФА, которые подтвердили развитие ДПС у экспериментальных животных, представлены в предыдущей публикации [25].

Выделение мРНК и синтез кДНК

Все реактивы для выделения РНК и проведения ОТ-ПЦР, а также праймеры, были приобретены у компании «Евроген» (Москва, Россия). Фрагменты префронтальной коры гомогенизировали в соотношении 1 мл ExtractRNA на 50 мг ткани и выделяли РНК фенол-хлороформным методом в соответствии с инструкциями производителя. Чистоту и концентрацию выделенной РНК измеряли на приборе NanoPhotometer®-N50 (IMPLEN, Германия). На этапе обратной транскрипции 1 мкг РНК использовали для синтеза первой цепи кДНК с помощью набора MMLV RT, после чего полученную смесь инкубировали при 25 °С в течение 5 мин, затем при 42 °С – 60 мин и далее при 70 °С – 5 мин. Полученную кДНК разводили десятикратно.

Подбор оптимальной температуры плавления праймеров осуществляли с помощью программы Primer Blast (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast>). Эффективность отжига оценивали по стандартной кривой значений Cq на трехкратных разведениях кДНК, при этом выбирали пары праймеров с эффективностью, близкой к 2, и коэффициентом корреляции выше 0,98 (табл. 1).

Таблица 1. Последовательности праймеров для ПЦР в реальном времени

Table 1. Primer sequences used for RT-qPCR analysis

Целевой ген / длина ампликона	Номер NCBI	Последовательность праймеров
<i>Grin1</i> / 208 bp	NM_017010.2	Прямой: TCTGTCCGCAGCCACAATAG Обратный: GGCATCACCACCTGAATACCG
<i>Grin2a</i> / 178 bp	NM_012573.4	Прямой: GCTCTAAGCCTCACCAGCAA Обратный: TGATACACCCCAAACCAGGC
<i>Grin2b</i> / 197 bp	NM_012574.1	Прямой: AGGAACCAGGCTACATCAAAAA Обратный: TAGTGATCCCCTGCGCATGTAG
<i>Grin2c</i> / 135 bp	NM_012575.3	Прямой: GACTTCCTGCTGGCTTTTCAG Обратный: CTG CAGCATCTTCAGCACAT
<i>Grin3a</i> / 205 bp	NM_138546.2	Прямой: GAAGAAAAGCAGCCACGTTT Обратный: GGTTTTGTCTTCTCCTCGTCA
<i>Gria1</i> / 114 bp	NM_031608.1	Прямой: GGCTCCCTTGACCATAACCT Обратный: ACACCTGGCTTGGACTTCTG
<i>Gria2</i> / 145 bp	NM_017261	Прямой: GCATCGCCACACCTAAAGGA Обратный: TTACTTCCCGAGTCTTGGC
<i>Gria3</i> / 183 bp	NM_001112742.1	Прямой: CTCCTGATCCTCCCAATGAA Обратный: TCAGGAAAGCAGCAAGGTTT
<i>Eef1a1</i> / 109 bp	NM_175838.1	Прямой: CTCCTTGGTTCGTTTTGCTG Обратный: GCAGACTTGGTGACTTTGCC
<i>Gapdh</i> / 177 bp	NM_017008.4	Прямой: TGCACCACCAACTGCTTAG Обратный: GGATGCAGGGATGATGTTT
<i>Ppia</i> / 187 bp	NM_017101.1	Прямой: AGGATTCATGTGCCAGGGTG Обратный: CTCAGTCTTGGCAGTGCAGA
<i>Tbp</i> / 206 bp	NM_013684	Прямой: CCAATGACTCCTATGACCCC Обратный: GTTGTCCGTGGCTCTCTTATTC
<i>Helz</i> / 177 bp	NM_001105848.2	Прямой: TCCACTGAGAGCCATCACACAGCC Обратный: TGGTGCTCACTCCACTGCTGTAGC

ПЦР в реальном времени

Реакции ПЦР в реальном времени проводили на термоциклере C1000 Touch с системой CFX96 (Bio-Rad, Геркулес, Калифорния, США) с использованием мастер-микса qPCRmix-HS SYBR (Евроген, Россия). Каждая реакционная смесь (25 мкл) содержала 17 мкл дистиллированной воды, 5 мкл qPCRmix-HS SYBR, 2 мкл прямого и обратного праймеров (500 нМ), а также 1 мкл кДНК. Программа ПЦР включала горячий старт (95 °С, 5 мин), 40 циклов (денатурация при 95 °С – 5 с, отжиг при 57–63 °С – 10 с, элонгация при 72 °С – 30 с), с регистрацией флуоресценции в конце каждого цикла. Во всех постановках применяли отрицательный контроль (без кДНК), и все реакции выполняли в трех повторностях.

После завершения амплификации продукт инкубировали при 65 °С (5 с), затем постепенно нагревали до 95 °С с регистрацией кривой плавления для подтверждения специфичности амплификации. Для всех реакций C_t не превышал 40, для всех повторов ΔC_t был менее 0,5. Значения C_t преобразовывали по формуле $2^{-\Delta C_t}$ для получения ненормированных относительных значений. Оценку относительной экспрессии осуществляли сравнительным методом $2^{-\Delta\Delta C_t}$. Эталонные гены, использованные для нормализации – *Tbp* и *Helz* для крыс молодых групп, *Eef1a1* и *GAPDH* для взрослых животных, *Eef1a1* и *Ppia* для пожилых крыс, были выбраны предварительно путем проверки их стабильности в ПФК с помощью онлайн программы RefFinder, включающей несколько статистических подходов – NormFinder, GeNorm, Δ - C_t анализ и BestKeeper, результаты которой подробно описаны в другой нашей публикации (в печати).

Статистическая обработка

Статистическую обработку полученных результатов проводили в программе GraphPad Prism 8.1 (США). Нормальность распределения данных оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка, выбросы выявляли с помощью критерия Рауса с достоверностью $\alpha = 0,05$. Для определения статистически значимых различий между группами использовали U-критерий Манна-Уитни (для данных, не соответствующих нормальному распределению) или *t*-критерий Стьюдента (при нормальном распределении данных). Статистически значимыми считались различия с $p < 0,05$. Полученные результаты представлены в виде средних значений \pm стандартные ошибки средних (*SE*).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изменение экспрессии генов, кодирующих субъединицы NMDA-рецепторов

Молодые крысы. В нашей работе в группе молодых крыс было выявлено статистически значимое снижение экспрессии гена *Grin1*, кодирующего GluN1 субъединицу NMDA-рецепторов (рис. 1). Поскольку данная субъединица является облигатной, выявленные изменения могут свидетельствовать о снижении общего числа NMDA-рецепторов в ПФК крыс данной возрастной группы, сопровождающем развитие ДПС. При этом экспрессия генов *Grin2a* и *Grin3a* оставалась стабильной, тогда как наблюдалось статистически значимое снижение экспрессии генов *Grin2b* и *Grin2c*, что может указывать на нарушение процессов синаптической пластичности.

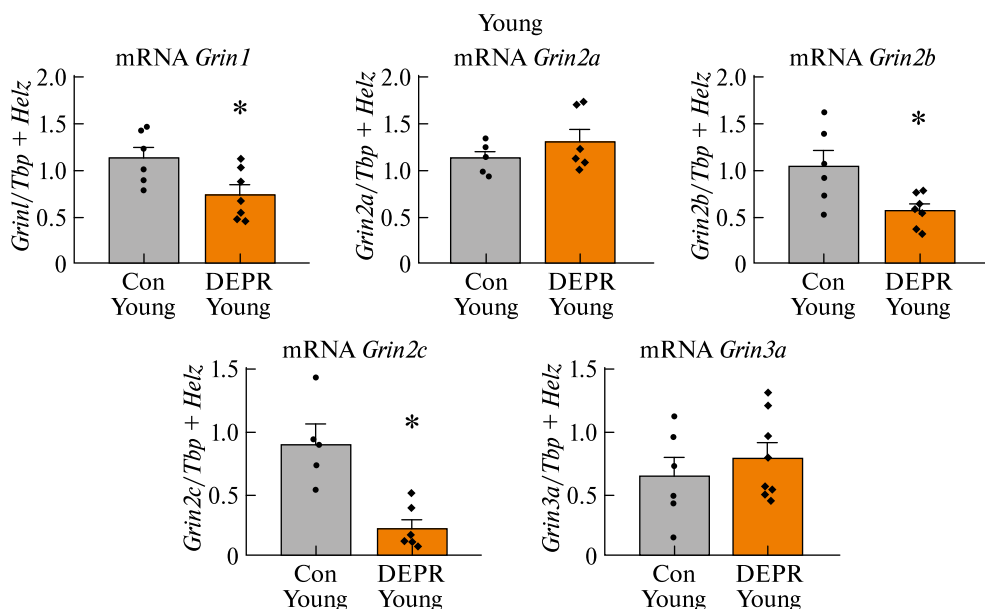


Рис. 1. Относительная экспрессия генов, кодирующих субъединицы NMDA-рецепторов – *Grin1*, *Grin2a*, *Grin2b*, *Grin2c* и *Grin3a* в префронтальной коре 1,5-месячных (Young) крыс в ДПС, по сравнению с контрольными группами. Con – контрольная группа, DEPR – группа ДПС. Представлены средние значения ± SE ($n = 7-9$). * – $p < 0,05$

Fig. 1. Relative expression of genes encoding NMDA receptor subunits – *Grin1*, *Grin2a*, *Grin2b*, *Grin2c* and *Grin3a* in the prefrontal cortex of 1.5-month-old (Young) rats in DLB compared with control groups. Con – control, DEPR – DLB group. All data are presented as mean ± SE ($n = 7-9$). * $p < 0.05$ compared to the corresponding control group

Взрослые крысы. В ПФК взрослых крыс в ДПС не наблюдалось статистически значимых изменений экспрессии генов *Grin1*, *Grin2a* и *Grin2b*, кодирующих основные структурные субъединицы NMDA-рецепторов (рис. 2). Также экспрессия гена *Grin2c* оставалась стабильной, в то время как экспрессия *Grin3a* достоверно снижалась в группе ДПС по сравнению с контрольными животными. Такие изменения указывают на селективный характер нарушений в данной возрастной группе, затрагивающий преимущественно субъединицу GluN3A.

Пожилые крысы. В ПФК пожилых крыс в ДПС статистически значимых изменений экспрессии генов *Grin1*, *Grin2a* и *Grin2b* не наблюдалось (рис. 3). Однако достоверно увеличивалась экспрессия генов *Grin2c* и *Grin3a*, кодирующих «минорные» субъединицы NMDA-рецепторов. Обнаруженные изменения могут отражать перестройку субъединичного состава NMDA-рецепторов в ответ на хроническое стрессовое воздействие.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что развитие ДПС сопряжено с изменениями в экспрессии генов субъединиц NMDA-рецепторов, причем паттерн этих изменений варьирует в разных возрастных группах. У молодых крыс нарушения затрагивают преимущественно гены, кодирующие основные

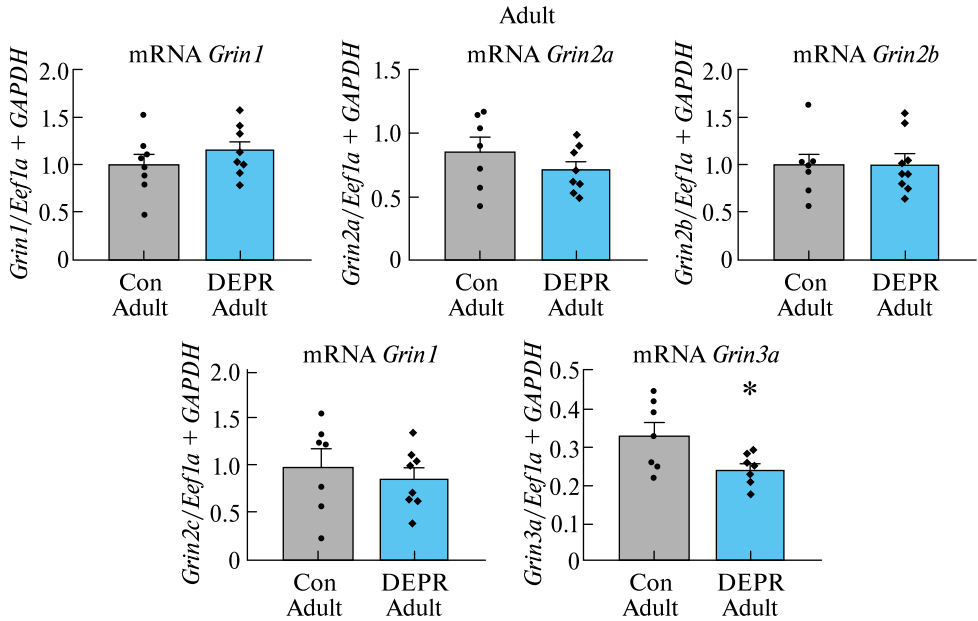


Рис. 2. Относительная экспрессия генов субъединицы NMDA-рецепторов – *Grin1*, *Grin2a*, *Grin2b*, *Grin2c* и *Grin3a* 10-месячных (Adult) крыс в ДПС по сравнению с контрольными группами. Con – контрольная группа, DEPR – группа ДПС. Представлены средние значения $\pm SE$ ($n = 7-9$). * – $p < 0,05$

Fig. 2. Relative expression of genes encoding NMDA receptor subunits – *Grin1*, *Grin2a*, *Grin2b*, *Grin2c* and *Grin3a* in the prefrontal cortex of 10-month-old (Adult) rats in DLB compared with control groups. Con – control, DEPR – DLB group. All data are presented as mean $\pm SE$ ($n = 7-9$). * $p < 0.05$ compared to the corresponding control group

структурные субъединицы (*Grin1*, *Grin2b*), в то время как у взрослых и пожилых животных изменения в большей степени касаются генов «минорных» субъединиц (*Grin3a*, *Grin2c*).

Изменение экспрессии генов, кодирующих субъединицы AMPA-рецепторов

Молодые крысы. Развитие ДПС сопровождалось разнонаправленными изменениями экспрессии генов AMPA-рецепторов в ПФК молодых животных (рис. 4). Было выявлено статистически значимое снижение экспрессии гена *Gria1*, кодирующего субъединицу GluA1 AMPA-рецепторов, в то же время экспрессии гена *Gria2*, кодирующего субъединицу GluA2, статистически значимо повышалась, а экспрессия гена *Gria3*, кодирующего субъединицу GluA3, оставалась стабильной.

Взрослые крысы. У взрослых крыс в ДПС экспрессия генов *Gria1* и *Gria3* оставалась неизменной по сравнению с контролем (рис. 5). В отличие от этого экспрессия гена *Gria2* статистически значимо снижалась. Поскольку субъединица GluA2 определяет ключевые свойства AMPA-рецепторов, в частности

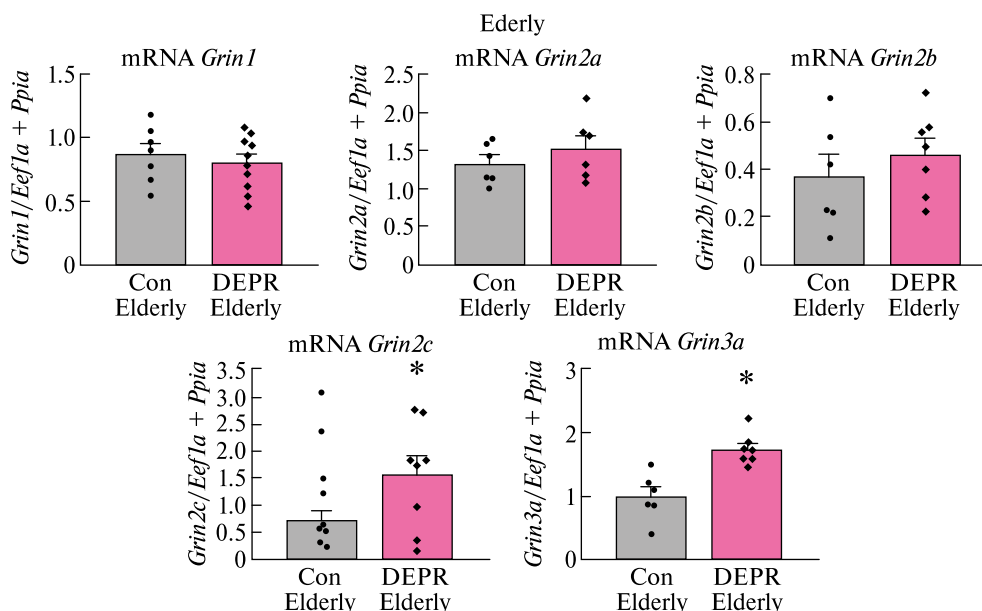


Рис. 3. Относительная экспрессия генов субъединиц NMDA-рецепторов – *Grin1*, *Grin2a*, *Grin2b*, *Grin2c* и *Grin3a* 20-месячных (Elderly) крыс в ДПС по сравнению с контрольными группами. Con – контрольная группа, DEPR – группа ДПС. Представлены средние значения \pm SE ($n = 7-9$). * – $p < 0,05$

Fig. 3. Relative expression of genes encoding NMDA receptor subunits – *Grin1*, *Grin2a*, *Grin2b*, *Grin2c* and *Grin3a* in the prefrontal cortex of 20-month-old (Elderly) rats in DLB compared with control groups. Con – control, DEPR – DLB group. All data are presented as mean \pm SE ($n = 7-9$). * $p < 0.05$ compared to the corresponding control group

кальциевую проницаемость, выявленные изменения могут указывать на сдвиг в соотношении Ca^{2+} -проницаемых и Ca^{2+} -непроницаемых рецепторов, что может быть причиной нарушения процессов синаптической пластичности в ПФК взрослых животных с ДПС.

Пожилые крысы. Развитие ДПС сопровождалось стабильной экспрессией генов *Gria1* и *Gria2* в группе пожилых животных (рис. 6). Напротив, экспрессия гена *Gria3* статистически значимо снижалась у пожилых крыс по сравнению с контролем. Полученные данные указывают на то, что у пожилых особей ДПС, вероятно, ассоциировано со специфическим подавлением экспрессии гена, кодирующего субъединицу GluA3.

Таким образом, развитие ДПС ассоциировано с дисрегуляцией экспрессии генов субъединиц АМПА-рецепторов в ПФК крыс. Наблюдаемые изменения носят разнонаправленный характер: в разных группах отмечается как снижение (*Gria1* у молодых, *Gria2* у взрослых, *Gria3* у пожилых), так и повышение (*Gria2* у молодых) экспрессии, что указывает на сложный характер нарушений субъединичного состава АМПА-рецепторов при развитии ДПС.

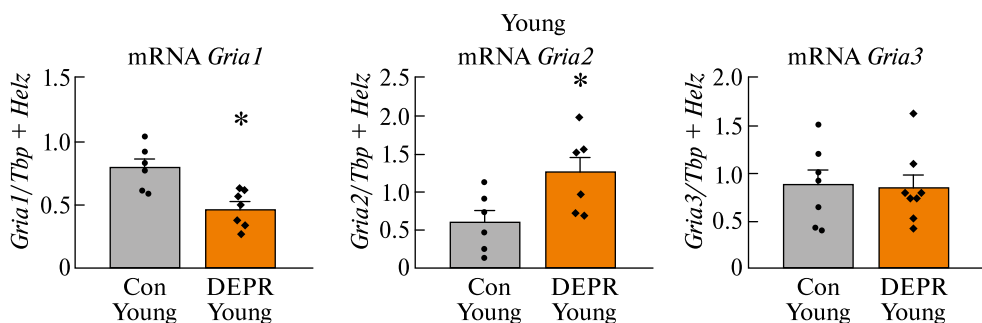


Рис. 4. Относительная экспрессия генов, кодирующих субъединицы AMPA-рецепторов – *Gria1*, *Gria2* и *Gria3*, в префронтальной коре 1,5-месячных (Young) крыс в ДПС по сравнению с контрольными группами. Con – контрольная группа, DEPR – группа ДПС. Представлены средние значения $\pm SE$ ($n = 7-9$). * – $p < 0,05$

Fig. 4. Relative expression of genes encoding the AMPA receptor subunits – *Gria1*, *Gria2*, *Gria3* in the prefrontal cortex of 1.5-month-old (Young) rats in DLB compared with control groups. Con – control, DEPR – DLB group. All data are presented as mean $\pm SE$ ($n = 7-9$). * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ compared to the corresponding control group

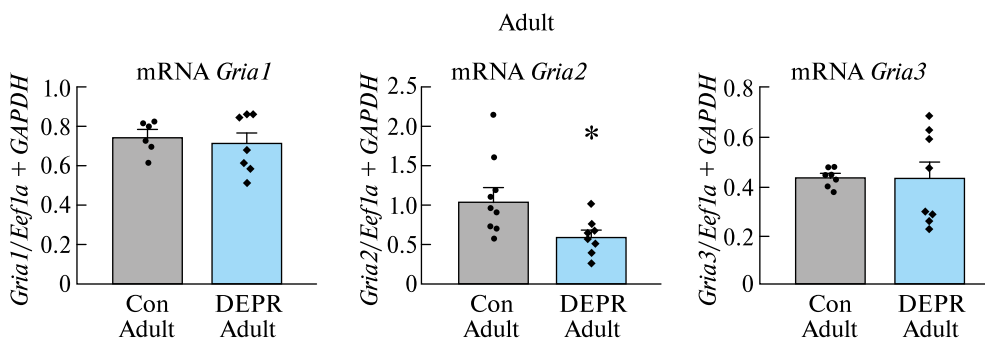


Рис. 5. Относительная экспрессия генов, кодирующих субъединицы AMPA-рецепторов – *Gria1*, *Gria2* и *Gria3*, в префронтальной коре 10-месячных (Adult) крыс в ДПС по сравнению с контрольными группами. Con – контрольная группа, DEPR – группа ДПС. Представлены средние значения $\pm SE$ ($n = 7-9$). * – $p < 0,05$

Fig. 5. Relative expression of genes encoding the AMPA receptor subunits – *Gria1*, *Gria2*, *Gria3* in the prefrontal cortex of 10-month-old (Adult) rats in DLB compared with control groups. Con – control, DEPR – DLB group. All data are presented as mean $\pm SE$ ($n = 7-9$). * $p < 0,05$ compared to the corresponding control group

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Настоящее исследование было направлено на комплексную оценку изменений экспрессии генов, кодирующих субъединицы NMDA- и AMPA-рецепторов, в префронтальной коре крыс разных возрастных групп (возраст: 1,5 (молодые), 10 (взрослые) и 20 месяцев (пожилые)) в депрессивно-подобном состоянии,

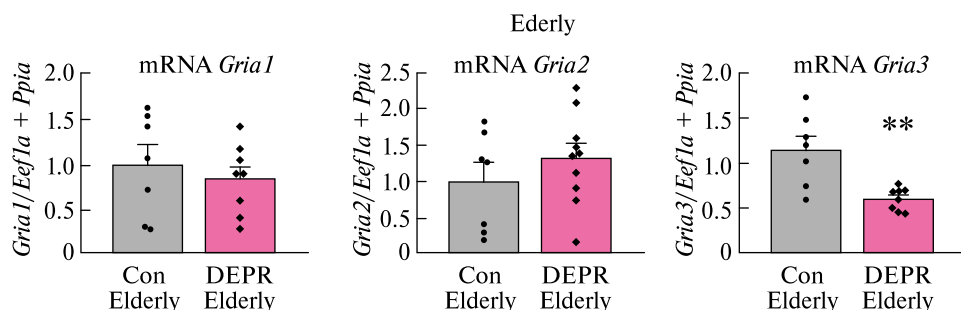


Рис. 6. Относительная экспрессия генов, кодирующих субъединицы АМПА-рецепторов – *Gria1*, *Gria2* и *Gria3*, в префронтальной коре 20-месячных (Elderly) крыс в ДПС по сравнению с контрольными группами. Con – контрольная группа, DEPR – группа ДПС. Представлены средние значения \pm SE ($n = 7-9$). ** $p < 0,01$

Fig. 6. Relative expression of genes encoding the AMPA receptor subunits – *Gria1*, *Gria2*, *Gria3* in the prefrontal cortex of 20-month-old (Elderly) rats in DLB compared with control groups. Con – control, DEPR – DLB group. All data are presented as mean \pm SE ($n = 7-9$). ** $p < 0.01$ compared to the corresponding control group

индуцированном хроническим непредсказуемым стрессом. Ионотропные глутаматные АМПА- и NMDA-рецепторы играют ключевую роль в процессах нейропластичности, обучения и памяти, а их свойства и кинетика зависят от субъединичного состава [26]. Функциональные рецепторы являются гетеродимерами, состоящими из двух облигатных GluN1-субъединиц и двух факультативных GluN2/GluN3-субъединиц [17]. Изменения в экспрессии генов, кодирующих субъединицы рецепторов, и соотношении самих субъединиц могут оказывать как адаптивное, так и патологическое влияние на функционирование ПФК и развитие депрессивно-подобного состояния [26, 27]. Полученные в настоящем исследовании данные демонстрируют сложную динамику изменений экспрессии генов, кодирующих ключевые субъединицы ионотропных глутаматных рецепторов, в ПФК крыс в ДПС в каждой из возрастных групп. Выявленные паттерны экспрессии специфичны для каждого возраста, что, вероятно, отражает разные молекулярные механизмы, лежащие в основе ответа на воздействие хронического стресса на различных этапах онтогенеза. Как для NMDA-, так и для АМПА-рецепторов, у молодых крыс наблюдались изменения, которые можно интерпретировать как потенциально компенсаторные, направленные на снижение возбудимости и защиты от эксайтотоксичности. В то же время у взрослых и пожилых особей преобладали изменения, указывающие на дезадаптивные и патологические сдвиги в глутаматергической передаче, связанные с нарушением синаптической пластичности.

Изменение экспрессии генов, кодирующих субъединицы NMDA-рецепторов

В табл. 2 представлены обобщенные результаты анализа экспрессии генов субъединиц NMDA-рецепторов в ПФК крыс разных возрастных групп в ДПС, индуцированном процедурой ХНС, по сравнению с соответствующим контролем.

Таблица 2. Изменение продукции мРНК NMDA-рецепторов в ПФК крыс разных возрастных групп

Table 2. Changes in NMDA receptor mRNA production in the PFC of rats of different age groups

Название гена	Возрастная группа		
	Молодые	Взрослые	Пожилые
<i>Grin1</i>	▼	≠	≠
<i>Grin2a</i>	≠	≠	≠
<i>Grin2b</i>	▼	≠	≠
<i>Grin2c</i>	▼	≠	▲
<i>Grin3a</i>	≠	▼	▲

≠ – экспрессия не изменяется, ▲ – экспрессия увеличивается, ▼ – снижается.

≠ – the expression does not change, ▲ – the expression increases, ▼ – the expression decreases.

Молодые крысы. В результате работы было обнаружено снижение экспрессии гена *Grin1* в группе молодых животных в ДПС, которое может указывать на снижение общего числа NMDA-рецепторов в ПФК. Такие изменения могут приводить к общему снижению функциональной активности NMDA-рецепторов, нарушению передачи сигнала и процессов синаптической пластичности, что характерно для депрессивного расстройства [26, 28]. При этом некоторые данные указывают на возможную антидепрессивную роль повышения экспрессии *Grin1* и общего числа NMDA-рецепторов в префронтальной коре [28, 29]. Также в результате работы было выявлено снижение экспрессии гена *Grin2b* в ПФК молодых крыс в ДПС по сравнению с контрольными животными, экспрессия гена *Grin2a*, напротив, оставалась неизменной. В совокупности со снижением экспрессии гена *Grin1* обнаруженные изменения могут указывать на падение общего числа GluN1/GluN2b NMDA-рецепторов. На фоне стабильной экспрессии гена *Grin2a* такое снижение экспрессии *Grin2b* может указывать на сдвиг в сторону чрезмерного преобладания GluN2A-содержащих NMDA-рецепторов в ПФК молодых крыс в ДПС. С одной стороны, этот тип рецепторов играет важную роль в формировании синапсов в раннем возрасте и поддержании синаптической пластичности, а снижение их числа может нарушать нормальное развитие префронтальной коры [27, 30]. С другой стороны, учитывая, что чрезмерная активация GluN2B-содержащих NMDA-рецепторов способствует развитию эксайтотоксичности и нейродегенерации, тогда как преобладание GluN2A-субъединиц в составе рецепторов, напротив, ассоциировано с нейропротекцией и поддержанием синаптической пластичности [27, 30, 31], выявленные изменения могут представлять собой адаптивный ответ на воздействие хронического стресса при развитии ДПС. Также в ряде исследований у пациентов, страдающих депрессивным расстройством, была показана корреляция повышенного уровня GluN1/GluN2b-рецепторов со склонностью к суицидальному поведению [32].

Кроме того, в результате работы было выявлено снижение экспрессии гена *Grin2c*, кодирующего «минорную» GluN2C-субъединицу в ПФК молодых крыс в ДПС по сравнению с животными контрольной группы. В то же время экспрессия гена *Grin3a*, кодирующего другую «минорную» субъединицу NMDA-рецепторов, оставалась неизменной. Известно, что субъединица GluN2C формирует

рецепторы с пониженной проницаемостью для кальция, низкой одноканальной проводимостью и сниженной чувствительностью к блокаде Mg^{2+} [17, 33]. Такие GluN1/GluN2C-рецепторы менее возбудимы, но потенциально более устойчивы к чрезмерной стимуляции глутаматом, что может указывать на их участие в компенсаторной реакции на хронический стресс при развитии ДПС в молодом возрасте. В то же время в одном из недавних исследований была обнаружена связь мутации гена *Grin2c* с предрасположенностью к болезни Альцгеймера, в результате которой увеличивается проводимость GluN2C-содержащих NMDA-рецепторов, что может являться одним из потенциальных механизмов его вовлечения в развитие патологии [34].

Взрослые крысы. В противоположность этому, у взрослых животных развитие ДПС сопровождалось исключительно изменениями экспрессии генов «минорных» субъединиц NMDA-рецепторов, что свидетельствует об их важной роли в патогенезе этого заболевания в данной возрастной группе. Известно, что субъединица GluN3A снижает проницаемость NMDA-рецепторов для кальция, что приводит к ослаблению передачи возбуждающего сигнала и нарушению процессов синаптической пластичности [35, 36]. Она критически важна в раннем онтогенезе, а повышение ее экспрессии у взрослых ассоциируется с патологическими состояниями [26, 37]. Выявленное снижение содержания GluN3A-содержащих рецепторов может способствовать избыточному входу кальция в нейроны, способствуя развитию кальциевой перегрузки и эксайтотоксичности [38, 39]. В недавнем исследовании потенциатор рецепторов, содержащих GluN2C/GluN2D-субъединицы, показал терапевтический потенциал для лечения тревоги [40, 41], что подтверждает важность изучения «минорных» субъединиц для разработки возраст-специфичных подходов к лечению аффективных расстройств.

Пожилые крысы. В группе пожилых, как и у взрослых животных, развитие ДПС сопровождалось исключительно изменениями экспрессии генов «минорных» субъединиц NMDA-рецепторов, что еще раз подчеркивает их важную роль в патогенезе заболевания во взрослом и пожилом возрасте. Увеличение экспрессии гена *Grin2c* у пожилых животных может свидетельствовать о повышенном содержании GluN1/GluN2C-рецепторов в префронтальной коре, что может изменять пороговую чувствительность нейронов к глутамату и нарушать баланс возбуждения и торможения в нейросетях, отвечающих за аффективную регуляцию. Такие изменения могут носить дезадаптивный характер, снижая эффективность антидепрессивной терапии и способствуя устойчивым депрессивным симптомам. Так, на мышах с нокаутом гена *Grin2c* было показано, что субъединица GluN2C критически необходима для проявления психотомиметических эффектов кетамина, но не влияет на его антидепрессантоподобное действие, это указывает на специфическую дезадаптивную роль GluN2C-содержащих рецепторов в контексте побочных эффектов действия антидепрессантов [42]. В отличие от взрослых в группе пожилых животных наблюдалось значительное повышение экспрессии гена *Grin3a*, которое указывает на потенциальное увеличение содержания GluN3A-содержащих рецепторов, что может приводить к снижению возбудимости нейронов и нарушению механизмов синаптической интеграции и проявляться в ослаблении процессов обучения, регуляции эмоций и памяти вследствие подавления синаптической пластичности, которые характерны для депрессивного расстройства [43, 44].

Изменение экспрессии генов, кодирующих субъединицы AMPA-рецепторов

В табл. 3 представлены обобщенные результаты анализа экспрессии генов субъединиц AMPA-рецепторов в ПФК крыс разных возрастных групп в ДПС по сравнению с соответствующим контролем.

Таблица 3. Изменение продукции мРНК AMPA-рецепторов в ПФК крыс разных возрастных групп

Table 3. Changes in AMPA receptor mRNA production in the PFC of rats of different age groups

Название гена	Возрастная группа		
	Молодые	Взрослые	Пожилые
<i>Gria1</i>	▼	≠	≠
<i>Gria2</i>	▲	▼	≠
<i>Gria3</i>	≠	≠	▼

≠ – экспрессия не изменяется, ▲ – экспрессия увеличивается, ▼ – снижается.

≠ – the expression does not change, ▲ – the expression increases, ▼ – the expression decreases.

Молодые крысы. В результате работы в группе молодых крыс в ДПС было выявлено снижение экспрессии гена *Gria1*, что может быть напрямую связано с депрессивно-подобным фенотипом [45], и повышение экспрессии гена *Gria2*. Такие изменения указывают на сдвиг субъединичного состава AMPA-рецепторов в ПФК молодых животных в сторону потенциального преобладания GluA2-содержащих Ca²⁺-непроницаемых рецепторов. Это может рассматриваться как компенсаторный ответ, направленный на ограничение кальциевой нагрузки в ответ на гиперстимуляцию ПФК при развитии ДПС [18, 46]. Однако подобная перестройка, вероятно, может иметь негативные долгосрочные последствия. Поскольку Ca²⁺-проницаемые рецепторы, лишенные субъединицы GluA2, играют ключевую роль в механизмах синаптической пластичности, таких как долговременная потенциация (LTP) [47], выявленный сдвиг, обеспечивая выживаемость нейронов в краткосрочной перспективе, может одновременно нарушать процессы синаптической пластичности в ПФК и лежать в основе когнитивного дефицита, характерного для депрессии. Данное предположение согласуется с данными о связи между снижением экспрессии *Gria1* и депрессивно-подобным фенотипом, ранее показанной на модели нокаутных мышей (*Gria1*^{-/-}) [18]. Однако механизм развития депрессии при подобных патологических изменениях на данный момент не известен.

Взрослые крысы. В противоположность этому, в группе взрослых крыс ДПС сопровождается снижением экспрессии гена *Gria2* на фоне стабильного уровня *Gria1* и *Gria3*, что указывает на изменение соотношения субъединиц в составе рецепторов, которое может приводить к преобладанию Ca²⁺-проницаемых AMPA-рецепторов (GluA1-гомомеров или GluA1/GluA3-гетеромеров) в ПФК [18]. В отличие от потенциально компенсаторного сдвига у молодых животных, данное изменение у взрослых крыс указывает на явно дезадаптивный характер. Повышенная кальциевая проницаемость рецепторов, на которую указывают данные изменения экспрессии генов соответствующих субъединиц, создает предпосылки для развития эксайтотоксичности, синаптической дисфункции и нарушения механизмов

долговременной потенциации, что является хорошо известным патофизиологическим механизмом при депрессии и тревожных расстройствах [18, 47]. Таким образом, у взрослых животных развитие ДПС может быть напрямую связано с нарушением механизмов, ограничивающих глутаматергическую гиперактивацию.

Пожилые крысы. В пожилом возрасте патогенез ДПС, по-видимому, связан с иными механизмами, о чем свидетельствует избирательное снижение экспрессии гена *Gria3* на фоне стабильной экспрессии генов *Gria1* и *Gria2*, которое также указывает на сдвиг в соотношении АМРА-рецепторов в ПФК в сторону Ca^{2+} -непроницаемых. Учитывая, что GluA2/3-содержащие рецепторы обладают низкой кальциевой проводимостью [47], такие изменения могут указывать на истощение синаптического пула в ПФК пожилых животных в ДПС и, вероятно, приводить к нарушению процессов сигнальной трансдукции [48]. В контексте старения, когда резервы пластичности и так ограничены, такая потеря может быть критическим фактором, способствующим развитию устойчивых когнитивных и аффективных нарушений, характерных для депрессии.

Полученные данные указывают на то, что в основе развития ДПС в разных возрастных группах лежат принципиально разные перестройки субъединичного состава АМРА-рецепторов, что имеет ключевое значение для понимания патогенеза депрессии.

Таким образом, проведенное исследование впервые продемонстрировало комплексные изменения экспрессии генов субъединиц NMDA- и АМРА-рецепторов в ПФК крыс разных возрастных групп. Полученные данные свидетельствуют о различном характере изменений, сопровождающем развитие ДПС, — у молодых животных они могут отражать компенсаторные процессы, тогда как у взрослых и пожилых крыс могут рассматриваться как признаки дезадаптации. Интерес представляет выявленная роль «минорных» субъединиц ионотропных глутаматных рецепторов во взрослом и пожилом возрасте, а также принципиально разные, зачастую противоположные, перестройки в субъединичном составе АМРА-рецепторов, что открывает новые перспективы для разработки возраст-ориентированных терапевтических стратегий. Дальнейшее изучение субъединичного состава этих рецепторов на уровне транскрипции и трансляции позволит не только внести весомый вклад в представления о механизмах развития депрессии и ее влиянии на когнитивные функции, но и создать основу для новых подходов к ее лечению.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ding K., Wang F., Wang K. et al. Environmental stress during adolescence promotes depression-like behavior and endocrine abnormalities in rats. *Behav. Brain Res.* 2024. Vol. 457. 114710. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2023.114710>
2. Malhi G.S., Mann J.J. Depression. *Lancet.* 2018. Vol. 392. Pp. 2299–2312. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31948-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31948-2)
3. Menard C., Hodes G.E., Russo S.J. Pathogenesis of depression: Insights from human and rodent studies. *Neuroscience.* 2016. Vol. 321. Pp. 138–162. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.05.053>
4. Trivedi M.H., Rush A.J., Wisniewski S.R. et al. Evaluation of Outcomes With Citalopram for Depression Using Measurement-Based Care in STAR*D: *Implications for Clinical Practice.* *Am. J. Psychiatry.* 2006. Vol. 163. Pp. 28–40. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.1.28>

5. Boku S., Nakagawa S., Toda H. et al. Neural basis of major depressive disorder: Beyond monoamine hypothesis. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2017. Vol. 72. Pp. 3–12. <https://doi.org/10.1111/pcn.12604>
6. Moncrieff J., Cooper R.E., Stockmann T. et al. The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence. *Mol. Psychiatry.* 2022. Vol. 28. Pp. 3243–3256. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01661-0>
7. Murack M., Chandrasegaram R., Smith K.B. et al. Chronic sleep disruption induces depression-like behavior in adolescent male and female mice and sensitization of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis in adolescent female mice. *Behav. Brain Res.* 2021. Vol. 399. 113001. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.113001>
8. Qiao H., Li M.X., Xu C. et al. Dendritic Spines in Depression: What We Learned from Animal Models. *Neural Plast.* 2016. Pp. 1–26. <https://doi.org/10.1155/2016/8056370>
9. Гуляева Н.В. Глюкокортикоидная регуляция глутаматергического синапса: механизмы стресс-зависимой нейропластичности. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2021. Т. 107. С. 518–532. <https://doi.org/10.31857/S0869813921040099>
10. Schaakxs R., Comijs H.C., Lamers F. et al. Associations between age and the course of major depressive disorder: a 2-year longitudinal cohort study. *Lancet Psychiatry.* 2018. Vol. 5. Pp. 581–590. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30166-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30166-4)
11. Strawn J.R., Mills J.A., Suresh V. et al. The impact of age on antidepressant response: A mega-analysis of individuals with major depressive disorder. *J. Psychiatr. Res.* 2023. Vol. 159. Pp. 266–273. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2023.01.043>
12. Ayhan M.O., Kavak Budak F. The correlation between mindfulness and negative automatic thoughts in depression patients. *Perspect. Psychiatr. Care.* 2021. Vol. 57. Pp. 1944–1949. <https://doi.org/10.1111/ppc.12770>
13. McEwen B.S., Nasca C., Gray J.D. Stress Effects on Neuronal Structure: Hippocampus, Amygdala, and Prefrontal Cortex. *Neuropsychopharmacology.* 2015. Vol. 41. Pp. 3–23. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.171>
14. Chafee M.V., Heilbronner S.R. Prefrontal cortex. *Curr. Biol.* 2022. Vol. 32. Pp. R346–R351. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2022.02.071>
15. Kenwood M.M., Kalin N.H., Barbas H. The prefrontal cortex, pathological anxiety, and anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology.* 2022. Vol. 47. Pp. 260–275. <https://doi.org/10.1038/s41386-021-01109-z>
16. Chrysikou E.G., Wing E.K., van Dam W.O. et al. Transcranial Direct Current Stimulation Over the Prefrontal Cortex in Depression Modulates Cortical Excitability in Emotion Regulation Regions as Measured by Concurrent Functional Magnetic Resonance Imaging: An Exploratory Study. *Biol. Psychiatry Cogn. Neurosci. Neuroimaging.* 2022. Vol. 7. Pp. 85–94. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2019.12.004>
17. Hansen K.B., Yi F., Perszyk R.E. et al. Structure, function, and allosteric modulation of NMDA receptors. *J. Gen. Physiol.* 2018. Vol. 150. Pp. 1081–1105. <https://doi.org/10.1085/jgp.201812032>
18. Cao Y.Y., Wu L.L., Li X.N. et al. Molecular Mechanisms of AMPA Receptor Trafficking in the Nervous System. *Int. J. Mol. Sci.* 2023. Vol. 25. 111. <https://doi.org/10.3390/ijms25010111>

19. Strehlow V., Heyne H.O., Vlaskamp D.R.M. et al. GRIN2A-related disorders: genotype and functional consequence predict phenotype. *Brain*. 2018. Vol. 142. Pp. 80–92. <https://doi.org/10.1093/brain/awy304>
20. Abdallah C.G., Sanacora G., Duman R.S. et al. Ketamine and Rapid-Acting Antidepressants: A Window into a New Neurobiology for Mood Disorder Therapeutics. *Annu. Rev. Med.* 2015. Vol. 66. Pp. 509–523. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-053013-062946>
21. Hashimoto K. Role of the mTOR signaling pathway in the rapid antidepressant action of ketamine. *Expert Rev. Neurother.* 2011. Vol. 11. Pp. 33–36. <https://doi.org/10.1586/ern.10.176>
22. Singh J.B., Fedgchin M., Daly E.J. et al. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Frequency Study of Intravenous Ketamine in Patients With Treatment-Resistant Depression. *Am. J. Psychiatry*. 2016. Vol. 173. Pp. 816–826. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16010037>
23. Dean B., Gibbons A.S., Boer S. et al. Changes in cortical N-methyl-D-aspartate receptors and post-synaptic density protein 95 in schizophrenia, mood disorders and suicide. *Austral. New Zealand J. Psychiatry*. 2015. Vol. 50. Pp. 275–283. <https://doi.org/10.1177/0004867415586601>
24. Willner P. Reliability of the chronic mild stress model of depression: A user survey. *Neurobiol. Stress*. 2017. Vol. 6. Pp. 68–77. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2016.08.001>
25. Nadei O.V., Prokopenko E.S., Agalakova N.I. The Influence of the Duration of Chronic Unpredictable Mild Stress on the Effectiveness of Modeling Depressive-Like State in Rats of Different Ages. *J. Evol. Biochem. Physiol.* 2024. Vol. 60. Pp. 2504–2516. <https://doi.org/10.1134/S0022093024060280>
26. Дергачев В.Д., Яковлева Е.Е., Бычков Е.Р. и др. Роль глутаматного рецепторного комплекса в организме. NMDA-лиганды при нейродегенеративных процессах – современное состояние проблемы. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2022. Т. 20. № 2. С. 17–28.
27. Sudkamp N., Shchyglo O., Manahan-Vaughan D. GluN2A or GluN2B subunits of the NMDA receptor contribute to changes in neuronal excitability and impairments in LTP in the hippocampus of aging mice but do not mediate detrimental effects of oligomeric A β (1–42). *Front. Aging Neurosci.* 2024. Vol. 16. 1377085. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2024.1377085>
28. Adell A. Brain NMDA Receptors in Schizophrenia and Depression. *Biomolecules*. 2020. Vol. 10. 947. <https://doi.org/10.3390/biom10060947>
29. Miller O.H., Yang L., Wang C.C. et al. GluN2B-containing NMDA receptors regulate depression-like behavior and are critical for the rapid antidepressant actions of ketamine. *eLife*. 2014. Vol. 3. e03581. <https://doi.org/10.7554/eLife.03581>
30. Wang H.Q., Wang Z.Z., Chen N.H. The receptor hypothesis and the pathogenesis of depression: Genetic bases and biological correlates. *Pharmacol. Res.* 2021. Vol. 167. 105542. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105542>
31. Niu M., Yang X., Li Y. et al. Progresses in GluN2A-containing NMDA Receptors and their Selective Regulators. *Cell Mol. Neurobiol.* 2023. Vol. 43. Pp. 139–153. <https://doi.org/10.1007/s10571-021-01185-1>

32. Zhang Z., Liu J., Fan C. et al. The GluN1/GluN2B NMDA receptor and metabotropic glutamate receptor 1 negative allosteric modulator has enhanced neuroprotection in a rat subarachnoid hemorrhage model. *Exp. Neurol.* 2018. Vol. 301. Pp. 13–25. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2017.12.005>
33. Смагин Д.А., Галямина А.Г., Коваленко И.Л. и др. Дифференциально экспрессирующиеся гены нейромедиаторных систем в дорсальном стриатуме самцов мышей с двигательными нарушениями. *Журн. высш. нерв. деят. им. И.П. Павлова.* 2018. Т. 68. № 2. С. 227–249. <https://doi.org/10.7868/S0044467718020089>
34. Rubino E., Italia M., Giorgio E. et al. Exome sequencing reveals a rare damaging variant in GRIN2C in familial late-onset Alzheimer's disease. *Alz. Res. Ther.* 2025. Vol. 17. 21. <https://doi.org/10.1186/s13195-024-01661-y>
35. Lichnerova K., Kaniakova M., Skrenkova K. et al. Distinct regions within the GluN2C subunit regulate the surface delivery of NMDA receptors. *Front. Cell Neurosci.* 2014. Vol. 8. 375. <https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00375>
36. Xiong K., Lou S., Lian Z. et al. The GluN3-containing NMDA receptors. *Channels.* 2025. Vol. 19. 1. <https://doi.org/10.1080/19336950.2025.2490308>
37. Kehoe L.A., Bellone C., De Roo M. et al. GluN3A promotes dendritic spine pruning and destabilization during postnatal development. *J. Neurosci.* 2014. Vol. 34. Pp. 9213–9221. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5183-13.2014>
38. Hurley E.P., Mukherjee B., Fang L.Z. et al. GluN3A and Excitatory Glycine Receptors in the Adult Hippocampus. *J. Neurosci.* 2024. Vol. 44. e0401242024. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0401-24.2024>
39. Zhong W., Wu A., Berglund K. et al. Pathogenesis of sporadic Alzheimer's disease by deficiency of NMDA receptor subunit GluN3A. *Alzheimers Dement.* 2022. Vol. 18. Pp. 222–239. <https://doi.org/10.1002/alz.12398>
40. Hanson J.E., Yuan H., Perszyk R.E. et al. Therapeutic potential of N-methyl-D-aspartate receptor modulators in psychiatry. *Neuropsychopharmacology.* 2024. Vol. 49. Pp. 51–66. <https://doi.org/10.1038/s41386-023-01614-3>
41. Camp C.R., Banke T.G., Xing H. et al. Selective enhancement of the interneuron network and gamma-band power via GluN2C/GluN2D NMDA receptor potentiation. *J. Physiol.* 2025. Vol. 603. Pp. 4027–4049.
42. Tarrés-Gatius M., Miquel-Rio L., Campa L. et al. Involvement of NMDA receptors containing the GluN2C subunit in the psychotomimetic and antidepressant-like effects of ketamine. *Transl. Psychiatry.* 2020. Vol. 10. 427. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-01110-y>
43. Lee J.H., Wei L., Deveau T.C. et al. Expression of the NMDA receptor subunit GluN3A (NR3A) in the olfactory system and its regulatory role on olfaction in the adult mouse. *Brain Struct. Funct.* 2016. Vol. 221. Pp. 3259–3273. <https://doi.org/10.1007/s00429-015-1099-3>
44. Bossi S., Dhanasobhon D., Ellis-Davies G.C.R. et al. GluN3A excitatory glycine receptors control adult cortical and amygdalar circuits. *Neuron.* 2022. Vol. 110. Pp. 2438–2454.

45. Sanderson T.M., Amici M., Kokare D.M. et al. The role of the GluA1 subunit in the hippocampus and prefrontal cortex in animal models of depression. *Front. Pharmacol.* 2016. Vol. 7. 447. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00447>
46. Salpietro V., Dixon C.L., Guo H. et al. AMPA receptor GluA2 subunit are a cause of neurodevelopmental disorders. *Nat. Commun.* 2019. Vol. 10. 3094.
47. Diering G.H., Huganir R.L. The AMPA Receptor Code of Synaptic Plasticity. *Neuron.* 2018. Vol. 100. Pp. 314–329. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.10.018>
48. Coombs I.D., Ziobro J., Krotov V. et al. A gain-of-function GRIA2 variant associated with neurodevelopmental delay and seizures: Functional characterization and targeted treatment. *Epilepsia.* 2022. Vol. 63. Pp. e156–e163. <https://doi.org/10.1111/epi.17419>

REFERENCES

1. Ding K., Wang F., Wang K. et al. Environmental stress during adolescence promotes depression-like behavior and endocrine abnormalities in rats. *Behav. Brain Res.* 2024;**457**:114710. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2023.114710>
2. Malhi G.S., Mann J.J. Depression. *Lancet.* 2018;**392**:2299–2312. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31948-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31948-2)
3. Menard C., Hodes G.E., Russo S.J. Pathogenesis of depression: insights from human and rodent studies. *Neuroscience.* 2016;**321**:138–162. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.05.053>
4. Trivedi M.H., Rush A.J., Wisniewski S.R. et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am. J. Psychiatry.* 2006;**163**:28–40. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.1.28>
5. Boku S., Nakagawa S., Toda H. et al. Neural basis of major depressive disorder: beyond monoamine hypothesis. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2017;**72**:3–12. <https://doi.org/10.1111/pcn.12604>
6. Moncrieff J., Cooper R.E., Stockmann T. et al. The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence. *Mol. Psychiatry.* 2022;**28**:3243–3256. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01661-0>
7. Murack M., Chandrasegaram R., Smith K.B. et al. Chronic sleep disruption induces depression-like behavior in adolescent male and female mice and sensitization of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis in adolescent female mice. *Behav. Brain Res.* 2021;**399**:113001. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.113001>
8. Qiao H., Li M.X., Xu C. et al. Dendritic spines in depression: what we learned from animal models. *Neural Plast.* 2016:1–26. <https://doi.org/10.1155/2016/8056370>
9. Gulyaeva N.V. Glyukokortikoidnaya regulyatsiya glutamatergicheskogo sinapsa: mekhanizmy stress-zavisimoy neyroplastichnosti [Glucocorticoid Regulation of the Glutamatergic Synapse: Mechanisms of Stress-Dependent Neuroplasticity]. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal imeni I.M. Sechenova = Russian Journal of Physiology.* 2021;**107**:518–532. (In Russ.) <https://doi.org/10.31857/S0869813921040099>

10. Schaakxs R., Comijs H.C., Lamers F. et al. Associations between age and the course of major depressive disorder: a 2-year longitudinal cohort study. *The Lancet Psychiatry*. 2018;**5**:581–590. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30166-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30166-4)
11. Strawn J.R., Mills J.A., Suresh V. et al. The impact of age on antidepressant response: a mega-analysis of individuals with major depressive disorder. *J. Psychiat. Res.* 2023;**159**:266–273. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2023.01.043>
12. Ayhan M.O., Kavak Budak F. The correlation between mindfulness and negative automatic thoughts in depression patients. *Perspect. Psychiatr. Care*. 2021;**57**:1944–1949. <https://doi.org/10.1111/ppc.12770>
13. McEwen B.S., Nasca C., Gray J.D. Stress effects on neuronal structure: hippocampus, amygdala, and prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology*. 2015;**41**:3–23. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.171>
14. Chafee M.V., Heilbronner S.R. Prefrontal cortex. *Curr. Biol.* 2022;**32**:R346–R351. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2022.02.071>
15. Kenwood M.M., Kalin N.H., Barbas H. The prefrontal cortex, pathological anxiety, and anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2022;**47**:260–275. <https://doi.org/10.1038/s41386-021-01109-z>
16. Chryssikou E.G., Wing E.K., van Dam W.O. et al. Transcranial direct current stimulation over the prefrontal cortex in depression modulates cortical excitability in emotion regulation regions as measured by concurrent functional magnetic resonance imaging: an exploratory study. *Biol. Psychiat. Cogn. Neurosci. Neuroimag.* 2022;**7**:85–94. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2019.12.004>
17. Hansen K.B., Yi F., Perszyk R.E. et al. Structure, function, and allosteric modulation of NMDA receptors. *J. Gen. Physiol.* 2018;**150**:1081–1105. <https://doi.org/10.1085/jgp.201812032>
18. Cao Y.Y., Wu L.L., Li X.N. et al. Molecular mechanisms of AMPA receptor trafficking in the nervous system. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;**25**:111. <https://doi.org/10.3390/ijms25010111>
19. Strehlow V., Heyne H.O., Vlaskamp D.R.M. et al. GRIN2A-related disorders: genotype and functional consequence predict phenotype. *Brain*. 2018;**142**:80–92. <https://doi.org/10.1093/brain/awy304>
20. Abdallah C.G., Sanacora G., Duman R.S. et al. Ketamine and rapid-acting antidepressants: a window into a new neurobiology for mood disorder therapeutics. *Annu. Rev. Med.* 2015;**66**:509–523. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-053013-062946>
21. Hashimoto K. Role of the mTOR signaling pathway in the rapid antidepressant action of ketamine. *Expert Rev. Neurother.* 2011;**11**:33–36. <https://doi.org/10.1586/ern.10.176>
22. Singh J.B., Fedgchin M., Daly E.J. et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-frequency study of intravenous ketamine in patients with treatment-resistant depression. *Am. J. Psychiatry*. 2016;**173**:816–826. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16010037>
23. Dean B., Gibbons A.S., Boer S. et al. Changes in cortical N-methyl-d-aspartate receptors and post-synaptic density protein 95 in schizophrenia, mood disorders and suicide. *Austral. New Zealand J. Psychiatry*. 2015;**50**:275–283. <https://doi.org/10.1177/0004867415586601>

24. Willner P. Reliability of the chronic mild stress model of depression: a user survey. *Neurobiol. Stress.* 2017;**6**:68–77. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2016.08.001>
25. Nadei O.V., Prokopenko E.S., Agalakova N.I. The influence of the duration of chronic unpredictable mild stress on the effectiveness of modeling depressive-like state in rats of different ages. *J. Evol. Biochem. Phys.* 2024;**60**:2504–2516. <https://doi.org/10.1134/S0022093024060280>
26. Dergachev V.D., Yakovleva E.E., Bychkov E.R. et al. Rol' glutamatnogo retseptornogo kompleksa v organizme. NMDA-ligandy pri neyrodegenerativnykh protsessakh –sovremennoye sostoyaniye problem [Role of glutamate receptor complex in the organism. Ligands of NMDA receptors in neurodegenerative processes – a modern state of the problem]. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii = Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2022;**20**(1):17–28. (In Russ.)
27. Sudkamp N., Shchyglo O., Manahan-Vaughan D. GluN2A or GluN2B subunits of the NMDA receptor contribute to changes in neuronal excitability and impairments in LTP in the hippocampus of aging mice but do not mediate detrimental effects of oligomeric A β (1–42). *Front. Aging Neurosci.* 2024;**16**:1377085. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2024.1377085>
28. Adell A. Brain NMDA receptors in schizophrenia and depression. *Biomolecules.* 2020;**10**:947. <https://doi.org/10.3390/biom10060947>
29. Miller O.H., Yang L., Wang C.C. et al. GluN2B-containing NMDA receptors regulate depression-like behavior and are critical for the rapid antidepressant actions of ketamine. *eLife.* 2014;**3**:e03581. <https://doi.org/10.7554/eLife.03581>
30. Wang H.Q., Wang Z.Z., Chen N.H. The receptor hypothesis and the pathogenesis of depression: genetic bases and biological correlates. *Pharmacol. Res.* 2021;**167**:105542. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105542>
31. Niu M., Yang X., Li Y. et al. Progresses in GluN2A-containing NMDA receptors and their selective regulators. *Cell Mol. Neurobiol.* 2023;**43**:139–153. <https://doi.org/10.1007/s10571-021-01185-1>
32. Zhang Z., Liu J., Fan C. et al. The GluN1/GluN2B NMDA receptor and metabotropic glutamate receptor 1 negative allosteric modulator has enhanced neuroprotection in a rat subarachnoid hemorrhage model. *Exp. Neurol.* 2018;**301**:13–25. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2017.12.005>
33. Smagin D.A., Galyamina A.G., Kovalenko I.L. et al. Differentsial'no ekspressiruyushchiesya geny neyromediatornykh sistem v dorsal'nom striatume samtsov myshey s dvigatel'nyimi narusheniyami [Differentially expressed neurotransmitter genes in the dorsal striatum of male mice with psychomotor disturbances]. *Zh. Vyssh. Nerv. Deyat. Im. I.P. Pavlova = I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity.* 2018;**68**(2):227–249. (In Russ.) <https://doi.org/10.7868/S0044467718020089>
34. Rubino E., Italia M., Giorgio E. et al. Exome sequencing reveals a rare damaging variant in *GRIN2C* in familial late-onset Alzheimer's disease. *Alz. Res. Ther.* 2025;**17**:21. <https://doi.org/10.1186/s13195-024-01661-y>
35. Lichnerova K., Kaniakova M., Skrenkova K. et al. Distinct regions within the GluN2C subunit regulate the surface delivery of NMDA receptors. *Front. Cell Neurosci.* 2014;**8**:375. <https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00375>

36. Xiong K., Lou S., Lian Z. et al. The GluN3-containing NMDA receptors. *Channels*. 2025;**19**:1. <https://doi.org/10.1080/19336950.2025.2490308>
37. Kehoe L.A., Bellone C., De Roo M. et al. GluN3A promotes dendritic spine pruning and destabilization during postnatal development. *J. Neurosci*. 2014;**34**:9213–9221. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5183-13.2014>
38. Hurley E.P., Mukherjee B., Fang L.Z. et al. GluN3A and excitatory glycine receptors in the adult hippocampus. *J. Neurosci*. 2024;**44**:e0401242024. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0401-24.2024>
39. Zhong W., Wu A., Berglund K. et al. Pathogenesis of sporadic Alzheimer's disease by deficiency of NMDA receptor subunit GluN3A. *Alzheimers Dement*. 2022;**18**:222–239. <https://doi.org/10.1002/alz.12398>
40. Hanson J.E., Yuan H., Perszyk R.E. et al. Therapeutic potential of N-methyl-D-aspartate receptor modulators in psychiatry. *Neuropsychopharmacology*. 2024;**49**:51–66. <https://doi.org/10.1038/s41386-023-01614-3>
41. Camp C.R., Banke T.G., Xing H. et al. Selective enhancement of the interneuron network and gamma-band power via GluN2C/GluN2D NMDA receptor potentiation. *J. Physiol*. 2025;**603**:4027–4049. <https://doi.org/10.1113/JP287891> (placeholder DOI; if you have a specific DOI, please insert it).
42. Tarrés-Gatius M., Miquel-Rio L., Campa L. et al. Involvement of NMDA receptors containing the GluN2C subunit in the psychotomimetic and antidepressant-like effects of ketamine. *Transl. Psychiat*. 2020;**10**:427. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-01110-y>
43. Lee J.H., Wei L., Deveau T.C. et al. Expression of the NMDA receptor subunit GluN3A (NR3A) in the olfactory system and its regulatory role on olfaction in the adult mouse. *Brain Struct. Funct*. 2016;**221**:3259–3273. <https://doi.org/10.1007/s00429-015-1099-3>
44. Bossi S., Dhanasobhon D., Ellis-Davies G.C.R. et al. GluN3A excitatory glycine receptors control adult cortical and amygdalar circuits. *Neuron*. 2022;**110**:2438–2454. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.05.005> (if your source uses a different DOI, please replace it).
45. Sanderson T.M., Amici M., Kokare D.M. et al. The role of the GluA1 subunit in the hippocampus and prefrontal cortex in animal models of depression. *Front. Pharmacol*. 2016;**7**:447. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00447>
46. Salpietro V., Dixon C.L., Guo H. et al. AMPA receptor GluA2 subunits are a cause of neurodevelopmental disorders. *Nat. Commun*. 2019;**10**:3094. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09787-9> (if your PDF mentions a different prefix DOI, insert it).
47. Diering G.H., Hugarin R.L. The AMPA receptor code of synaptic plasticity. *Neuron*. 2018;**100**:314–329. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.10.018>
48. Coombs I.D., Ziobro J., Krotov V. et al. A gain-of-function *GRIA2* variant associated with neurodevelopmental delay and seizures: functional characterization and targeted treatment. *Epilepsia*. 2022;**63**:e156–e163. <https://doi.org/10.1111/epi.17419>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Надей Ольга Владимировна – канд. биол. наук; науч. сотр.,
Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН,
Санкт-Петербург, Российская Федерация
E-mail: olganadej@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-3745-4255>

Поступила в редакцию 13.11.2025
После доработки 25.11.2025
Принята к публикации 27.11.2025

ABOUT THE AUTHORS

Nadei, Olga V. – Cand. Sc. (Biology); Research Officer, Sechenov Institute of Evolutionary
Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences,
St. Petersburg, Russian Federation
E-mail: olganadej@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-3745-4255>

Received November 13, 2025
Revised November 25, 2025
Accepted November 27, 2025