

DOI: 10.7868/S2658655X26040066  
УДК 616.853

Экспериментальная статья

## **Влияние D-серина на предрасположенность к аудиогенной эпилепсии и поведение крыс линии МД со стереотипным гиперкинезом**

**О.И. Прокудина<sup>1,\*</sup>, Р.В. Кожемякина<sup>1</sup>, Д.А. Чудинов<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>*Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Российская Федерация*

<sup>2</sup>*Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Российская Федерация*

*\*E-mail: petrenko@bionet.nsc.ru*

*Аннотация.* D-серин является лигандом глицинового сайта NMDA-рецепторов, и его экзогенное введение может оказывать анксиолитическое и прокогнитивное влияние. Крысы линии МД (от «маятникообразные движения») селекционированы на наличие стереотипного гиперкинеза в форме горизонтальных раскачиваний передней части туловища, а также характеризуются повышенной предрасположенностью к аудиогенной эпилепсии, сниженными способностями к обучению и изменениями в глутаматергической системе мозга. Целью работы было изучение влияния малых доз D-серина на характеристики аудиогенных приступов, на поведение в тестах открытого поля, светло-темной камеры и приподнятого крестообразного лабиринта и на пространственное обучение в лабиринте Барнс. Показано, что использованные дозы D-серина (50 и 100 мг/кг) не влияют на локомоторную активность в тестах открытого поля и приподнятого крестообразного лабиринта. В тесте светло-темной камеры было обнаружено увеличение доли животных, проявляющих реакцию застывания под действием D-серина. В тесте Барнс было показано, что введение 50 мг/кг D-серина не влияет ни на время нахождения убежища, ни на выбор стратегии поиска. Наиболее значимым результатом является обнаруженное снижение предрасположенности к аудиогенной эпилепсии у крыс линии МД под действием D-серина в дозе 100 мг/кг, что требует дальнейшего исследования.

*Ключевые слова:* D-серин, аудиогенная эпилепсия, стереотипии, тревожность, пространственное обучение, поведение, NMDA-рецепторы

*Финансирование.* Исследования поддержаны бюджетным проектом FWNR-2022-0019 и выполнены с использованием оборудования ЦКП «Центр генетических ресурсов лабораторных животных» Института цитологии и генетики СО РАН, поддержанного Минобрнауки России (уникальный идентификатор проекта RFMEFI62119X0023).

*Соблюдение этических стандартов.* Содержание крыс и экспериментальные процедуры находятся в соответствии с международными нормами этического обращения с животными и принципами Базельской декларации, а также одобрены Биоэтической комиссией Института цитологии и генетики СО РАН (протокол № 43 от 28.09.2018 г. и протокол № 214 от 25.02.2025 г.).

*Конфликт интересов.* Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией данной статьи.

*Вклад авторов в публикацию.* ПОИ – идея работы и планирование экспериментов; ПОИ, КРВ – сбор данных; ПОИ, ЧДА – обработка данных; ЧДА – оформление списка литературы; ПОИ – написание и редактирование манускрипта.

*Благодарности.* Авторы выражают глубокую благодарность к.б.н. Алехиной Татьяне Алексеевне за многолетнюю селекционную работу с крысами линии МД.

*Ссылка для цитирования:* Прокудина О.И., Кожемякина Р.В., Чудинов Д.А. Влияние D-серина на предрасположенность к аудиогенной эпилепсии и поведение крыс линии МД со стереотипным гиперкинезом. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова / Russian Journal of Physiology.* 2026. Т. 112. № 4. С. 923–946. <https://doi.org/10.7868/S2658655X26040066>

DOI: 10.7868/S2658655X26040066

Experimental Article

## Effect of D-Serine on the Predisposition to Audiogenic Epilepsy and Behavior in PM Rats with Stereotyped Hyperkinesia

O.I. Prokudina<sup>1,\*</sup>, R.V. Kozhemyakina<sup>1</sup>, D.A. Chudinov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation*

<sup>2</sup>*Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russian Federation*

\*E-mail: [petrenko@bionet.nsc.ru](mailto:petrenko@bionet.nsc.ru)

*Abstract.* D-serine is a ligand of the glycine-binding site of NMDA receptors, and its exogenous administration may produce anxiolytic and procognitive effects. PM rats (from “pendulum-like movements”) have been selectively bred for stereotyped hyperkinesia manifested as horizontal oscillatory movements of the anterior part of the body and are characterized by increased susceptibility to audiogenic epilepsy, impaired learning abilities, and alterations in the brain glutamatergic system. The objective of the study was to investigate the effects of low doses of D-serine on the characteristics of audiogenic seizures, as well as on behavior in the open field test, light-dark box and elevated plus maze tests, and spatial learning in the Barnes maze. The administration of the used doses of D-serine (50 and 100 mg/kg) had no effect on locomotor activity in the open field test and elevated plus maze. At the light-dark box test, an increased proportion of animals with freezing in response to D-serine administration was found. The Barnes maze test indicated that the administration

of 50 mg/kg D-serine does not influence the latency to enter the escape hole or the selection of search strategy. The most significant finding is the observed reduction in the predisposition to audiogenic epilepsy in PM rats administered D-serine at a dosage of 100 mg/kg, and further investigation is required.

*Keywords:* D-serine, audiogenic epilepsy, stereotypy, anxiety, spatial learning, behavior, NMDA receptors

*Funding.* This research was supported by budget project FWNR-2022-0019 and was carried out using equipment of the Center for Collective Use “Center for Genetic Resources of Laboratory Animals” of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, supported by the Ministry of Education and Science of the Russian Federation (Unique Project Identifier RFMEFI62119X0023).

*Ethics declarations.* Rat care and experimental procedures comply with international standards for the ethical treatment of animals and the principles of the Basel Declaration and were approved by the Bioethics Commission of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Protocol No. 43 of September 28, 2018, and Protocol No. 214 of February 25, 2025).

*Conflict of interests.* The authors declare no conflicts of interest related to the publication of this article.

*Authors contribution.* POI – conceived the idea and planned the experiments; POI, KRV – collected data; POI, ChDA – processed the data; ChDA – compiled the reference list; POI – wrote and edited the manuscript.

*Acknowledgements.* The authors express their deep gratitude to Tatyana Alekseevna Alekhina, Cand.Sc., for her many years of breeding work with MD rats.

*For Citation:* Prokudina O.I., Kozhemyakina R.V., Chudinov D.A. Effect of D-serine on the predisposition to audiogenic epilepsy and behavior in PM rats with stereotyped hyperkinesis. *Rossiiskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova / Russian Journal of Physiology.* 2026;112(4):923–946. (In Russ.)  
<https://doi.org/10.7868/S2658655X26040066>

## ВВЕДЕНИЕ

D-серин широко представлен в мозге млекопитающих, в том числе в мозге человека и грызунов [1]. Он является лигандом глицинового сайта субъединиц глутаматергических NMDA-рецепторов [2], что опосредует роль D-серина в широком спектре психических процессов. В литературе представлены данные о вовлеченности D-серина в нормальное и патологическое поведение [3, 4], патогенез тревожного расстройства [5], регуляцию реакций страха [6], процессов памяти и обучения [7, 8]. С нарушениями в сигнальном пути D-серина связывают патогенез некоторых неврологических и психических заболеваний – шизофрении [9, 10], депрессии [11], посттравматического расстройства [5], эпилепсии [12, 13], моторных нарушений [14]. Тот факт, что D-серин является естественным эндогенным лигандом глутаматергических рецепторов, привлекает к нему значительный интерес как к потенциальному лекарственному препарату.

В клинике D-серин используется при нарушениях когнитивных функций [15–17] и как вспомогательное терапевтическое средство при шизофрении [10, 18]. Однако анализ клинических случаев показывает, что на данный момент нет единых представлений о рациональной терапии D-серином [1, 19, 20]. Одна из причин этого – сложность регуляции глутаматергической трансмиссии [21–23]. Описаны случаи успешной терапии низкими дозами D-серина при отсутствии терапевтического эффекта высоких доз, а также снижение корректирующего действия препарата при его хроническом введении [18], что связывают в том числе и с феноменом интернализации NMDA-рецепторов [24]. Таким образом, представляется актуальным изучение дозозависимых эффектов препарата, особенно при использовании малых его доз.

Экспериментальные данные о влиянии D-серина на патологические признаки, в том числе на эпилепсию [12, 13, 25], неоднозначны. Обнаружены генотип-зависимые эффекты D-серина. В частности, ранее нами было выявлено негативное действие препарата на крыс линии ГК, модели кататонических нарушений (одного из симптомов, встречающихся при шизофрении), при заметном «положительном», анксиолитическом, влиянии D-серина на контрольных крыс Вистар [26]. В настоящей работе мы исследовали действие D-серина на селекционной модели, воспроизводящей другой аспект кататонического синдрома – моторные стереотипии. Линия крыс МД (от «маятникообразные движения») была создана в Институте цитологии и генетики СО РАН (г. Новосибирск) под руководством д.б.н. В.Г. Колпакова путем отбора крыс из популяции Вистар на предрасположенность к гиперкинезу в форме горизонтальных раскачиваний передней части туловища. На данный момент линия крыс МД имеет практически 100%-ную частоту проявления гиперкинезов, а также характеризуется повышенной предрасположенностью к аудиогенной эпилепсии, возникающей под действием сильного звукового сигнала (100 дБ) у 80–90% животных [27, 28]. Аудиогенный приступ (АП) у крыс линии МД начинается с волны двигательного возбуждения («wild running»). Двигательное возбуждение может либо остаться единственным проявлением АП, либо закончиться клонико-тоническими судорогами, либо – после паузы – повториться. Наиболее распространенный вариант АП у крыс линии МД – две волны двигательного возбуждения, в части случаев заканчивающиеся судорогами [27]. В нейротрансмиттерных системах мозга у крыс линии МД выявлены некоторые изменения по сравнению с крысами контрольной популяции Вистар [27, 29]. Отклонения затронули и глутаматергическую систему – у крыс линии МД обнаружен повышенный уровень глутамата в гиппокампе [30]. Также крысы линии МД характеризуются сниженными способностями к пространственному обучению [31, 32]. Стоит отметить, что для эпилепсии описана коморбидность с эмоциональными нарушениями, тревожным расстройством [33], изменениями когнитивной сферы [34, 35], что делает важным комплексную оценку эффектов D-серина на данной модели.

Целью работы было оценить эффекты малых доз D-серина на фоне генетической предрасположенности к патологическим реакциям – стереотипиям и эпилепсии. Для этого впервые было исследовано влияние D-серина на предрасположенность к аудиогенной эпилепсии, на поведение и на способности к обучению крыс линии МД с генетической предрасположенностью к стереотипному гиперкинезу.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### *Экспериментальные животные*

Исследование проведено на взрослых (4,5–5 месяцев) самцах крыс линии МД. Животные содержались в конвенциональном виварии Института цитологии и генетики СО РАН (Новосибирск) при естественном режиме освещения со свободным доступом к воде и корму (полнораационный гранулированный корм для лабораторных грызунов). Содержание крыс групповое, по 4 особи одного пола в клетке.

### *Схема эксперимента и препараты*

За 3 дня до начала тестирования интактных животных рассаживали в индивидуальные клетки, в которых содержали до конца эксперимента. За 45 мин до каждого теста крысам делали внутрибрюшинную инъекцию объемом 1 мл/кг веса. Животным контрольных групп вводили физиологический раствор, животным экспериментальных групп – D-серин («Sigma-Aldrich», Германия) в дозах либо 50 мг/кг, либо 100 мг/кг, растворенный в физиологическом растворе. Размер групп составлял 9–12 животных.

Были проведены три экспериментальные серии:

I. На первой когорте крыс было исследовано поведение в тесте открытого поля (ТОП), через сутки – предрасположенность к аудиогенной эпилепсии.

II. На второй когорте было исследовано тревожно-подобное поведение в тестах светло-темной камеры (СТК) и – через сутки – приподнятого крестообразного лабиринта (ПКЛ).

III. На третьей когорте крыс было исследовано влияние 50 мг/кг D-серина на пространственное обучение в лабиринте Барнс.

Тестирование проводили во второй половине дня при искусственном освещении, в свето- и звукоизолированном помещении без присутствия экспериментатора. Поведение животных в тестах фиксировали посредством видеокамеры. Видеозаписи обрабатывались исследователем, «слепым» к принадлежности животных к экспериментальным группам. Для анализа использовали программы автоматической и мануальной регистрации поведения EthoVision XT 15 («Noldus», Нидерланды) и Real Timer («НПК Открытая Наука», Россия), что позволило провести видеотрекинг животных и для каждого паттерна поведения зафиксировать число, длительность и латентный период. Экспериментальные установки перед каждой высадкой животных очищали с помощью воды, 70%-ного раствора этанола и высушивали бумажными салфетками.

### *Исследование предрасположенности к аудиогенной эпилепсии*

Для оценки аудиогенной эпилепсии использовали камеру из оргстекла размером 50 × 50 × 50 см, снабженную электрическим звонком с силой звука 100 дБ. Звук включали через 30 с после помещения крысы в камеру, выключали или после начала судорог или по истечении 90 с. Регистрировали латентный период и длительность волн двигательного возбуждения и судорог (с). После выключения звука или окончания судорожного приступа в течение 10 мин оценивали наличие и длительность катаlepsии (с).

### *Тест открытого поля*

Для ТОП использовали квадратную арену из серого пластика размером 97 × 97 см, с высотой стенок 40 см (кат. № TS1501-R5, «НПК Открытая наука», Россия). Крысу высаживали в центр арены в боксе для переноски. Освещение на полу установки составляло 350 люкс. В течение 5 мин в различных зонах арены (центр, периферия) регистрировали двигательную активность (длину пути, см), стойки на задних лапах с опорой (rearing) и без опоры (unsupported rearing) на стенку, эпизоды умывания (grooming), дефекацию.

### *Тест светло-темной камеры*

СТК состояла из двух отсеков (темного и светлого) размером 30 × 30 × 30 см, соединенных круглым отверстием диаметром 8 см. Высаживание проводили в светлый отсек освещенностью 350 люкс. Освещенность темного отсека составляла 10 люкс. В течение 5 мин оценивали: время в светлом отсеке, число переходов между отсеками, стойки и груминг в светлом отсеке, неполные выходы из темного отсека с последующим возвращением (stretched-attend posture, SAP), эпизоды застывания (freezing) – полной неподвижности без движений головы – в светлом отсеке.

### *Тест приподнятого крестообразного лабиринта*

ПКЛ представлял собой два открытых и два закрытых сбоку (высота стенок 40 см) рукава длиной по 50 см и шириной 10 см, расположенных на высоте 60 см от уровня пола. Уровень освещенности в открытых рукавах составлял 350 люкс, в закрытых – 130 люкс. Животное рукой высаживали в центр ПКЛ, мордой в открытый рукав, хвостом к экспериментатору. В течение 5 мин проводили видеотрекинг животного и оценивали нахождение в открытых/закрытых рукавах, переходы между рукавами, неполные выходы из закрытого рукава с последующим возвращением (stretched-attend posture, SAP), свешивания головы/плеч с открытого рукава вниз (head-dipping), стойки, груминг, эпизоды застывания.

### *Пространственное обучение в лабиринте Барнс*

Тестирование проводили на круглой арене диаметром 122 см с 18 лунками по периферии, размещенной на высоте 113 см от уровня пола (кат. № TS1101-R, «НПК Открытая наука», Россия). Уровень освещенности на поверхности лабиринта составлял 350 люкс. На стенах вокруг установки были размещены крупные контрастные изображения фигур (расстоянии от центра лабиринта составляло около 1,5 м). Процедура тестирования включала в себя трехминутные сессии с обучением (1 раз в день в течение 5 дней) и проверку навыка (на 7-й день) [26]. Животное высаживали в центр лабиринта в боксе для переноски. Оценивали латентный период захода в целевую лунку (отсек с убежищем), длину пройденного пути до захода в целевую лунку (см), среднюю скорость перемещения (см/с), число ошибок (исследованных нецелевых лунок), стратегию поиска целевой лунки (пространственная, серийная, случайная). Пространственной считалась стратегия при направленном движении крысы к целевой лунке (допускалось обследование 2 соседних лунок); серийной считалась стратегия, при которой заходу в целевую лунку предшествовало последовательное обследование более 2 лунок; случайной – при бессистемном обследовании лунок, в том числе с пересечением центра лабиринта [32, 36].

### Статистика

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft, США). Проверку нормальности распределения данных выполняли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для оценки результатов тестирования аудиогенной эпилепсии, а также поведения в ТОП, СТК и ПКЛ использовали дисперсионный анализ Kruskal–Wallis ANOVA (в качестве фактора взят препарат). Апостериорные сравнения проводили с использованием критерия Манна–Уитни с учетом поправки Бонферрони на множественные сравнения (для трех групп критический уровень значимости был принят  $p < 0,017$ ). Анализ обучения в лабиринте Барнс проведен с помощью дисперсионного анализа ANOVA для повторных измерений (в качестве факторов взяты день обучения и препарат). Для апостериорных сравнений использовали критерий Tukey HSD. Сравнение результатов, полученных при проверке навыка в лабиринте Барнс, проведено с использованием  $t$ -критерия Стьюдента. Сравнение долей проведено с использованием точного теста Фишера. Данные, отвечающие нормальному распределению, представлены как средние значения и ошибка среднего ( $M \pm SEM$ ), в обратном случае – в виде медианы и межквартильного интервала (Me [Q1–Q3]). Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### *Аудиогенная эпилепсия и постиктальная катаlepsия*

Обнаружено влияние D-серина на характеристики АП у крыс линии МД. В группе, получавшей 100 мг/кг D-серина, обнаружено снижение доли животных, предрасположенных к АП (рис. 1).

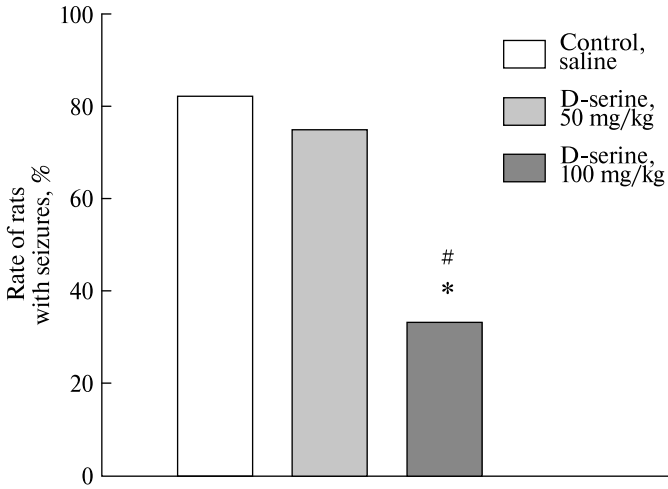
Было обнаружено увеличение латентного периода первой волны двигательного возбуждения (табл. 1) под действием 100 мг/кг D-серина у тех животных, которые продемонстрировали АП ( $H(2, N = 22) = 6,43; p = 0,040$ ). Вероятно, можно говорить и о тенденции к снижению доли животных, проявляющих судорожные припадки, в группе, получавшей 100 мг/кг D-серина, по сравнению с контрольной ( $p = 0,06$ ). Длительность единственного случая судорог в этой группе была ниже средней длительности судорог в двух других группах, но в связи с малой выборкой для проверки данной находки требуется проведение дополнительных экспериментов.

Различий в длительности постиктальной катаlepsии между экспериментальными группами не обнаружено.

### *Поведение в ТОП, ПКЛ, СТК*

В тесте открытого поля не выявлено влияния D-серина в дозах 50 и 100 мг/кг на измеряемые показатели поведения (локомоторную, смещенную, исследовательскую активность) крыс линии МД.

Тревожно-подобное поведение было исследовано в тестах светло-темной камеры и ПКЛ. В тесте ПКЛ не было обнаружено различий в поведении в результате введения D-серина. В тесте СТК найдено влияние препарата на реакцию застывания. Под действием D-серина выявлено увеличение доли застывающих животных в светлом отсеке СТК (рис. 2). При этом у животных, проявивших реакцию застывания, было обнаружено снижение латентного периода фризинга в группе крыс,



**Рис. 1.** Изменение доли крыс с аудиогенными приступами под влиянием D-серина. \* –  $p = 0,026$ : D-серин, 100 мг/кг vs контрольная группа (физиологический раствор); # –  $p = 0,049$ : D-серин, 100 мг/кг vs D-серин, 50 мг/кг. Точный тест Фишера,  $n = 11-12$

**Fig. 1.** Change in the proportion of rats with audiogenic seizures under the influence of D-serine. \* –  $p = 0,026$ : D-serine, 100 mg/kg vs. control group (saline); # –  $p = 0,049$ : D-serine, 100 mg/kg vs D-serine, 50 mg/kg. Fisher's exact test,  $n = 11-12$

**Таблица 1.** Изменение характеристик аудиогенных приступов под действием D-серина

**Table 1.** Changes in the characteristics of audiogenic seizures in PM rats under the influence of D-serine

Признак \ Группа, доза	Контроль, физ. раствор ( $n = 11$ )	D-серин, 50 мг/кг ( $n = 12$ )	D-серин, 100 мг/кг ( $n = 12$ )
Латентный период волны двигательного возбуждения у крыс с АП, Ме [Q1–Q3]	10 [8–12] $n = 9$	9 [7–9] $n = 9$	11.5 [11–25] # $n = 4$
Доля крыс с судорогами (число животных)	45,5% (5 из 11)	33,3% (4 из 12)	8,3% (1 из 12)
Число крыс с судорожным АП	5 из 9	4 из 9	1 из 4
Длительность судорог, с	15,0 ± 2,1	15,5 ± 1,9	3

АП – аудиогенный приступ. # –  $p = 0,017$ ,  $U = 2,5$ : D-серин, 100 мг/кг vs D-серин, 50 мг/кг.

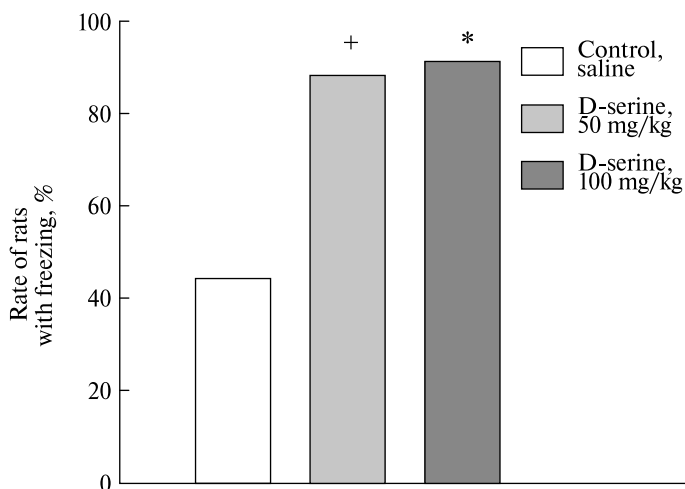
AS – audiogenic seizures. # –  $p = 0.017$ ,  $U = 2.5$ : D-serine, 100 mg/kg vs. D-serine, 50 mg/kg.

получавших 100 мг/кг D-серина, по сравнению с крысами, получавшими препарат в дозе 50 мг/кг ( $H(2, N = 22) = 9,68; p = 0,008$ ) (рис. 3). Различия между группой, получавшей 100 мг/кг препарата, и контрольной группой не достигли уровня статистической значимости с учетом поправки Бонферрони ( $p = 0,04; U = 5,0$ ).

### Пространственное обучение в лабиринте Барнс

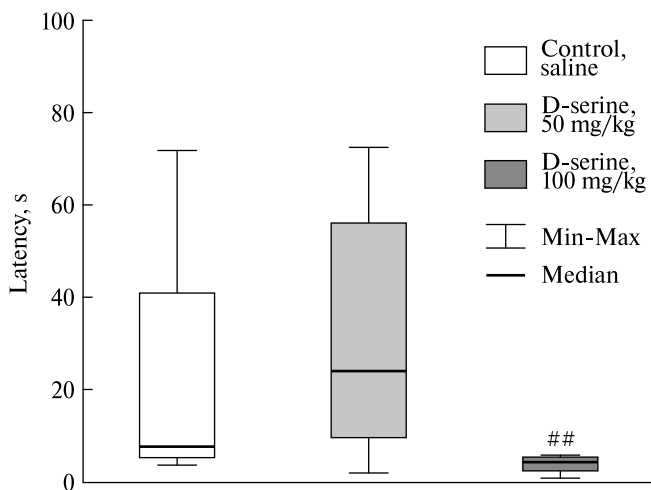
В лабиринте Барнс при оценке пространственного обучения использовали одну дозу D-серина, 50 мг/кг. В первый день тренинга самостоятельно нашли целевую лунку с убежищем 10% крыс контрольной группы и 50% крыс, получавших D-серин (различия недостоверны:  $p = 0,07$ , точный тест Фишера). Общая исследовательская активность, определяемая по числу исследованных лунок в первый день обучения [36], не различалась в группах, получавших препарат и физиологический раствор.

К 5-му дню обучения в убежище самостоятельно заходили все животные обеих групп. На основной показатель успешности обучения – время нахождения убежища – введение D-серина в этой дозе на крыс линии МД влияния не оказало. Посредством ANOVA для повторных измерений выявлен эффект дня ( $F[4,64] = 10,62; p < 0,001$ ) на время нахождения убежища (рис. 4а). Эффект препарата, а также взаимодействие препарата и дня тестирования не выявлены. Для пройденной дистанции также показан только эффект дня обучения ( $F[4,64] = 10,11; p < 0,001$ ), апостериорные сравнения с использованием критерия Tukey HSD межгрупповых различий не выявили (рис. 4б).



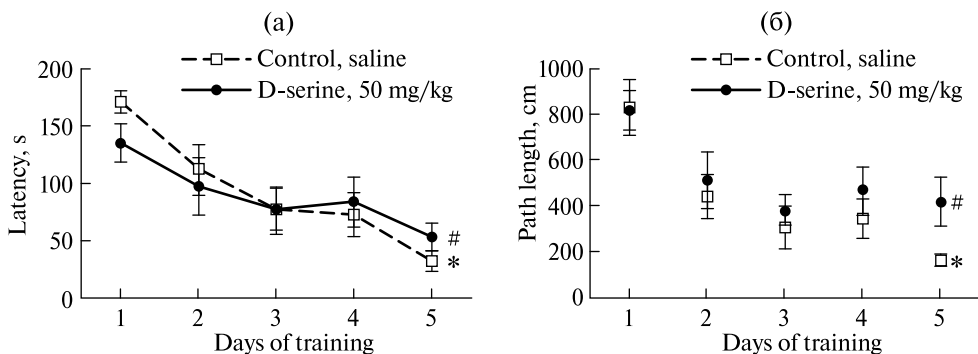
**Рис. 2.** Изменение доли крыс, проявляющих реакцию застывания в светлом отсеке светло-темной камеры под влиянием D-серина. \* –  $p = 0,023$ : D-серин, 100 мг/кг vs контрольная группа (физиологический раствор); + –  $p = 0,043$ : D-серин, 50 мг/кг vs контрольная группа (физиологический раствор). Точный тест Фишера,  $n = 9-12$

**Fig. 2.** Change in the proportion of rats with freezing reaction in the light compartment of the light-dark box. \* –  $p = 0,023$ : D-serine, 100 mg/kg vs. control group (saline); + –  $p = 0,043$ : D-serine, 50 mg/kg vs. control group (saline). Fisher's exact test,  $n = 9-12$



**Рис. 3.** Латентный период застывания в светлом отсеке светло-темной камеры. ## –  $p = 0,006$ ,  $U = 8,5$ : D-серин, 100 мг/кг vs D-серин, 50 мг/кг. Данные представлены как Me [Q1–Q3],  $n = 4–10$

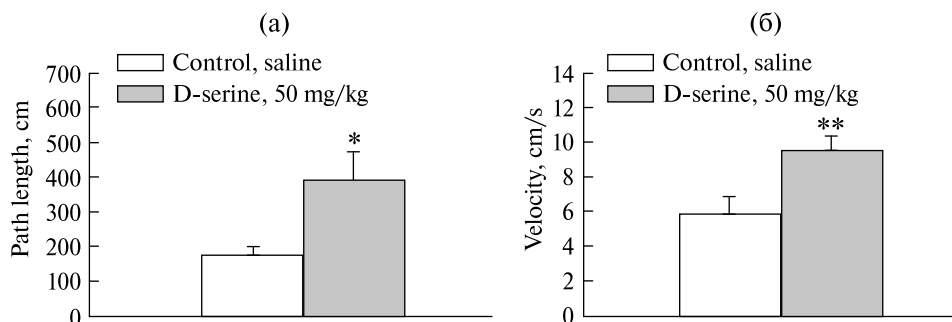
**Fig. 3.** Latency of freezing reaction in the light compartment of the light-dark box. ## –  $p = 0,006$ ,  $U = 8,5$ : D-serine, 100 mg/kg vs. D-serine, 50 mg/kg. Data are expressed as Me [Q1–Q3],  $n = 4–10$



**Рис. 4.** Время нахождения убежища и пройденный путь в лабиринте Барнс в процессе обучения. \* –  $p < 0,05$ : контрольная группа (физиологический раствор), 1-й день vs 5-й день; # –  $p < 0,05$ : D-серин, 50 мг/кг, 1-й день vs 5-й день. (а) – латентный период нахождения убежища (с). (б) – пройденный путь до убежища (см). Значения представлены как  $M \pm SEM$ ,  $n = 10$

**Fig. 4.** Latency to locate escape hole and path length in the Barnes maze test during training. \* –  $p < 0,05$ : control group (saline), day 1 vs. day 5; # –  $p < 0,05$ : D-serine, 50 mg/kg, day 1 vs. day 5. (a) – latency to enter escape hole (s). (б) – total path lengths (cm). Data are expressed as  $M \pm SEM$ ,  $n = 10$

При проверке навыка латентный период нахождения убежища в контрольной группе и группе, получавшей препарат, не различался. Однако в группе, получавшей D-серин, обнаружено увеличение пройденной дистанции и, соответственно, более высокая скорость перемещения животных (рис. 5).



**Рис. 5.** Пройденный путь и скорость перемещения в лабиринте Барнс при проверке навыка. \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ : D-серин, 50 мг/кг vs контрольная группа (физиологический раствор). Значения представлены как  $M \pm SEM$ ,  $n = 10$ . (а) – пройденный путь до убежища (см). (б) – средняя скорость перемещения (см/с)

**Fig. 5.** Path length to escape and mean speed in the probe trial of the Barnes maze test. \* –  $p < 0.05$ , \*\* –  $p < 0.01$ : D-serine, 50 mg/kg vs. control group (saline). Data are expressed as  $M \pm SEM$ ,  $n = 10$ . (a) – total path lengths (cm). (b) – mean velocity (cm/s)

Число ошибок (обследованных нецелевых лунок) ни в дни обучения, ни в день проверки навыка в контрольных и экспериментальных группах не различались.

Анализ стратегий, используемых животными для нахождения целевой лунки, показал, что начиная с 3-го дня обучения в обеих группах преобладает серийная стратегия (70–80%) для поиска убежища. Вне зависимости от дня обучения, 10–30% животных используют случайную стратегию и 0–10% – пространственную, что совпадает с полученными ранее результатами [32]. Различий в предпочтении стратегий поиска под влиянием препарата не получено.

В табл. 2 представлено обобщение полученных результатов.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Известно, что у людей, страдающих эпилепсией, могут наблюдаться нарушения в когнитивной сфере [34, 35], что делает важным поиск подходов, корректирующих эти дефициты. D-серин задействован в регуляции процессов памяти, внимания и обучения [4] и модулирует синаптическую пластичность [3, 37, 38]. У здоровых добровольцев как молодого [15], так и пожилого возрастов [17] под действием D-серина было обнаружено улучшение когнитивных функций, в частности пространственной памяти. На данный момент D-серин описан как достаточно безопасный для человека в дозах до 120 мг/кг [39]. Тем не менее как у человека, так и у крыс выявлена нефротоксичность при использовании высоких доз D-серина [39]. У животных, моделирующих патологические состояния нервной системы, под действием D-серина описано возникновение моторных нарушений – появление тиков [40], снижение двигательной активности в ПКЛ и лабиринте Барнс [26], что подчеркивает необходимость оценки эффектов D-серина на различных эндотипах. В данной работе мы использовали относительно малые и безопасные дозы препарата, для которых доказано, что внутрибрюшинное введение вызывает увеличение уровня D-серина в структурах мозга [41, 42], а также оказывает влияние на поведение [7, 43].

**Таблица 2.** Влияние D-серина на аудиогенную эпилепсию и на аспекты поведения крыс линии МД**Table 2.** Effects of D-serine on audiogenic epilepsy and on behavioral aspects in PM rats

Параметры (тесты)	D-серин, доза	50 мг/кг	100 мг/кг
Аудиогенная эпилепсия		NS	↓
Тревожно-подобное поведение (ПКЛ; СТК)		NS	NS
Застывание (СТК)		↑	↑
Исследовательская активность (ТОП)		NS	NS
Локомоция (ТОП; ПКЛ)		NS	NS
Исследовательское поведение (тест Барнс, день 1-й)		NS	
Локомоция (тест Барнс, дни 1-й – 5-й)		NS	
Локомоция (тест Барнс, день 7-й)		↑	
Пространственное обучение (тест Барнс)		NS	

ПКЛ – приподнятый крестообразный лабиринт, СТК – светло-темная камера, ТОП – тест открытого поля. NS – нет изменений по сравнению с контрольной группой; ↑ – увеличение по сравнению с контрольной группой (физиологический раствор); ↓ – снижение по сравнению с контрольной группой (физиологический раствор).

ЕРМ – elevated plus-maze, LDB – light-dark box, OF – open field test. NS – represents no statistical significance; ↑ – represents increase vs. control group (saline); ↓ – represents decrease vs. control group (saline).

В экспериментальных моделях эпилепсии у животных нередко отмечаются нарушения памяти и процессов научения [44, 45]. Результаты наших предыдущих исследований свидетельствуют о дефиците пространственной памяти у крыс линии МД, предрасположенных к стереотипному гиперкинезу и аудиогенной эпилепсии [31, 32]. В данном эксперименте 50 мг/кг D-серина не оказали влияния на результаты обучения крыс линии МД в лабиринте Барнс, так же как и ранее не повлияли на крыс линии ГК с генетической кататонией [26]. В ряде экспериментов D-серин оказывал прокогнитивное действие в зависимости от дозы и от дизайна исследования. У крыс Вистар 50 мг/кг D-серина, получаемые ежедневно в дни обучения в лабиринте Барнс, уменьшили время поиска убежища [26]. У мышей BALB/c было отмечено улучшение долговременной и кратковременной памяти как при однократном, так и при субхроническом введении 50 мг/кг D-серина [7]. Введение крысам Спрейг-Доули 100 мг/кг D-серина за 40 мин до ежедневных испытаний показало эффективность препарата при обучении в тесте Морриса [43]. В работах другой научной группы доза D-серина 100 мг/кг в тесте Морриса оказалась неэффективна, а улучшение показателей обучения у крыс Вистар наблюдалось только при дозе 1 г/кг [37]. Обогащенная D-серином диета (32 мг/кг/день за неделю до тестирования и во время эксперимента) скомпенсировала имеющийся тяжелый дефицит пространственного научения в тесте Морриса у крыс с пилокарпиновой эпилепсией и сниженным уровнем D-серина в коре и в гиппокампе [44]. Длительное внутрибрюшинное введение D-серина в дозе 60 мг/кг крысам Спрейг-Доули, подвергавшимся хроническому воздействию свинца, восстановило имеющееся у них расстройство пространственной памяти в тесте Морриса, этот эффект авторы связывают

с сопутствующим увеличением экспрессии GluN2A-субъединиц глутаматергических NMDA-рецепторов в гиппокампе [8]. Возможно, режим введения D-серина крысам линии МД в тесте Барнс оказался нерелевантным для возникновения соответствующих изменений в рецепторном аппарате.

При субхроническом внутрибрюшинном введении 50 мг/кг D-серина в лабиринте Барнс на 7-й день эксперимента нами было обнаружено увеличение двигательной активности у крыс МД. У крыс кататонической линии ГК такая же доза D-серина, напротив, вызывала снижение данного параметра [26]. В литературе нам не удалось найти схожих данных для этого теста, но известно, что в ТОП не было обнаружено влияния на локомоторную активность у мышей даже при хроническом введении [3, 46].

В ТОП нами не выявлено влияния 50 и 100 мг/кг D-серина на двигательную активность крыс линии МД, что совпадает с данными других исследователей. У крыс даже при использовании больших доз (до 1 г/кг) в ТОП не было обнаружено влияния на локомоцию [47]. Также нами не было обнаружено действия выбранных доз на двигательную активность и тревожно-подобное поведение в ПКЛ. В отношении влияния агонистов NMDA-рецепторов на тревожно-подобное поведение описаны различные эффекты на фоне разных генотипов и конституциональных особенностей экспериментальных животных. Так, D-серин оказал анксиолитическое действие в ПКЛ на крыс Спрейг-Доули [47] и крыс Вистар, но не на крыс линии ГК с наследственной кататонией [26]. В СТК у крыс линии МД не было замечено изменения таких параметров, характеризующих тревожно-подобное поведение, как латентный период захода в темный отсек, время в светлом отсеке и др. Однако D-серин увеличил долю животных, проявляющих реакцию застывания в этом тесте, и снизил латентный период фризинга в группе, получившей препарат в дозе 100 мг/кг. У предрасположенных к кататонии крыс линии ГК под действием такой же дозы была обнаружена тенденция к снижению латентного периода застывания в ПКЛ, и эта же доза снизила у них двигательную активность [26]. На крыс линии МД, судя по результатам проведенных тестов, D-серин не оказал седативного действия, и увеличение доли застывающих животных в тесте СТК можно интерпретировать как тревожно-подобную реакцию. Анксиогенный эффект D-серина продемонстрирован в некоторых работах. При подкожном введении в дозе 600 мг/кг у мышей в ПКЛ [48] и при введении в дорсальную область периакведуктального серого вещества у крыс в приподнятом Т-образном лабиринте [49] D-серин усиливал тревожно-подобное поведение. Вместе с тем в рамках другой экспериментальной парадигмы описано снижение времени замирания и переключение на активную стратегию избегания во время выработки условной реакции страха у крыс Спрег-Доули при введении D-серина в область медиальной префронтальной коры, что находится в некотором противоречии с полученными на линии МД данными – усилению пассивного типа реагирования в стрессирующих условиях СТК [6]. Вероятно, эффекты D-серина на реакцию застывания в условиях светло-темной камеры у крыс линии МД могут быть опосредованы взаимодействием глутаматергической и ГАМК-ергической или моноаминергической систем [50], что требует изучения, т.к. на данном этапе недостаточно данных, характеризующих эти медиаторные системы у крыс линии МД. Известно, что у крыс линии Крушинского–Молодкиной, характеризующихся крайне высокой предрасположенностью к аудиогенным судорогам, D-серин несколько усилил постиктальную каталепсию, находящуюся под дофаминергическим контролем [40]. В работе других исследователей, напротив, D-серин облегчал брадикинезию,

вызванную галоперидолом, а D-циклосерин, также являющийся лигандом глицинового сайта NMDA-рецепторов, снижал нейролептическую каталепсию [51].

Наиболее значимым результатом данной работы нам представляется обнаруженное у крыс линии МД снижение предрасположенности к аудиогенной эпилепсии под воздействием D-серина в дозе 100 мг/кг. Поскольку D-серин является коагонистом NMDA-рецепторов, то в свете представлений о роли глутаматергических рецепторов в инициации и развитии судорог более ожидаемым было бы увидеть усиление АП в результате стимуляции D-серином глицинового сайта GluN1-субъединицы NMDA-рецепторов. В литературе приводятся данные, подтверждающие проконвульсантное действие D-серина. Показано, что D-серин у мышей дозозависимо усиливал действие стимуляторов NMDA-рецепторов, вызывающих судороги [52], и ослаблял действие противоэпилептического препарата [53]. Уменьшение уровня D-серина в гиппокампе или нарушение его связывания с NMDA-рецепторами ведет к снижению судорожной активности у мышей в модели височной эпилепсии [13]. С другой стороны, с 90-х годов 20-го века [25] существуют исследования, демонстрирующие, напротив, антиконвульсантное действие D-серина. D-серин усиливал эффект противосудорожных препаратов, при внутривенном введении повышал порог судорожной реакции у мышей, подвергнутых киндлингу [25]. Показано, что введение D-серина не изменило тяжесть и частоту приступов у крыс с хронической пилокарпиновой эпилепсией [44]. При хроническом введении крысам линии Крушинского—Молодкиной с аудиогенной эпилепсией «D-серин несколько снизил интенсивность судорог» [40]. У киндлинг-резистентных животных был обнаружен повышенный уровень D-серина, который рассматривается авторами как эндогенный противосудорожный защитный механизм [54]. Поскольку эти данные противоречили теории о роли глутаматных рецепторов в судорогах и о механизмах действия противоэпилептических препаратов, было высказано предположение, что противосудорожный эффект D-серина не может быть объяснен его взаимодействием с GluN1-субъединицей [25]. Дальнейшие работы в этой области показали, что D-серин связывается не только с глициновым сайтом GluN1-субъединицы NMDA-рецептора, но и с другими глицин-связывающими субъединицами ионотропных глутаматергических рецепторов, в частности с GluN3-субъединицами [55]. Более того, с GluN3A-субъединицей D-серин связывается с гораздо более высокой аффинностью, чем с GluN1 [23]. Изначально считалось, что высокая экспрессия GluN3-субъединиц характерна для раннего постнатального периода [55], но последующие исследования подтвердили присутствие и функциональную значимость этой субъединицы в мозге и во взрослом возрасте. Кроме того, экспрессия субъединицы GluN3A повышена при ряде заболеваний, связанных с нарушением нейроразвития, в том числе и при височной эпилепсии [56]. GluN3-субъединицы могут входить в состав глутамат-чувствительных тригетеромерных рецепторных комплексов GluN1/GluN2/GluN3, присутствующих как минимум в нейронах гиппокампа и коры головного мозга, а также объединяться с субъединицами GluN1, образуя возбуждающие глицин-чувствительные рецепторы [23, 57]. Предполагается, что рецепторы GluN1/GluN3 способны *in vivo* регулировать активность как возбуждающих, так и тормозных нейронов [21], а D-серин является их антагонистом [55]. Значимость комплексов GluN1/GluN2/GluN3 остается дискуссионной, однако накапливаются данные о том, что NMDA-рецепторы, содержащие субъединицы GluN3A или GluN3B, выступают как функциональные антагонисты «классических» дигетеромерных NMDA-рецепторов [23]. В работах Beesley с соавт. показано, что, связываясь с GluN3-субъединицей тригетеромерного

NMDA-рецептора, D-серин ингибирует глутаматергическую передачу [12, 22]. Нельзя исключить, что противосудорожный эффект D-серина, обнаруженный в нашем и других исследованиях, а также эффекты, выявляемые в поведенческих тестах, опосредованы взаимодействием препарата с GluN3-субъединицей.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аудиогенная эпилепсия грызунов может быть рассмотрена как модель генерализованных клонико-тонических судорожных припадков человека. Результаты, полученные в данной работе на крысах линии МД со стереотипным гиперкинезом, свидетельствуют о потенциальном защитном действии D-серина по отношению к аудиогенным судорогам. Современные противоэпилептические препараты служат для купирования судорожных приступов и не предотвращают эпилептогенез. Внутренние противоэпилептогенные механизмы, к которым, вероятно, относится сигнальный путь D-серина, можно рассматривать как фармакологические мишени для превентивной терапии эпилепсии. Однако влияние D-серина как на судорожную активность, так и на поведение, остается плохо изученным. Полученные данные указывают на то, что D-серин, применяемый на определенном генетическом фоне, может оказывать неблагоприятное действие на такие коморбидные с эпилепсией состояния, как тревожность. Слабая согласованность данных, связанная, по-видимому, и с разнообразием способов введения препарата, и с эндофенотипами экспериментальных животных, и со сложностью регуляции эффектов D-серина, включающей феномены десенситизации и интернализации NMDA-рецепторов, делает необходимым дальнейшее уточнение молекулярных механизмов его действия.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hashimoto A., Nishikawa T., Hayashi T. et al. The presence of free D-serine in rat brain. *FEBS Lett.* 1992. Vol. 296. No. 1. Pp. 33–36. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(92\)80397-y](https://doi.org/10.1016/0014-5793(92)80397-y)
2. Mothet J.P., Parent A.T., Wolosker H. et al. D-serine is an endogenous ligand for the glycine site of the N-methyl-D-aspartate receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2000. Vol. 97. No. 9. Pp. 4926–4931. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.9.4926>
3. Chen Z., Tang Z., Zou K. et al. D-Serine produces antidepressant-like effects in mice through suppression of BDNF signaling pathway and regulation of synaptic adaptations in the nucleus accumbens. *Mol. Med.* 2021. Vol. 27. 127. <https://doi.org/10.1186/s10020-021-00389-x>
4. Arizanovska D., Emodogo J.A., Lally A.P. et al. Cross species review of the physiological role of D-serine in translationally relevant behaviors. *Amino Acids.* 2023. Vol. 55. Pp. 1501–1517. <https://doi.org/10.1007/s00726-023-03338-6>
5. Wolosker H., Balu D.T. D-Serine as the gatekeeper of NMDA receptor activity: implications for the pharmacologic management of anxiety disorders. *Transl. Psychiatry.* 2020. Vol. 10. 184. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-00870-x>
6. Саульская Н.Б., Сусорова М.А. D-серин снижает уровень внеклеточного серотонина в медиальной префронтальной коре и усиливает формирование реакции страха у крыс. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2024. Т. 110. № 9. С. 1406–1419. <https://doi.org/10.31857/S0869813924090095>

7. Bado P., Madeira C., Vargas-Lopes C. et al. Effects of low-dose D-serine on recognition and working memory in mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011. Vol. 218. No. 3. Pp. 461–470. <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2330-4>
8. Bo J.-Z., Xue L., Li S. et al. D-serine reduces memory impairment and neuronal damage induced by chronic lead exposure. *Neural Regen. Res*. 2021. Vol. 16. No. 4. Pp. 836–841. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.297086>
9. Cho S.-E., Na K.-S., Cho S.-J., Kang S.G. Low D-serine levels in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci. Lett*. 2016. Vol. 634. Pp. 42–51. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.10.006>
10. Kantrowitz J.T., Epstein M.L., Beggel O. et al. Neurophysiological mechanisms of cortical plasticity impairments in schizophrenia and modulation by the NMDA receptor agonist D-serine. *Brain*. 2016. Vol. 139. Pt 12. Pp. 3281–3295. <https://doi.org/10.1093/brain/aww262>
11. Zhang W., Wang W., Zhou Y., Wang J. A comparative study of blood and hippocampal D-serine change patterns in drug-naïve patients and animal models of depression. *Psychiatry Res*. 2025. Vol. 348. 116453. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2025.116453>
12. Beesley S., Sullenberger T., Ailani R. et al. D-Serine intervention in the medial entorhinal area alters TLE-related pathology in CA1 hippocampus via the temporoammonic pathway. *Neuroscience*. 2021. Vol. 453. Pp. 168–186. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2020.10.025>
13. Sha L., Wang Y., Meng P. et al. Pharmacological inhibition of PSPH reduces serine levels and epileptic seizures. *Nat. Chem. Biol*. 2025. Vol. 21. Pp. 1742–1753. <https://doi.org/10.1038/s41589-025-01920-5>
14. Lemmon M.E., Grados M., Kline T. et al. Efficacy of glutamate modulators in tic suppression: a double-blind, randomized control trial of D-serine and riluzole in Tourette syndrome. *Pediatr. Neurol*. 2015. Vol. 52. No. 6. Pp. 629–634. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.02.002>
15. Levin R., Dor-Abarbanel A.E., Edelman S. et al. Behavioral and cognitive effects of the N-methyl-D-aspartate receptor co-agonist D-serine in healthy humans: initial findings. *J. Psychiatr. Res*. 2015. Vol. 61. Pp. 188–195. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.12.007>
16. Guercio G.D., Panizzutti R. Potential and challenges for the clinical use of D-serine as a cognitive enhancer. *Front. Psychiatry*. 2018. Vol. 9. 14. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00014>
17. Avellar M., Scoriels L., Madeira C. et al. The effect of D-serine administration on cognition and mood in older adults. *Oncotarget*. 2017. Vol. 7. No. 13. Pp. 11881–11888. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.7691>
18. Sehatpour P., Iosifescu D.V., De Baun H.M. et al. Dose-dependent augmentation of neuroplasticity-based auditory learning in schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled, randomized, target engagement clinical trial of the NMDA glutamate receptor agonist D-serine. *Biol. Psychiatry*. 2023. Vol. 94. No. 2. Pp. 164–173. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2023.01.015>
19. Nemani K., Goff D.C. Dose finding for D-serine enhancement of plasticity in schizophrenia. *Biol. Psychiatry*. 2023. Vol. 94. No. 2. Pp. 106–107. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2023.04.022>
20. Nishikawa T., Umino A., Umino M. D-Serine in the treatment of psychosis. In: *NeuroPsychopharmacotherapy*. Cham: Springer, 2022. Pp. 1963–1976.

21. Bossi S., Pizzamiglio L., Paoletti P. Excitatory GluN1/GluN3A glycine receptors (eGlyRs) in brain signaling. *Trends Neurosci.* 2023. Vol. 46. No. 9. Pp. 667–681. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2023.05.002>
22. Beesley S., Kumar S.S. The t-N-methyl-d-aspartate receptor: making the case for D-Serine to be considered its inverse co-agonist. *Neuropharmacology.* 2023. Vol. 238. 109654. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2023.109654>
23. Pérez-Otaño I., Larsen R.S., Wesseling J.F. Emerging roles of GluN3-containing NMDA receptors in the CNS. *Nat. Rev. Neurosci.* 2016. Vol. 17. No. 10. Pp. 623–635. <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.92>
24. Nong Y., Huang Y.-Q., Ju W. et al. Glycine binding primes NMDA receptor internalization. *Nature.* 2003. Vol. 422. No. 6929. Pp. 302–307. <https://doi.org/10.1038/nature01497>
25. Löscher W., Wlaź P., Rundfeldt C. et al. Anticonvulsant effects of the glycine/NMDA receptor ligands D-cycloserine and D-serine but not R-(+)-HA-966 in amygdala-kindled rats. *Br. J. Pharmacol.* 1994. Vol. 112. No. 1. Pp. 97–106. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1994.tb13036.x>
26. Прокудина О.И., Алехина Т.А. Влияние D-серина на тревожно-подобное поведение и способность к пространственному обучению крыс линии ГК, селекционированных на предрасположенность к кататоническим реакциям. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии.* 2021. Т. 57. № 6. С. 510–518. <https://doi.org/10.31857/S0044452921060085>
27. Алехина Т.А., Прокудина О.И., Плеканчук В.С. и др. Моноамины мозга в раннем онтогенезе и эффекты селекции у крыс с поведенческой стереотипией. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии.* 2025. Т. 61. № 1. С. 16–25. <https://doi.org/10.31857/S0044452925010021>
28. Barykina N.N., Chuguy V.F., Prokudina O.I. et al. Confirmation of a positive genetic relationship between pendulum movements, audiogenic epilepsy, catalepsy, and “Nervousness” in rats. *Russ. J. Genet.* 2007. Vol. 43. No. 7. Pp. 819–824. <https://doi.org/10.1134/S1022795407070150>
29. Ryazanova M.A., Plekanchuk V.S., Prokudina O.I. et al. Animal models of hypertension (ISIAH rats), catatonina (GC rats), and audiogenic epilepsy (PM rats) developed by breeding. *Biomedicines.* 2023. Vol. 11. No. 7. 1814. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11071814>
30. Plekanchuk V.S., Ryazanova M.A. Studying the glutamatergic system of the brain in PM rat strain with pendulum-like movements and predisposition to audiogenic epilepsy. *J. Evol. Biochem. Physiol.* 2025. Vol. 61. Pp. 249–260. <https://doi.org/10.1134/S002209302501020X>
31. Барыкина Н.Н., Чугуй В.Ф., Алехина Т.А. и др. Обучение крыс, предрасположенных к кататоническим состояниям, в водном тесте Морриса. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова.* 2009. Т. 59. № 6. С. 728–735.
32. Плеканчук В.С., Прокудина О.И., Рязанова М.А. Социальное поведение и пространственная ориентация у линий крыс с генетической предрасположенностью к кататонии (ГК) и стереотипиям (МД). *Вавиловский журнал генетики и селекции.* 2022. Т. 26. № 3. С. 281–289. <https://doi.org/10.18699/VJGB-22-35>
33. Hingray C., McGonigal A., Kotwas I., Micoulaud-Franchi J.A. The relationship between epilepsy and anxiety disorders. *Curr. Psychiatry Rep.* 2019. Vol. 21. No. 6. 40. <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1029-9>

34. Operto F.F., Pastorino G.M.G., Viggiano A. et al. Epilepsy and cognitive impairment in childhood and adolescence: a mini-review. *Curr. Neuropharmacol.* 2023. Vol. 21. No. 9. Pp. 1646–1665. <https://doi.org/10.2174/1570159X20666220706102708>
35. Novak A., Vizjak K., Rakusa M. Cognitive impairment in people with epilepsy. *J. Clin. Med.* 2022. Vol. 11. No. 1. 267. <https://doi.org/10.3390/jcm11010267>
36. Gawel K., Gibula-Grabska E., Gibula-Erymatej E. et al. Assessment of spatial learning and memory in the Barnes maze task in rodents – methodological considerations. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 2019. Vol. 392. No. 1. Pp. 1–18. <https://doi.org/10.1007/s00210-018-1589-y>
37. Zhang Z., Gong N., Wang W. et al. Bell-shaped D-serine actions on hippocampal long-term depression and spatial memory retrieval. *Cereb. Cortex.* 2008. Vol. 18. No. 10. Pp. 2391–2401. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn008>
38. Postnikova T.Y., Diespirov G.P., Amakhin D.V. et al. Impairments of long-term synaptic plasticity in the hippocampus of young rats during the latent phase of the lithium-pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22. No. 24. 13355. <https://doi.org/10.3390/ijms222413355>
39. Meftah A., Hasegawa H., Kantrowitz J.T. D-Serine: a cross species review of safety. *Front. Psychiatry.* 2021. Vol. 12. 726365. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.726365>
40. Сурина Н.М., Федотова И.Б., Полетаева И.И. Глутаматергическая регуляция аудиогенных судорог и постиктальной каталепсии у крыс линии Крушинского-Молодкиной: влияние дизоцилпина и D-серина. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии.* 2024. Т. 60. № 5. С. 544–552. <https://doi.org/10.31857/S0044452924050081>
41. Onozato M., Nakazawa H., Ishimaru K. et al. Alteration in plasma and striatal levels of d-serine after d-serine administration with or without nicergoline: an in vivo microdialysis study. *Heliyon.* 2017. Vol. 3. e00399. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2017.e00399>
42. Hasegawa H., Masuda N., Natori H. et al. Pharmacokinetics and toxicokinetics of d-serine in rats. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2019. Vol. 162. Pp. 264–271. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.09.026>
43. Stouffer E.M., Petri H.L., Devan B.D. Effect of D-serine on a delayed match-to-place task for the water maze. *Behav. Brain Res.* 2004. Vol. 152. No. 2. Pp. 447–452. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2003.10.008>
44. Klatte K., Kirschstein T., Otte D. et al. Impaired D-serine-mediated cotransmission mediates cognitive dysfunction in epilepsy. *J. Neurosci.* 2013. Vol. 33. No. 32. Pp. 13066–13080. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5423-12.2013>
45. Varlamova E.G., Kuldaeva V.P., Mitina N.N. et al. Generation and characterization of three novel mouse mutant strains susceptible to audiogenic seizures. *Cells.* 2024. Vol. 13. No. 21. 1747. <https://doi.org/10.3390/cells13211747>
46. Zachar G., Kemecei R., Papp S.M. et al. D-Aspartate consumption selectively promotes intermediate-term spatial memory and the expression of hippocampal NMDA receptor subunits. *Sci. Rep.* 2021. Vol. 11. 6166. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85360-w>
47. Wang X.-Q., Zhong X.-L., Li Z.-B. et al. Differential roles of hippocampal glutamatergic receptors in neuropathic anxiety-like behavior after partial sciatic nerve ligation in rats. *BMC Neurosci.* 2015. Vol. 16. 14. <https://doi.org/10.1186/s12868-015-0150-x>

48. Labrie V., Clapcote S.J., Roder J.C. Mutant mice with reduced NMDA-NR1 glycine affinity or lack of D-amino acid oxidase function exhibit altered anxiety-like behaviors. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2009. Vol. 91. No. 4. Pp. 610–620. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2008.09.016>
49. Santos P., Bittencourt A.S., Schenberg L.C., Carobrez A.P. Elevated T-maze evaluation of anxiety and memory effects of NMDA/glycine-B site ligands injected into the dorsal periaqueductal gray matter and the superior colliculus of rats. *Neuropharmacology*. 2006. Vol. 51. No. 2. Pp. 203–212. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2006.03.016>
50. Millan M.J. The neurobiology and control of anxious states. *Prog. Neurobiol.* 2003. Vol. 70. No. 2. Pp. 83–244. [https://doi.org/10.1016/s0301-0082\(03\)00087-x](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(03)00087-x)
51. Shimizu S., Sogabe S., Yanagisako R. et al. Glycine-B-binding site stimulants of NMDA receptors alleviate extrapyramidal motor disorders by activating the nigrostriatal dopaminergic pathway. *Int. J. Mol. Sci.* 2017. Vol. 18. No. 7. 1416. <https://doi.org/10.3390/ijms18071416>
52. Singh L., Oles R.J., Tricklebank M.D. Modulation of seizure susceptibility in the mouse by the strychnine-insensitive glycine recognition site of the NMDA receptor-ion channel complex. *Br. J. Pharmacol.* 1990. Vol. 99. No. 2. Pp. 285–288. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1990.tb14695.x>
53. White H.S., Harmsworth W.L., Sofia R.D., Wolf H.H. Felbamate modulates the strychnine-insensitive glycine receptor. *Epilepsy Res.* 1995. Vol. 20. No. 1. Pp. 41–48. [https://doi.org/10.1016/0920-1211\(94\)00066-6](https://doi.org/10.1016/0920-1211(94)00066-6)
54. Kaur N., Singh T., Kumar S., Goel R.K. Neurochemical evidence based suggested therapy for safe management of epileptogenesis. *Epilepsy Behav.* 2017. Vol. 72. Pp. 8–16. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.04.004>
55. Chatterton J.E., Awobuluyi M., Premkumar L.S. et al. Excitatory glycine receptors containing the NR3 family of NMDA receptor subunits. *Nature*. 2002. Vol. 415. No. 6873. Pp. 793–798. <https://doi.org/10.1038/nature715>
56. Pfisterer U., Petukhov V., Demharter S. et al. Identification of epilepsy-associated neuronal subtypes and gene expression underlying epileptogenesis. *Nat. Commun.* 2020. Vol. 11. 5038. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18752-7>
57. Stroebel D., Mony L., Paoletti P. Glycine agonism in ionotropic glutamate receptors. *Neuropharmacology*. 2021. Vol. 193. 108631. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108631>

## REFERENCES

1. Hashimoto A., Nishikawa T., Hayashi T. et al. The presence of free D-serine in rat brain. *FEBS Lett.* 1992;296(1):33–36. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(92\)80397-y](https://doi.org/10.1016/0014-5793(92)80397-y)
2. Mothet J.P., Parent A.T., Wolosker H. et al. D-serine is an endogenous ligand for the glycine site of the N-methyl-D-aspartate receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2000;97(9):4926–4931. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.9.4926>
3. Chen Z., Tang Z., Zou K. et al. D-Serine produces antidepressant-like effects in mice through suppression of BDNF signaling pathway and regulation of synaptic adaptations in the nucleus accumbens. *Mol. Med.* 2021;27:127. <https://doi.org/10.1186/s10020-021-00389-x>
4. Arizanovska D., Emodogo J.A., Lally A.P. et al. Cross-species review of the physiological role of D-serine in translationally relevant behaviors. *Amino Acids.* 2023;55:1501–1517. <https://doi.org/10.1007/s00726-023-03338-6>

5. Wolosker H., Balu D.T. D-Serine as the gatekeeper of NMDA receptor activity: implications for the pharmacologic management of anxiety disorders. *Transl. Psychiatry*. 2020;**10**:184. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-00870-x>
6. Saulskaya N.B., Susorova M.A. D serin snizhayet uroven' vnekletochnogo serotonina v medial'noy prefrontal'noy kore i usilivayet formirovaniye reaktsii strakha u krysa [D-Serine Reduces Extracellular Serotonin Levels in the Medial Prefrontal Cortex and Enhances Fear Response Formation in Rats]. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova = Russian Journal of Physiology*. 2024;**110**(9):1406–1419. (In Russ.) <https://doi.org/10.31857/S0869813924090095>
7. Bado P., Madeira C., Vargas-Lopes C. et al. Effects of low-dose D-serine on recognition and working memory in mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011;**218**(3):461–470. <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2330-4>
8. Bo J.-Z., Xue L., Li S. et al. D-serine reduces memory impairment and neuronal damage induced by chronic lead exposure. *Neural Regen. Res*. 2021;**16**(4):836–841. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.297086>
9. Cho S.-E., Na K.-S., Cho S.-J., Kang S.G. Low D-serine levels in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci. Lett*. 2016;**634**:42–51. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.10.006>
10. Kantrowitz J.T., Epstein M.L., Beggel O. et al. Neurophysiological mechanisms of cortical plasticity impairments in schizophrenia and modulation by the NMDA receptor agonist D-serine. *Brain*. 2016;**139**(Pt 12):3281–3295. <https://doi.org/10.1093/brain/aww262>
11. Zhang W., Wang W., Zhou Y., Wang J. A comparative study of blood and hippocampal D-serine change patterns in drug-naïve patients and animal models of depression. *Psychiatry Res*. 2025;**348**:116453. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2025.116453>
12. Beesley S., Sullenberger T., Ailani R. et al. D-serine intervention in the medial entorhinal area alters TLE-related pathology in CA1 hippocampus via the temporoammonic pathway. *Neuroscience*. 2021;**453**:168–186. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2020.10.025>
13. Sha L., Wang Y., Meng P. et al. Pharmacological inhibition of PSPH reduces serine levels and epileptic seizures. *Nat. Chem. Biol*. 2025;**21**:1742–1753. <https://doi.org/10.1038/s41589-025-01920-5>
14. Lemmon M.E., Grados M., Kline T. et al. Efficacy of glutamate modulators in tic suppression: a double-blind, randomized control trial of D-serine and riluzole in Tourette syndrome. *Pediatr. Neurol*. 2015;**52**(6):629–634. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.02.002>
15. Levin R., Dor-Abarbanel A.E., Edelman S. et al. Behavioral and cognitive effects of the N-methyl-D-aspartate receptor co-agonist D-serine in healthy humans: initial findings. *J. Psychiatr. Res*. 2015;**61**:188–195. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.12.007>
16. Guercio G.D., Panizzutti R. Potential and challenges for the clinical use of D-serine as a cognitive enhancer. *Front. Psychiatry*. 2018;**9**:14. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00014>
17. Avellar M., Scoriels L., Madeira C. et al. The effect of D-serine administration on cognition and mood in older adults. *Oncotarget*. 2017;**7**(13):11881–11888. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.7691>

18. Sehatpour P., Iosifescu D.V., De Baun H.M. et al. Dose-dependent augmentation of neuroplasticity-based auditory learning in schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled, randomized, target engagement clinical trial of the NMDA glutamate receptor agonist D-serine. *Biol. Psychiatry*. 2023;**94**(2):164–173.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2023.01.015>
19. Nemani K., Goff D.C. Dose finding for D-serine enhancement of plasticity in schizophrenia. *Biol. Psychiatry*. 2023;**94**(2):106–107.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2023.04.022>
20. Nishikawa T., Umino A., Umino M. D-Serine in the treatment of psychosis. In: *NeuroPsychopharmacotherapy*. Cham: Springer; 2022, Pp. 1963–1976.
21. Bossi S., Pizzamiglio L., Paoletti P. Excitatory GluN1/GluN3A glycine receptors (eGlyRs) in brain signaling. *Trends Neurosci*. 2023;**46**(9):667–681.  
<https://doi.org/10.1016/j.tins.2023.05.002>
22. Beesley S., Kumar S.S. The t-N-methyl-d-aspartate receptor: making the case for D-serine to be considered its inverse co-agonist. *Neuropharmacology*. 2023;**238**:109654.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2023.109654>
23. Pérez-Otaño I., Larsen R.S., Wesseling J.F. Emerging roles of GluN3-containing NMDA receptors in the CNS. *Nat. Rev. Neurosci*. 2016;**17**(10):623–635.  
<https://doi.org/10.1038/nrn.2016.92>
24. Nong Y., Huang Y.-Q., Ju W. et al. Glycine binding primes NMDA receptor internalization. *Nature*. 2003;**422**(6929):302–307. <https://doi.org/10.1038/nature01497>
25. Löscher W., Wlaż P., Rundfeldt C. et al. Anticonvulsant effects of the glycine/NMDA receptor ligands D-cycloserine and D-serine but not R-(+)-HA-966 in amygdala-kindled rats. *Br. J. Pharmacol*. 1994;**112**(1):97–106.  
<https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1994.tb13036.x>
26. Prokudina O.I., Alekhina T.A. Vliyaniye D serina na trevozhno podobnoye povedeniye i sposobnost' k prostranstvennomu obucheniyu kryis liniii GK, selektsionirovannykh na predispolozhennost' k katatonicheskim reaktsiyam [Effect of D-serine on Anxiety-like Behavior and Spatial Learning Ability in GC Rats Selected for the Predisposition to Catatonic Reactions]. *Zhurnal evolyutsionnoy biokhimii i fiziologii = Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2021;**57**(6):510–518. (In Russ.) <https://doi.org/10.31857/S0044452921060085>
27. Alekhina T.A., Prokudina O.I., Plekanchuk V.S. et al. Monoaminy mozga v rannem ontogeneze i efekty selektsii u kryis s povedencheskoy stereotipiyey [Brain monoamines in early ontogenesis and selection effects in rats with behavioral stereotypy]. *Zhurnal evolyutsionnoy biokhimii i fiziologii = Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2025;**61**:16–25. (In Russ.)  
<https://doi.org/10.31857/S0044452925010021>
28. Barykina N.N., Chuguy V.F., Prokudina O.I. et al. Confirmation of a positive genetic relationship between pendulum movements, audiogenic epilepsy, catalepsy, and “Nervousness” in rats. *Russ. J. Genet*. 2007;**43**(7):819–824.  
<https://doi.org/10.1134/S1022795407070150>
29. Ryazanova M.A., Plekanchuk V.S., Prokudina O.I. et al. Animal models of hypertension (ISIAH rats), catatonia (GC rats), and audiogenic epilepsy (PM rats) developed by breeding. *Biomedicines*. 2023;**11**(7):1814.  
<https://doi.org/10.3390/biomedicines11071814>

30. Plekanchuk V.S., Ryazanova M.A. Studying the glutamatergic system of the brain in PM rat strain with pendulum-like movements and predisposition to audiogenic epilepsy. *J. Evol. Biochem. Physiol.* 2025;**61**:249–260. <https://doi.org/10.1134/S002209302501020X>
31. Barykina N.N., Chuguy V.F., Alekhina T.A. et al. Training of rats prone to catatonic states in the Morris water test. *Zh. Vyssh. Nervn. Deyatel. im. I.P. Pavlov.* 2009;**59**:728–735. (In Russ.)
32. Plekanchuk V.S., Prokudina O.I., Ryazanova M.A. Sotsial'noye povedeniye i prostanstvennaya oriyentatsiya u liniy kryss s geneticheskoy predraspolzhennost'yu k katatonii (GK) i stereotipiyam (MD) [Social behavior and spatial orientation in rat strains with genetic predisposition to catatonia (GC) and stereotypes (PM)]. *Vavilovskiy zhurnal genetiki i seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding.* 2022;**26**(3):281–289. (In Russ.) <https://doi.org/10.18699/VJGB-22-35>
33. Hingray C., McGonigal A., Kotwas I., Micoulaud-Franchi J.A. The relationship between epilepsy and anxiety disorders. *Curr. Psychiatry Rep.* 2019;**21**(6):40. <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1029-9>
34. Operto F.F., Pastorino G.M.G., Viggiano A. et al. Epilepsy and cognitive impairment in childhood and adolescence: a mini-review. *Curr. Neuropharmacol.* 2023;**21**(9):1646–1665. <https://doi.org/10.2174/1570159X20666220706102708>
35. Novak A., Vizjak K., Rakusa M. Cognitive impairment in people with epilepsy. *J. Clin. Med.* 2022;**11**(1):267. <https://doi.org/10.3390/jcm11010267>
36. Gawel K., Gibula E., Marszalek-Grabska M. et al. Assessment of spatial learning and memory in the Barnes maze task in rodents – methodological consideration. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 2019;**392**(1):1–18. <https://doi.org/10.1007/s00210-018-1589-y>
37. Zhang Z., Gong N., Wang W. et al. Bell-shaped D-serine actions on hippocampal long-term depression and spatial memory retrieval. *Cereb. Cortex.* 2008;**18**(10):2391–2401. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn008>
38. Postnikova T.Y., Diespirov G.P., Amakhin D.V. et al. Impairments of long-term synaptic plasticity in the hippocampus of young rats during the latent phase of the lithium-pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;**22**(24):13355. <https://doi.org/10.3390/ijms222413355>
39. Meftah A., Hasegawa H., Kantrowitz J.T. D-Serine: a cross-species review of safety. *Front. Psychiatry.* 2021;**12**:726365. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.726365>
40. Surina N.M., Fedotova I.B., Poletaeva I.I. Glutamatergicheskaya regulyatsiya audiogennykh sudorog i postiktal'noy katalepsi u kryss linii Krushinskogo Molodkinoy: vliyaniye dizotsilpina i D serina [Glutamatergic regulation of the audiogenic seizures and postictal catalepsy in Krushinsky–Molodkina strain rats: effects of dizocilpine and D-serine]. *Zhurnal evolyutsionnoy biokhimii i fiziologii = J. Evol. Biochem. Physiol.* 2024;**60**(5):544–552. (In Russ.) <https://doi.org/10.31857/S0044452924050081>
41. Onozato M., Nakazawa H., Ishimaru K. et al. Alteration in plasma and striatal levels of D-serine after D-serine administration with or without nicergoline: an in vivo microdialysis study. *Heliyon.* 2017;**3**:e00399. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2017.e00399>
42. Hasegawa H., Masuda N., Natori H. et al. Pharmacokinetics and toxicokinetics of D-serine in rats. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2019;**162**:264–271. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.09.026>

43. Stouffer E.M., Petri H.L., Devan B.D. Effect of D-serine on a delayed match-to-place task for the water maze. *Behav. Brain Res.* 2004;**152**(2):447–452. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2003.10.008>
44. Klatte K., Kirschstein T., Otte D. et al. Impaired D-serine-mediated cotransmission mediates cognitive dysfunction in epilepsy. *J. Neurosci.* 2013;**33**(32):13066–13080. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5423-12.2013>
45. Varlamova E.G., Kuldaeva V.P., Mitina N.N. et al. Generation and characterization of three novel mouse mutant strains susceptible to audiogenic seizures. *Cells.* 2024;**13**(21):1747. <https://doi.org/10.3390/cells13211747>
46. Zachar G., Kemecei R., Papp S.M. et al. D-Aspartate consumption selectively promotes intermediate-term spatial memory and the expression of hippocampal NMDA receptor subunits. *Sci. Rep.* 2021;**11**:6166. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85360-w>
47. Wang X.-Q., Zhong X.-L., Li Z.-B. et al. Differential roles of hippocampal glutamatergic receptors in neuropathic anxiety-like behavior after partial sciatic nerve ligation in rats. *BMC Neurosci.* 2015;**16**:14. <https://doi.org/10.1186/s12868-015-0150-x>
48. Labrie V., Clapcote S.J., Roder J.C. Mutant mice with reduced NMDA-NR1 glycine affinity or lack of D-amino acid oxidase function exhibit altered anxiety-like behaviors. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2009;**91**(4):610–620. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2008.09.016>
49. Santos P., Bittencourt A.S., Schenberg L.C., Carobrez A.P. Elevated T-maze evaluation of anxiety and memory effects of NMDA/glycine-B site ligands injected into the dorsal periaqueductal gray matter and the superior colliculus of rats. *Neuropharmacology.* 2006;**51**(2):203–212. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2006.03.016>
50. Millan M.J. The neurobiology and control of anxious states. *Prog. Neurobiol.* 2003;**70**(2):83–244. [https://doi.org/10.1016/s0301-0082\(03\)00087-x](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(03)00087-x)
51. Shimizu S., Sogabe S., Yanagisako R. et al. Glycine-binding site stimulants of NMDA receptors alleviate extrapyramidal motor disorders by activating the nigrostriatal dopaminergic pathway. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;**18**(7):1416. <https://doi.org/10.3390/ijms18071416>
52. Singh L., Oles R.J., Tricklebank M.D. Modulation of seizure susceptibility in the mouse by the strychnine-insensitive glycine recognition site of the NMDA receptor/ion channel complex. *Br. J. Pharmacol.* 1990;**99**(2):285–288. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1990.tb14695.x>
53. White H.S., Harmsworth W.L., Sofia R.D., Wolf H.H. Felbamate modulates the strychnine-insensitive glycine receptor. *Epilepsy Res.* 1995;**20**(1):41–48. [https://doi.org/10.1016/0920-1211\(94\)00066-6](https://doi.org/10.1016/0920-1211(94)00066-6)
54. Kaur N., Singh T., Kumar S., Goel R.K. Neurochemical evidence-based suggested therapy for safe management of epileptogenesis. *Epilepsy Behav.* 2017;**72**:8–16. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.04.004>
55. Chatterton J.E., Awobuluyi M., Premkumar L.S. et al. Excitatory glycine receptors containing the NR3 family of NMDA receptor subunits. *Nature.* 2002;**415**(6873):793–798. <https://doi.org/10.1038/nature715>
56. Pfisterer U., Petukhov V., Demharter S. et al. Identification of epilepsy-associated neuronal subtypes and gene expression underlying epileptogenesis. *Nat. Commun.* 2020;**11**:5038. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18752-7>
57. Stroebel D., Mony L., Paoletti P. Glycine agonism in ionotropic glutamate receptors. *Neuropharmacology.* 2021;**193**:108631. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108631>

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Прокудина Ольга Игоревна – канд. биол. наук; науч. сотр., Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (ИЦиГ СО РАН), Новосибирск, Российская Федерация  
E-mail: petrenko@bionet.nsc.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-2168-8989>

Кожемякина Римма Валерьевна – мл. науч. сотр., Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (ИЦиГ СО РАН), Новосибирск, Российская Федерация  
E-mail: korimma@bionet.nsc.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-8948-1127>

Чудинов Данила Андреевич – магистрант, ФЕН НГУ; лаборант, Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (ИЦиГ СО РАН), Новосибирск, Российская Федерация  
E-mail: chudinovda@bionet.nsc.ru  
<https://orcid.org/0009-0005-6637-0746>

Поступила в редакцию 14.11.2025  
После доработки 05.12.2025  
Принята к публикации 10.12.2025

## ABOUT THE AUTHORS

Prokudina, Olga I. – Cand. Sc. (Biology); Research Officer, Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (ICG SB RAS), Novosibirsk, Russian Federation  
E-mail: petrenko@bionet.nsc.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-2168-8989>

Kozhemyakina, Rimma V. – Research Assistant, Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (ICG SB RAS), Novosibirsk, Russian Federation  
E-mail: korimma@bionet.nsc.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-8948-1127>

Chudinov, Danila A. – Master's Degree student, Faculty of Natural Sciences NSU, Laboratory Assistant, Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (ICG SB RAS), Novosibirsk, Russian Federation  
E-mail: chudinovda@bionet.nsc.ru  
<https://orcid.org/0009-0005-6637-0746>

Received November 14, 2025  
Revised December 05, 2025  
Accepted December 10, 2025