

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

УДК 577.218

doi: 10.26907/2542-064X.2022.2.196-211

ДИНАМИКА ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ *Sert*, *Htr4a* И *Bdnf* В КРОВИ КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ СТРЕССЕ

Е.В. Валеева^{1,2}, И.И. Семина¹, А.Г. Галеева^{2,3}, О.А. Кравцова²

¹Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, 420015, Россия

²Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, 420008, Россия

³Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности,
г. Казань, 420075, Россия

Аннотация

В работе проведена оценка изменения уровня экспрессии генов *Sert*, *Htr4a* и *Bdnf* в крови крыс линии Вистар, которые подвергались влиянию разного типа хронического стресса (плавание с грузом, иммобилизация и комбинированное воздействие данных стрессоров) в течение 270 дней. Показано, что на 180-й день эксперимента воздействие изучаемых типов хронического стресса приводило к повышению уровня экспрессии гена *Sert* как у самок, так и у самцов. Однако на 270-й день в группе самок, подвергаемых иммобилизации, экспрессия гена *Sert* повышалась, а в группе самцов – снижалась. Уровень экспрессии гена *Htr4a* снижался у самцов на 270-е сутки в ответ на все типы стрессоров в отличие от самок. Уровень экспрессии гена *Bdnf* снижался на 270-е сутки под действием комбинированных стрессоров у самцов и у самок, подвергаемых иммобилизации. Таким образом, уровень экспрессии некоторых генов, отвечающих за периферическую серотониновую передачу, при воздействии хронического стресса зависит от половой принадлежности, длительности воздействия и типа стрессовых факторов.

Ключевые слова: хронический стресс, серотонин, экспрессия генов, *Sert*, *Htr4a*, *Bdnf*

Введение

Стресс – это комплекс реакций организма в ответ на стрессоры [1]. В ряде исследований показано, что хронический стресс (долговременное воздействие неблагоприятных факторов) является первопричиной развития психопатологий (депрессии, тревожности, дистимии) и изменения системы внутреннего подкрепления (ответ на вознаграждение) [1–4].

Серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-НТ) – биогенный моноамин и ключевой нейромедиатор серотонинергической системы, нейротрансмиссия которого нарушается при стрессе. Периферический серотонин контролирует работу важных систем. Его основная доля в организме синтезируется в желудочно-кишечном тракте, он участвует в процессах гемостаза, формирования иммунных клеток в ответ на воспаление, регуляции частоты сердечных сокращений, тонуса сосудов [6]. Данный серотонин не проходит гематоэнцефалический барьер, поэтому центральный и периферический моноамины образуют два разных пула. Серотонин

в центральной нервной системе модулирует процессы гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, таким образом контролируя такие функции мозга, как реакция на стресс [5].

5-НТ выполняет важную роль в иммунных реакциях. Секреция серотонина тромбоцитами модулирует рекрутирование и активацию лейкоцитов. При продолжительном воздействии хронического стресса в организме развивается воспаление, в процессе которого серотонин начинает интенсивно выделяться тромбоцитами [7]. Так, концентрация серотонина в крови может увеличиваться в более чем 1000 раз при активации тромбоцитов из-за физического или психического стресса [8]. В дальнейшем это способствует высвобождению цитокинов и хемокинов [7]. Тромбоциты поглощают данный периферический гормон из крови через транспортер серотонина (*Sert*), таким образом поддерживая постоянный уровень серотонина в кровотоке [9, 10].

Уровень экспрессии гена *Sert* может зависеть от вида стресса и стрессовой восприимчивости. В частности, было показано, что в крови у людей с острым ответом на основные жизненные стрессоры уровень мРНК *Sert* снижается в отличие от людей с нормальным ответом [11]. М. Медина-Мартел с соавторами выдвинули предположение о том, что изменения, вызванные хроническим стрессом в серотонинергической системе и связанные с патогенезом психических расстройств, могут быть также связаны с аналогичными изменениями в иммунных клетках [12].

Серотонин выполняет широкий спектр различных функций путем связывания с рецепторами клеток тканей. Рецепторы серотонина, одним из которых является рецептор 4-го типа (5-НТ4R, HTR4A), представлены в таких иммунных клетках, как моноциты/макрофаги, дендритные и эндотелиальные клетки [13]. Поскольку долговременное стрессовое воздействие ведет к депрессии, данный рецептор является мишенью для терапевтического лечения психоневрологических патологий [14]. Было также обнаружено, что у крыс с ангедонией (пониженной способностью испытывать удовольствие), являющейся одним из симптомов депрессии, наблюдается пониженное количество *Htr4a* в гиппокампе [15].

Нейротрофический фактор мозга (*Bdnf*) является секреторным белком, регулирующим развитие и функцию нервных цепей, который экспрессируется в центральной и периферической нервной системе [16]. Кодированный его ген *Bdnf* экспрессируется и в ряде периферических тканей и в ранее упоминаемых форменных элементах крови, таких как тромбоциты, которые хранят около 90% белка [17]. Интересно, что уровень *Bdnf*, синтезируемый клетками головного мозга и другими органами, может модулировать его уровни в кровотоке [18]. Существует достаточно большое количество исследований по влиянию различных моделей стресса на уровень экспрессии гена *Bdnf*, однако полученные данные носят противоречивый характер [19, 20].

Таким образом, внимание к генам *Htr4a*, *Sert*, *Bdnf* как маркерам серотониновой передачи вызвано тем, что помимо их роли в модуляции серотонина в ЦНС при хроническом стрессе изменение уровня экспрессии изучаемых генов может наблюдаться, предположительно, и в периферической крови крыс. Поэтому целью настоящего исследования является оценка показателей уровня экспрессии генов *Sert*, *Htr4a* и *Bdnf* в крови при воздействии хронического

стресса в условиях иммобилизации и интенсивной физической нагрузки на модели крыс линии Вистар.

1. Материалы и методы

Самцов и самок крыс линии Вистар ($n = 54$, 256–316 г; $n = 34$, 202–266 г, на момент начала эксперимента, соответственно) приобретали в питомнике лабораторных животных «Столбовая» (Московская обл., Россия). Всех грызунов содержали согласно инструкции по содержанию и уходу за лабораторными животными (ГОСТ 33215-2014) с соблюдением Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных исследованиях (Страсбург, 1986 г.). Исследование одобрено локальным этическим комитетом Казанского федерального (Приволжского) университета (протокол № 20 от 27 декабря 2019 г.).

1.1. Моделирование хронического стресса. Моделирование различных типов хронического стресса начинали в возрасте 90 дней, на момент окончания эксперимента возраст крыс составлял 12 месяцев. Для моделирования различных типов хронического стресса были сформированы 4 группы животных: 1 – интактные ($n = 21$, 9 самок и 12 самцов) (контрольная группа); 2 – крысы, подвергавшиеся стрессу по тесту «Вынужденное плавание с грузом», моделирующему интенсивную физическую активность ($n = 19$, 7 самок и 12 самцов) (группа ФН); 3 – животные, подвергавшиеся иммобилизационному стрессу ($n = 22$, 7 самок и 15 самцов) (группа ИС); 4 – крысы, которые подвергались комплексной, физической и иммобилизационной нагрузке ($n = 26$, 11 самок и 15 самцов) (группа ФН+ИС).

Хронический стресс, вызванный интенсивной физической нагрузкой, моделировали с использованием теста «Вынужденное плавание с грузом» в водном бассейне (НПК «Открытая наука», Россия) ($d = 150$ см, $h = 60$ см) (продолжительность плавания – 7 мин, с грузом 8% от массы тела) с периодичностью 2 раза в неделю в течение 270 сут [21].

Хронический иммобилизационный стресс у крыс вызывали ежедневной 90-минутной иммобилизацией на протяжении 14 дней каждые 90 дней в специальном пенале-фиксаторе (16.5×5.5 см) перед очередной точкой забора крови [22].

При комбинированном воздействии крыс подвергали стрессовым факторам из 2-й и 3-й групп в те же временные точки, однако иммобилизацию крыс в день вынужденного плавания с грузом не проводили.

1.2. Определение уровня экспрессии генов. Для выделения РНК проводили забор крови из хвостовой вены у одних и тех же крыс в начале эксперимента (3-месячные крысы), далее через 90, 180 и 270 дней исследования на следующий день после воздействия стрессовых факторов (6-, 9-месячные и годовалые соответственно). После отделения сыворотки из 150 мкл форменных элементов крови получали суммарную РНК с помощью набора ExtractRNA (ЗАО «Евроген», г. Москва, Россия) с последующим синтезом кДНК (MMLV RT kit (ЗАО «Евроген», г. Москва, Россия) согласно инструкции фирмы-производителя.

Для оценки уровня содержания мРНК исследуемых генов применяли метод ПЦР в реальном времени с использованием коммерческого набора qPCRMix-HS

Табл. 1

Нуклеотидная последовательность специфических праймеров и их температурные условия отжига

Ген	Последовательность праймера от 5' к 3'		Температура отжига, °С
	Прямой	Обратный	
<i>Htr4a</i>	gaacaagatgaccsctctacg	tctctatcacatcaactatgccg	56
<i>Sert</i>	actgttaccagaatgccctg	atcttcattcctcatctccgc	59
<i>Bdnf</i>	gtgacagtattagcgagtgagg	gggattacacttggtctcgtag	59
<i>Gapdh</i>	cgaccscttcattgacctcaactac	cactccaccacatactcagaccg	57

SYBR (ЗАО «Евроген», г. Москва, Россия). Дизайн последовательности праймеров проводился с использованием базовых сайтов <https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/> и <https://eu.idtdna.com/>, при этом основным критерием являлось нахождение их на стыке двух соседних экзонов. Синтез олигонуклеотидных праймеров проводился в ЗАО «Евроген» (г. Москва, Россия), условия амплификации и их последовательности представлены в табл. 1. В качестве референсного гена использовали *Gapdh*. Расчет уровня экспрессии генов проводился с помощью метода $2^{-\Delta\Delta C_t}$ (метода Ливака) [23].

1.3. Статистический анализ. Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением общепринятых методик при помощи программы Jamovi v.1.6 (www.jamovi.org, Сидней, Австралия). При оценке уровня экспрессии генов в исследуемых группах применяли критерий Краскела – Уоллиса, в последующих попарных сравнениях использовали *U*-критерий Манна – Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез с учетом поправок на множественные сравнения принимался $p \leq 0.02$.

2. Результаты и их обсуждение

Реакция на стресс опосредуется нейроэндокринной системой благодаря центральным и периферическим клеточным и молекулярным взаимодействиям компонентов [1]. Хронический стресс может приводить к необратимым изменениям, таким как нарушение регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, хроническому провоспалительному состоянию и последующему нарушению нейротрансмиттерных путей [24, 25].

Экспрессия генов, участвующих в серотониновых путях, обнаруживается не только в головном мозге, но и в клетках крови, где эти нейротрансмиттеры играют ключевую роль в обеспечении связи между нервной и иммунной системами [8]. Исследуемые гены *Htr4a*, *Sert* и *Bdnf* связаны с развитием и доступностью такого периферического моноамина, как серотонин.

Ранее нами было выявлено, что хронический стресс связан с нарушением дофамин-рецепторного ответа на периферии [26]. В табл. 2 представлено изменение экспрессии генов (FC – Fold Change), вовлеченных в регуляцию серотонина, и показано, что динамика их транскрипционной активности является специфичной как для каждого возрастного периода, так и для изучаемых опытных групп грызунов.

Высокая концентрация серотонина в плазме увеличивает экспрессию SERT на поверхности тромбоцитов для обратного захвата серотонина из плазмы [27].

Табл. 2

Изменение экспрессии генов *Htr4a*, *Sert* и *Bdnf* в крови крыс на 90-й, 180-й и 270-й день с начала эксперимента

День	Кратное изменение экспрессии мРНК генов (FC)							
	Самки				Самцы			
	Кон-трольная	Группа ФН	Группа ИС	Группа ФН+ИС	Кон-трольная	Группа ФН	Группа ИС	Группа ФН+ИС
	ген <i>Htr4a</i>							
90-й	1.63	1.06	1.78	1.00	0.77	1.27	1.35	1.78
180-й	0.93	0.28	2.00	1.23	1.52	1.04	2.11	2.48
270-й	1.13	3.57	2.29	2.41	0.63	0.49*	0.72	0.57**&
	ген <i>Sert</i>							
90-й	4.02*	1.35	3.21	2.21	0.67	0.75	2.44	1.67
180-й	2.71	32.01**	61.56**	40.08**	2.62	20.18***&	66.69***	51.63***
270-й	1.03	79.19**	4.40#	6.83	1.37	2.40***	2.51***	1.88***
	ген <i>Bdnf</i>							
90-й	2.10	1.56	1.12	0.81	1.23	1.14	0.49	1.24
180-й	0.82	1.24	2.40	0.77	0.48	0.32	1.53	2.99
270-й	1.29	3.65	1.73&	2.40	0.43	0.55	0.78	0.68&

Примечание. Уровень p указан только для значимых показателей FC: * $p < 0.02$, ** $p < 0.01$ и *** $p < 0.001$ по сравнению с начальным уровнем; # $p < 0.02$ по сравнению с контрольной группой того же возраста; & $p < 0.02$ по сравнению с предыдущей точкой.

Рядом исследований было показано, что при стрессе повышенный уровень кортизола способствует увеличению экспрессии данного переносчика в тканях, причем как у грызунов, так и людей [28, 29].

При анализе динамики экспрессии уровня гена *Sert* установлено, что у самок контрольной группы на 90-й день эксперимента экспрессия данного гена повышалась в 4 раза относительно первоначального уровня ($p = 0.02$), что, возможно, связано с возрастными изменениями, тогда как у самцов значимых изменений не наблюдалось. В то же время во всех экспериментальных группах как у самцов, так и у самок показана сверхэкспрессия данного гена на 180-е сутки исследования ($p < 0.02$, табл. 2), при этом уровень транскрипционной активности возвращался к исходному на 270-е сутки, за исключением самок из группы подверженных физической нагрузке.

По-видимому, *Sert* повышается в форменных элементах клеток в данный период в ответ на избыток серотонина из-за сверхдлительного воздействия стрессоров и сниженной способности глюкокортикоидов к этому времени подавлять продукцию провоспалительных цитокинов [9, 30, 31].

Наблюдаемое изменение уровня экспрессии транспортера серотонина в крови в зависимости от половой принадлежности может говорить о том, что клиренс серотонина происходит быстрее у самцов, и в конечном итоге приводит к снижению серотониновой передачи [32]. Было показано, что у крыс самок ответная реакция на иммобилизационный стресс в миндалине вызывала более выраженное повышение серотонина, чем у самцов [33]. Однако в других работах изменений уровня серотонина и экспрессии уровня его переносчика в крови после стрессового воздействия обнаружено не было. Возможно, такое половое различие воздействия хронического стресса может объясняться различием в ответ-

ном сигнале на стресс за счет активации синтеза эстрогена у самок и инактивацией данного процесса у самцов [34].

Анализ изменения уровня экспрессии гена серотонинового рецептора 4-го типа *Htr4a* в крови показал отсутствие значимых изменений у самок всех групп в течение всего эксперимента. У самцов же из двух групп, ФН и ФН+ИС, экспрессия данного гена снижалась к концу исследования (FC 0.49 и 0.57 при $p = 0.0185$ и 0.0146 соответственно) (табл. 2).

Различия в транскрипционной активности гена *Htr4a* в зависимости от половой принадлежности выявлены только у животных из группы комбинированного воздействия стрессовых факторов ($p = 0.02$, $p = 0.015$ и $p = 0.0002$ на 90-е, 180-е и 270-е сутки эксперимента соответственно). Такое различие может объясняться разницей в ответе на стрессовое воздействие у самок и самцов: как правило, самки и самцы стрессовые события переживают по-разному [35]. Было показано, что самки крыс менее подвержены стрессу при однократной иммобилизации, однако более чувствительны к многократному воздействию, в то время как самцы более адаптируемы к повторяющемуся хроническому стрессу [35]. Так, в ряде исследований на нокаутных по гену *htr4a* мышцах отмечалось аномальное поведение в ответ на стресс: у них развивалась гипофагия, они становились гипоактивными и более тревожными при стрессе [36, 37], однако динамика экспрессии гена *Htr4a* при стрессе до сих пор остается малоизученной.

Серотониновый рецептор 4-го типа – трансмембранный белок, связанный с G-белком, который стимулирует продукцию цАМФ в ответ на серотонин. Рецептор функционирует как в периферической, так и в ЦНС, модулируя высвобождение различных нейротрансмиттеров [38]. Известно, что рецептор серотонина HTR4A экспрессируется в сосудах и мононуклеарах клеток периферической крови [13, 39]. Рядом исследований показано, что у женщин с уровнем серотонинового рецептора положительно коррелирует уровень эстрадиола [40], а у профессиональных спортсменов, испытывающих изнурительную физическую нагрузку, приводящую к перетренированности, уровни катехоламинов, дофамина и эстрадиола сильно повышаются [40].

Поэтому при наблюдении за экспрессией гена *Htr4a* в крови самцов ФН можно предположить, что на 270-е сутки наблюдалась низкая плотность рецепторов Htr4a на фоне, возможно, повышенного тестостерона [41], поскольку ранее было показано, что уровень тестостерона отрицательно коррелирует с уровнем *Htr4a*. Однако в данном исследовании у самок мы наблюдали отсутствие значимой разницы между контрольными и испытуемыми грызунами (табл. 2). Возможно, что Htr4a в клетках крови крыс является не основным рецептором серотонина, который активируется и связывается со своим лигандом в ответ на стресс.

При анализе изменения уровня экспрессии гена *Bdnf*, кодирующего нейротрофин, или нейротрофический фактор мозга, значимых различий между самками и самцами во всех исследованных группах нами не выявлено ($p > 0.02$, табл. 2, 3), однако в динамике у самок в группе ИС наблюдалось снижение уровня его экспрессии на 270-е сутки относительно предыдущего периода ($p = 0.007$). При наблюдении за динамикой уровня экспрессии гена *Bdnf* у самцов группы ИС+ФН на 270-й день было показано значимое повышение его уровня относительно 180-го дня эксперимента (FC 3.0 против FC 0.7 при $p = 0.02$).

Табл. 3

Значимые изменения уровня экспрессии *Sert*, *Htr4a* и *Bdnf* в крови крыс через 90, 180 и 270 сут с начала эксперимента

Гены	Контрольная			Группа ФН			Группа ИС			Группа ФН+ИС		
	90	180	270	90	180	270	90	180	270	90	180	270
Самки												
<i>Htr4a</i>												
<i>Sert</i>	▲					▲▲		▲▲			▲▲	
<i>Bdnf</i>												▲
Самцы												
<i>Htr4a</i>						▼						▼
<i>Sert</i>					▲▲			▲▲			▲▲	
<i>Bdnf</i>												

Примечание. Снижение экспрессии: ▼ – $p \leq 0.02$, ▼▼ – $p \leq 0.001$; повышение экспрессии: ▲ – $p \leq 0.02$, ▲▲ – $p \leq 0.001$.

Известно, что нейротрофин способен проходить через гематоэнцефалический барьер. Ф. Каредж с соавторами показали корреляцию содержания мРНК *Bdnf* в сыворотке с уровнем в гиппокампе у крыс [42]. Позднее было обнаружено, что уровень BDNF в сыворотке человека является маркером психических расстройств (биполярного расстройства, депрессии и мании, шизофрении) [43, 44]. Часто нейротрофический фактор мозга воспринимают как маркер стрессоустойчивости. Так, в работе [46] было экспериментально подтверждено, что стрессоустойчивые крысы линии Вистар имеют более высокий исходный уровень периферического *bdnf* в крови.

В группе с комбинированным воздействием стрессовых факторов активность данного гена у самцов снижалась к концу эксперимента по сравнению с предыдущим показателем ($p < 0.02$), тогда как у самок не наблюдалось значимых изменений ($p > 0.02$) (табл. 2, рис. 1).

Возможно, существует механизм, который защищает процесс нарушения нейрогенеза от повторного воздействия конкретных видов стрессоров и времени их воздействия. Так, в экспериментах на крысах было показано, что социальный стресс в виде изоляции животных, приводил к снижению уровня мРНК *Bdnf* в крови и слюне [46]. В работе [47] показано, что острый иммобилизационный стресс, длящийся до 60 мин, способен повышать уровень нейротрофина в плазме крови крыс. Такие изменения экспрессии гена *Bdnf* в крови, по мнению авторов [48], выполняют важную роль поддержания гомеостаза у крыс в стрессовых условиях. Скорее всего, нейротрофический фактор мозга компенсирует негативное влияние стресса на периферические нервную и иммунную системы организма. При этом значимое снижение уровня *bdnf* при повторном воздействии хронического стресса может приводить к развитию тяжелых патологий, таких как депрессия и хронический стресс, сопровождающихся атрофией или гибелью нейронов и уменьшением размера гиппокампа.

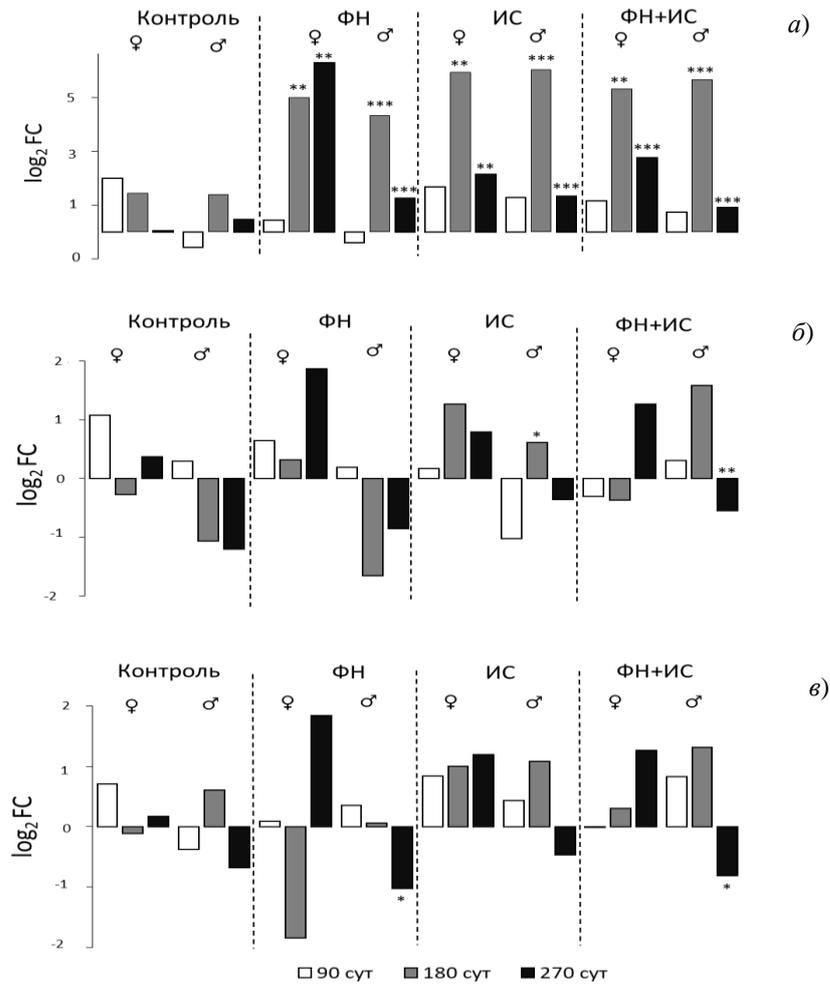


Рис. 1. Кратное изменение уровня экспрессии генов в крови крыс ($\log_2 FC$): а) серотониновый транспортер *Sert*; б) нейротрофический фактор мозга *Bdnf*; в) серотониновый рецептор 4-го типа *Htr4a*. Обозначения: ФН – группа с физической нагрузкой, ИС – группа с иммобилизационным стрессом, ФН+ИС – группа с комбинированным воздействием

Заключение

Изменение показателей экспрессии генов *Htr4a*, *Sert* и *Bdnf* в периферической крови крыс зависит от характера стрессового воздействия (физическая нагрузка, иммобилизация и комбинированное сочетание этих факторов), его длительности и цикличности (хроническому стрессу подвергали на протяжении определенного периода), а также носит выраженный половой диморфизм.

Таким образом, оценка уровня активности генов *Htr4a*, *Sert*, *Bdnf* в клетках крови может являться биомаркером для изучения фундаментальных механизмов воздействия хронического стресса как на животных моделях, так и у человека.

Благодарности. Работа выполнена при поддержке РФФИ (проект № 19-34-90171).

Литература

1. *Everly J., George S., Jeffrey M.* A Clinical Guide to the Treatment of the Human Stress Response. – Springer, 2019. – 636 p. – doi: 10.1007/978-1-4939-9098-6.
2. *van Praag H.M.* Can stress cause depression? // *World J. Biol. Psychiatry* – 2005. – V. 6, No 2. – P. 5–22. – doi: 10.1080/15622970510030018.
3. *Beiter R., Nash R., McCrady M., Rhoades D., Linscomb M., Clarahan M., Sammut S.* The prevalence and correlates of depression, anxiety, and stress in a sample of college students // *J. Affective Disord.* – 2015. – V. 173. – P. 90–96. – doi: 10.1016/j.jad.2014.10.054.
4. *McLoughlin E., Fletcher D., Slavich G.M., Arnold R., Moore L.J.* Cumulative lifetime stress exposure, depression, anxiety, and well-being in elite athletes: A mixed-method study // *Psychol. Sport Exercise.* – 2021. – V. 52. – Art. 101823, P. 1–21. – doi: 10.1016/j.psychsport.2020.101823.
5. *Carrasco G.A., Van de Kar L.D.* Neuroendocrine pharmacology of stress // *Eur. J. Pharmacol.* – 2003. – V. 463, No 1–3. – P. 235–272. – doi: 10.1016/s0014-2999(03)01285-8.
6. *Kanova M., Kohout P.* Serotonin – its synthesis and roles in the healthy and the critically ill // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – V. 22, No 9. – Art. 4837, P. 1–12. – doi: 10.3390/ijms22094837.
7. *Mauler M., Bode C., Duerschmied D.* Platelet serotonin modulates immune functions // *Hämostaseologie.* – 2016. – V. 36, No 1. – P. 11–16. – doi: 10.5482/HAMO-14-11-0073.
8. *Schoenichen C., Bode C., Duerschmied D.* Role of platelet serotonin in innate immune cell recruitment // *Front. Biosci.-Landmark.* – 2019. – V. 24, No 3. – P. 514–526. – doi: 10.2741/4732.
9. *Mercado C.P., Kilic F.* Molecular mechanisms of SERT in platelets: Regulation of plasma serotonin levels // *Mol. Interventions.* – 2010. – V. 10, No 4. – P. 231–241. – doi: 10.1124/mi.10.4.6.
10. *Holinstat M.* Normal platelet function // *Cancer Metastasis Rev.* – 2017. – V. 36, No 2. – P. 195–198. – doi: 10.1007/s10555-017-9677-x.
11. *Azadmarzabadi E., Haghightafard A., Mohammadi A.* Low resilience to stress is associated with candidate gene expression alterations in the dopaminergic signalling pathway // *Psychogeriatrics.* – 2018. – V. 18, No 3. – P. 190–201. – doi: 10.1111/psyg.12312.
12. *Medina-Martel M., Urbina M., Fazzino F., Lima L.* Serotonin transporter in lymphocytes of rats exposed to physical restraint stress // *Neuroimmunomodulation.* – 2013. – V. 20, No 6. – P. 361–367. – doi: 10.1159/000353797.
13. *Herr N., Bode C., Duerschmied D.* The effects of serotonin in immune cells // *Front. Cardiovasc. Med.* – 2017. – V. 4. – Art. 48, P. 1–11. – doi: 10.3389/fcvm.2017.00048.
14. *Meneses A.* 5-HT systems: Emergent targets for memory formation and memory alterations // *Rev. Neurosci.* – 2013. – V. 24, No 6. – P. 629–664. – doi: 10.1515/revneuro-2013-0026.
15. *Bai M., Zhu X.Z., Zhang Y., Zhang S., Zhang L., Xue L., Zhong M., Zhang X.* Anhedonia was associated with the dysregulation of hippocampal HTR4 and microRNA *Let-7a* in rats // *Physiol. Behav.* – 2014. – V. 129. – P. 135–141. – doi: 10.1016/j.physbeh.2014.02.035.
16. *Huang E.J., Reichardt L.F.* Neurotrophins: roles in neuronal development and function // *Annu. Rev. Neurosci.* – 2001. – V. 24. – P. 677–736. – doi: 10.1146/annurev.neuro.24.1.677.
17. *Boukhatem I., Fleury S., Welman M., Le Blanc J., Thys C., Freson K., Best M.G., Würdinger T., Allen B.G., Lordkipanidzé M.* The brain-derived neurotrophic factor prompts platelet aggregation and secretion // *Blood Adv.* – 2021. – V. 5, No 18. – P. 3568–3580. – doi: 10.1182/bloodadvances.2020004098.

18. *Lommatzsch M., Zingler D., Schuhbaeck K., Schloetcke K., Zingler C., Schuff-Werner P., Virchow J.C.* The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma // *Neurobiol. Aging.* – 2005. – V. 26, No 1. – P. 115–123. – doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2004.03.002.
19. *Bath K.G., Schilit A., Lee F.S.* Stress effects on BDNF expression: Effects of age, sex, and form of stress // *Neuroscience.* – 2013. – V. 239. – P. 149–156. – doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.01.074.
20. *Mojtabavi H., Saghzadeh A., van den Heuvel L., Bucker J., Rezaei N.* Peripheral blood levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with post-traumatic stress disorder (PTSD): A systematic review and meta-analysis // *PLoS One.* – 2020. – V. 15, No 11. – Art. e0241928, P. 1–15. – doi: 10.1371/journal.pone.0241928.
21. *Beaton J.R., Feleki V.* Effect of diet and water temperature on exhaustion time of swimming rats // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 1967. – V. 45, No 2. – P. 360–363. – doi: 10.1139/y67-042.
22. *Bhatia N., Jaggi A.S., Singh N., Anand P., Dhawan R.* Adaptogenic potential of curcumin in experimental chronic stress and chronic unpredictable stress-induced memory deficits and alterations in functional homeostasis // *J. Nat. Med.* – 2011. – V. 65, No 3–4. – P. 532–543. – doi: 10.1007/s11418-011-0535-9.
23. *Livak K.J., Schmittgen T.D.* Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the $2^{-\Delta\Delta CT}$ method // *Methods.* – 2001. – V. 25, No 4. – P. 402–408. – doi: 10.1006/meth.2001.1262.
24. *Dhabhar F.S.* Effects of stress on immune function: The good, the bad, and the beautiful // *Immunol. Res.* – 2014. – V. 58, No 3. – P. 193–210. – doi: 10.1007/s12026-014-8517-0.
25. *Agorastos A., Pervanidou P., Chrousos G.P., Kolaitis G.* Early life stress and trauma: Developmental neuroendocrine aspects of prolonged stress system dysregulation // *Hormones (Athens).* – 2018. – V. 17, No 4. – P. 507–520. – doi: 10.1007/s42000-018-0065-x.
26. *Валеева Е.В., Семина И.И., Галеева А.Г., Мухаметишина А.Д., Мухаметишина Р.Д., Кравцова О.А.* Влияние хронического стресса на относительный уровень экспрессии генов дофаминовых рецепторов // *Казан. мед. журн.* – 2022. – Т. 103, № 3. – С. 418–426. – doi: 10.17816/КМЖ2022-418.
27. *Faraj B.A., Olkowski Z.L., Jackson R.T.* Expression of a high-affinity serotonin transporter in human lymphocytes // *Int. J. Immunopharmacol.* – 1994. – V. 16, No 7. – P. 561–567. – doi: 10.1016/0192-0561(94)90107-4.
28. *Tafet G.E., Toister-Achituv M., Shinitzky M.* Enhancement of serotonin uptake by cortisol: A possible link between stress and depression // *Cognit., Affective, Behav. Neurosci.* – 2001. – V. 1, No 1. – P. 96–104. – doi: 10.3758/cabn.1.1.96.
29. *Couch Y., Anthony D.C., Dolgov O., Revischin A., Festoff B., Santos A.I., Steinbusch H.W., Strelakova T.* Microglial activation, increased TNF and SERT expression in the prefrontal cortex define stress-altered behaviour in mice susceptible to anhedonia // *Brain, Behav., Immun.* – 2013. – V. 29. – P. 136–146. – doi: 10.1016/j.bbi.2012.12.017.
30. *Takaki A., Huang Q.H., Somogyvári-Vigh A., Arimura A.* Immobilization stress may increase plasma interleukin-6 via central and peripheral catecholamines // *Neuroimmunomodulation.* – 1994. – V. 1, No 6. – P. 335–342. – doi: 10.1159/000097185.
31. *Powell N.D., Bailey M.T., Mays J.W., Stiner-Jones L.M., Hanke M.L., Padgett D.A., Sheridan J.F.* Repeated social defeat activates dendritic cells and enhances Toll-like receptor dependent cytokine secretion // *Brain, Behav., Immun.* – 2009. – V. 23, No 2. – P. 225–231. – doi: 10.1016/j.bbi.2008.09.010.

32. Nishizawa S., Benkelfat C., Young S.N., Leyton M., Mzengeza S., de Montigny C., Blier P., Diksic M. Differences between males and females in rates of serotonin synthesis in human brain // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 1997. – V. 94, No 10. – P. 5308–5313. – doi: 10.1073/pnas.94.10.5308.
33. Mitsushima D., Yamada K., Takase K., Funabashi T., Kimura F. Sex differences in the basolateral amygdala: The extracellular levels of serotonin and dopamine, and their responses to restraint stress in rats // *Eur. J. Neurosci.* – 2006. – V. 24, No 11. – P. 3245–3254. – doi: 10.1111/j.1460-9568.2006.05214.x.
34. Wei J., Yuen E.Y., Liu W., Li X., Zhong P., Karatsoreos I.N., McEwen B.S., Yan Z. Estrogen protects against the detrimental effects of repeated stress on glutamatergic transmission and cognition // *Mol. Psychiatry.* – 2014. – V. 19, No 5. – P. 588–598. – doi: 10.1038/mp.2013.83.
35. Pooley A.E., Benjamin R.C., Sreedhar S., Eagle A.L., Robison A.J., Mazei-Robison M.S., Breedlove S.M., Jordan C.L. Sex differences in the traumatic stress response: PTSD symptoms in women recapitulated in female rats // *Biol. Sex Differ.* – 2018. – V. 9, No 1. – Art. 31, P. 1–11. – doi: 10.1186/s13293-018-0191-9.
36. Compan V., Zhou M., Grailhe R., Gazzara R.A., Martin R., Gingrich J., Dumuis A., Brunner D., Bockaert J., Hen R. Attenuated response to stress and novelty and hypersensitivity to seizures in 5-HT₄ receptor knock-out mice // *J. Neurosci.* – 2004. – V. 24, No 2. – P. 412–419. – doi: 10.1523/jneurosci.2806-03.2004.
37. Segu L., Lecomte M.J., Wolff M., Santamaria J., Hen R., Dumuis A., Berrard S., Bockaert J., Buhot M.C., Compan V. Hyperfunction of muscarinic receptor maintains long-term memory in 5-HT₄ receptor knock-out mice // *PLoS One.* – 2010. – V. 5, No 3. – Art. e9529, P. 1–8. – doi: 10.1371/journal.pone.0009529.
38. Murphy S.E., De Cates A.N., Gillespie A.L., Godlewska B.R., Scaife J.C., Wright L.C., Cowen P.J., Harmer C.J. Translating the promise of 5HT₄ receptor agonists for the treatment of depression // *Psychol. Med.* – 2021. – V. 51, No 7. – P. 1111–1120. – doi: 10.1017/S0033291720000604.
39. Yang G.B., Qiu C.L., Zhao H., Liu Q., Shao Y. Expression of mRNA for multiple serotonin (5-HT) receptor types/subtypes by the peripheral blood mononuclear cells of rhesus macaques // *J. Neuroimmunol.* – 2006. – V. 178, No 1–2. – P. 24–29. – doi: 10.1016/j.jneuroim.2006.05.016.
40. Cadegiani F.A., Kater C.E. Basal hormones and biochemical markers as predictors of overtraining syndrome in male athletes: The EROS-BASAL study // *J. Athletic Train.* – 2019. – V. 54, No 8. – P. 906–914. – doi: 10.4085/1062-6050-148-18.
41. Perfalk E., da Cunha-Bang S., Holst K.K., Keller S., Svarer C., Knudsen G.M., Frokjaer V.G. Testosterone levels in healthy men correlate negatively with serotonin 4 receptor binding // *Psychoneuroendocrinology.* – 2017. – V. 81. – P. 22–28. – doi: 10.1016/j.psyneuen.2017.03.018.
42. Karege F., Schwald M., Cisse M. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets // *Neurosci. Lett.* – 2002. – V. 328, No 3. – P. 261–264. – doi: 10.1016/s0304-3940(02)00529-3.
43. Elhwuegi A.S. Central monoamines and their role in major depression // *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 2004. – V. 28, No 3. – P. 435–451. – doi: 10.1016/j.pnpbp.2003.11.018.
44. Peng S., Li W., Lv L., Zhang Z., Zhan X. BDNF as a biomarker in diagnosis and evaluation of treatment for schizophrenia and depression // *Discovery Med.* – 2018. – V. 26, No 143. – P. 127–136.
45. Nieto R.R., Carrasco A., Corral S., Castillo R., Gaspar P.A., Bustamante M.L., Silva H. BDNF as a biomarker of cognition in schizophrenia/psychosis: An updated review // *Front. Psychiatry.* – 2021. – V. 12. – Art. 662407, P. 1–9. – doi: 10.3389/fpsyt.2021.662407.

46. Sweeten B.L.W., Sutton A.M., Wellman L.L., Sanford L.D. Predicting stress resilience and vulnerability: Brain-derived neurotrophic factor and rapid eye movement sleep as potential biomarkers of individual stress responses // *Sleep*. – 2020. – V. 43, No 1. – Art. zsz199, P. 1–12. – doi: 10.1093/sleep/zsz199.
47. Nakagawa Y., To M., Saruta J., Yamamoto Y., Yamamoto T., Shimizu T., Kamata Y., Matsuo M., Tsukinoki K. Effect of social isolation stress on saliva BDNF in rat // *J. Oral. Sci.* – 2019. – V. 61, No 4. – P. 516–520. – doi: 10.2334/josnusd.18-0409.
48. Nooshinfar E., Akbarzadeh-Baghban A., Meisami E. Effects of increasing durations of immobilization stress on plasma corticosterone level, learning and memory and hippocampal BDNF gene expression in rats // *Neurosci. Lett.* – 2011. – V. 500, No 1. – P.63–66. – doi: 10.1016/j.neulet.2011.05.243.

Поступила в редакцию
28.02.2022

Валеева Елена Валерьевна, младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории; ассистент кафедры биохимии, биотехнологии и фармакологии

Казанский государственный медицинский университет
ул. Бутлерова, д. 49, г. Казань, 420012, Россия
Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
E-mail: vevaleeva@ya.ru

Семина Ирина Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая Центральной научно-исследовательской лабораторией

Казанский государственный медицинский университет
ул. Бутлерова, д. 49, г. Казань, 420012, Россия
E-mail: seminai@mail.ru

Галеева Антонина Глебовна, кандидат ветеринарных наук, старший преподаватель кафедры микробиологии; старший научный сотрудник лаборатории вирусных антропозоонозов

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности
ул. Научный городок, д. 2, г. Казань, 420075, Россия
E-mail: antonina-95@yandex.ru

Кравцова Ольга Александровна, кандидат биологических наук, доцент кафедры биохимии, биотехнологии и фармакологии

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
E-mail: okravz@yandex.ru

ORIGINAL ARTICLE

doi: 10.26907/2542-064X.2022.2.196-211

**The Dynamics of *Sert*, *Htr4a*, and *Bdnf* Genes Expression
in the Blood of Rats under Chronic Stress Exposure**E.V. Valeeva^{a,b*}, I.I. Semina^{a**}, A.G. Galeeva^{b,c***}, O.A. Kravtsova^{b****}^aKazan State Medical University, Kazan, 420012 Russia^bKazan Federal University, Kazan, 420008 Russia^cFederal Center for Toxicological, Radiation, and Biological Safety, Kazan, 420075 Russia

E-mail: *vevaleeva@ya.ru, **seminai@mail.ru, ***antonina-95@yandex.ru, ****okravz@yandex.ru

Received February 28, 2022

Abstract

In this article, we discuss the expression levels of *Sert*, *Htr4a*, and *Bdnf* genes in the blood of Wistar rats exposed to the following types of chronic stresses for 270 days: swimming with a load and immobilization, as well as the combination of these two stresses. On day 180 of the experiment, the stresses described above triggered an increase in *Sert* expression in both females and males of all the groups, except the control group. The immobilization stress induced for 270 days caused an increase in the level of *Sert* expression in females and reduced it in males. In response to the stresses under study, the expression of *Htr4a* decreased in males, but not females, on day 270. The expression of *Bdnf* decreased on day 270 in males after the combined stress and in females subjected to immobilization. Thus, the expression levels of some genes involved in the peripheral transmission of serotonin are greatly influenced by chronic stresses and depend on gender, duration of exposure to stress, and type of stress factors.

Keywords: chronic stress, serotonin, gene expression, *Sert*, *Htr4a*, *Bdnf***Acknowledgments.** This study was supported by the Russian Foundation for Basic Research (project no. 19-34-90171).**Figure Captions**

Fig. 1. Fold change of genes expression in the blood of rats (log₂ FC): *a*) *Sert*, serotonin transporter; *b*) *Bdnf*, brain-derived neurotrophic factor; *c*) *Htr4a*, 5-hydroxytryptamine-4 receptor. Key: PhS – the group exposed to physical stress, IS – the group exposed to immobilization; PhS+IS – the group exposed to the combined stress.

References

1. Everly J., George S., Jeffrey M. *A Clinical Guide to the Treatment of the Human Stress Response*. Springer, 2019. 636 p. doi: 10.1007/978-1-4939-9098-6.
2. van Praag H.M. Can stress cause depression? *World J. Biol. Psychiatry*, 2005, vol. 6, no. 2, pp. 5–22. doi: 10.1080/15622970510030018.
3. Beiter R., Nash R., McCrady M., Rhoades D., Linscomb M., Clarahan M., Sammut S. The prevalence and correlates of depression, anxiety, and stress in a sample of college students. *J. Affective Disord.*, 2015, vol. 173, pp. 90–96. doi: 10.1016/j.jad.2014.10.054.
4. McLoughlin E., Fletcher D., Slavich G.M., Arnold R., Moore L.J. Cumulative lifetime stress exposure, depression, anxiety, and well-being in elite athletes: A mixed-method study. *Psychol. Sport Exercise*, 2021, vol. 52, art. 101823, pp. 1–21. doi: 10.1016/j.psychsport.2020.101823.
5. Carrasco G.A., Van de Kar L.D. Neuroendocrine pharmacology of stress. *Eur. J. Pharmacol.*, 2003, vol. 463, nos. 1–3, pp. 235–272. doi: 10.1016/s0014-2999(03)01285-8.

6. Kanova M., Kohout P. Serotonin – its synthesis and roles in the healthy and the critically ill. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, vol. 22, no. 9, art. 4837, pp. 1–12. doi: 10.3390/ijms22094837.
7. Mauler M., Bode C., Duerschmied D. Platelet serotonin modulates immune functions. *Hämostaseologie*, 2016, vol. 36, no. 1, pp. 11–16. doi: 10.5482/HAMO-14-11-0073.
8. Schoenichen C., Bode C., Duerschmied D. Role of platelet serotonin in innate immune cell recruitment. *Front. Biosci.-Landmark*, 2019, vol. 24, no. 3, pp. 514–526. doi: 10.2741/4732.
9. Mercado C.P., Kilic F. Molecular mechanisms of SERT in platelets: Regulation of plasma serotonin levels. *Mol. Interventions*, 2010, vol. 10, no. 4, pp. 231–241. doi: 10.1124/mi.10.4.6.
10. Holinstat M. Normal platelet function. *Cancer Metastasis Rev.*, 2017, vol. 36, no. 2, pp. 195–198. doi: 10.1007/s10555-017-9677-x.
11. Azadmarzabadi E., Haghightafard A., Mohammadi A. Low resilience to stress is associated with candidate gene expression alterations in the dopaminergic signalling pathway. *Psychogeriatrics*, 2018, vol. 18, no. 3, pp. 190–201. doi: 10.1111/psyg.12312.
12. Medina-Martel M., Urbina M., Fazzino F., Lima L. Serotonin transporter in lymphocytes of rats exposed to physical restraint stress. *Neuroimmunomodulation*, 2013, vol. 20, no. 6, pp. 361–367. doi: 10.1159/000353797.
13. Herr N., Bode C., Duerschmied D. The effects of serotonin in immune cells. *Front. Cardiovasc. Med.*, 2017, vol. 4, art. 48, pp. 1–11. doi: 10.3389/fcvm.2017.00048.
14. Meneses A. 5-HT systems: Emergent targets for memory formation and memory alterations. *Rev. Neurosci.*, 2013, vol. 24, no. 6, pp. 629–664. doi: 10.1515/revneuro-2013-0026.
15. Bai M., Zhu X.Z., Zhang Y., Zhang S., Zhang L., Xue L., Zhong M., Zhang X. Anhedonia was associated with the dysregulation of hippocampal HTR4 and microRNA *Let-7a* in rats. *Physiol. Behav.*, 2014, vol. 129, pp. 135–141. doi: 10.1016/j.physbeh.2014.02.035.
16. Huang E.J., Reichardt L.F. Neurotrophins: Roles in neuronal development and function. *Annu. Rev. Neurosci.*, 2001, vol. 24, pp. 677–736. doi: 10.1146/annurev.neuro.24.1.677.
17. Boukhatem I., Fleury S., Welman M., Le Blanc J., Thys C., Freson K., Best M.G., Würdinger T., Allen B.G., Lordkipanidzé M. The brain-derived neurotrophic factor prompts platelet aggregation and secretion. *Blood Adv.*, 2021, vol. 5, no. 18, pp. 3568–3580. doi: 10.1182/bloodadvances.2020004098.
18. Lommatzsch M., Zingler D., Schuhbaeck K., Schloetcke K., Zingler C., Schuff-Werner P., Virchow J.C. The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiol. Aging*, 2005, vol. 26, no. 1, pp. 115–123. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2004.03.002.
19. Bath K.G., Schilit A., Lee F.S. Stress effects on BDNF expression: Effects of age, sex, and form of stress. *Neuroscience*, 2013, vol. 239, pp. 149–156. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.01.074.
20. Mojtavavi H., Saghadzadeh A., van den Heuvel L., Bucker J., Rezaei N. Peripheral blood levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with post-traumatic stress disorder (PTSD): A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2020, vol. 15, no. 11, art. e0241928, pp. 1–15. doi: 10.1371/journal.pone.0241928.
21. Beaton J.R., Feleki V. Effect of diet and water temperature on exhaustion time of swimming rats. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 1967, vol. 45, no. 2, pp. 360–363. doi: 10.1139/y67-042.
22. Bhatia N., Jaggi A.S., Singh N., Anand P., Dhawan R. Adaptogenic potential of curcumin in experimental chronic stress and chronic unpredictable stress-induced memory deficits and alterations in functional homeostasis. *J. Nat. Med.*, 2011, vol. 65, nos. 3–4, pp. 532–543. doi: 10.1007/s11418-011-0535-9.
23. Livak K.J., Schmittgen T.D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the $2^{-\Delta\Delta CT}$ method. *Methods*, 2001, vol. 25, no. 4, pp. 402–408. doi: 10.1006/meth.2001.1262.
24. Dhabhar F.S. Effects of stress on immune function: the good, the bad, and the beautiful. *Immunol. Res.*, 2014, vol. 58, no. 3, pp. 193–210. doi: 10.1007/s12026-014-8517-0.
25. Agorastos A., Pervanidou P., Chrousos G.P., Kolaitis G. Early life stress and trauma: Developmental neuroendocrine aspects of prolonged stress system dysregulation. *Hormones (Athens)*, 2018, vol. 17, no. 4, pp. 507–520. doi: 10.1007/s42000-018-0065-x.
26. Valeeva E.V., Semina I.I., Galeeva A.G., Mukhametshina A.D., Mukhametshina R.D., Kravtsova O.A. Effect of chronic stress on the relative level of dopamine receptor gene expression. *Kazan. Med. Zh.*, 2022, vol. 103, no. 3, pp. 418–426. doi: 10.17816/KMJ2022-418. (In Russian)

27. Faraj B.A., Olkowski Z.L., Jackson R.T. Expression of a high-affinity serotonin transporter in human lymphocytes. *Int. J. Immunopharmacol.*, 1994, vol. 16, no. 7, pp. 561–567. doi: 10.1016/0192-0561(94)90107-4.
28. Tafet G.E., Toister-Achituv M., Shinitzky M. Enhancement of serotonin uptake by cortisol: A possible link between stress and depression. *Cognit., Affective, Behav. Neurosci.*, 2001, vol. 1, no. 1, pp. 96–104. doi: 10.3758/cabn.1.1.96.
29. Couch Y., Anthony D.C., Dolgov O., Revischin A., Festoff B., Santos A.I., Steinbusch H.W., Strekalova T. Microglial activation, increased TNF and SERT expression in the prefrontal cortex define stress-altered behaviour in mice susceptible to anhedonia. *Brain, Behav., Immun.*, 2013, vol. 29, pp. 136–146. doi: 10.1016/j.bbi.2012.12.017.
30. Takaki A., Huang Q.H., Somogyvári-Vigh A., Arimura A. Immobilization stress may increase plasma interleukin-6 via central and peripheral catecholamines. *Neuroimmunomodulation*, 1994, vol. 1, no. 6, pp. 335–342. doi: 10.1159/000097185.
31. Powell N.D., Bailey M.T., Mays J.W., Stiner-Jones L.M., Hanke M.L., Padgett D.A., Sheridan J.F. Repeated social defeat activates dendritic cells and enhances Toll-like receptor dependent cytokine secretion. *Brain, Behav., Immun.*, 2009, vol. 23, no. 2, pp. 225–231. doi: 10.1016/j.bbi.2008.09.010.
32. Nishizawa S., Benkelfat C., Young S.N., Leyton M., Mzengeza S., de Montigny C., Blier P., Diksic M. Differences between males and females in rates of serotonin synthesis in human brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 1997, vol. 94, no. 10, pp. 530–5313. doi: 10.1073/pnas.94.10.5308.
33. Mitsushima D., Yamada K., Takase K., Funabashi T., Kimura F. Sex differences in the basolateral amygdala: The extracellular levels of serotonin and dopamine, and their responses to restraint stress in rats. *Eur. J. Neurosci.*, 2006, vol. 24, no. 11, pp. 3245–3254. doi: 10.1111/j.1460-9568.2006.05214.x.
34. Wei J., Yuen E.Y., Liu W., Li X., Zhong P., Karatsoreos I.N., McEwen B.S., Yan Z. Estrogen protects against the detrimental effects of repeated stress on glutamatergic transmission and cognition. *Mol. Psychiatry*, 2014, vol. 19, no. 5, pp. 588–598. doi: 10.1038/mp.2013.83.
35. Pooley A.E., Benjamin R.C., Sreedhar S., Eagle A.L., Robison A.J., Mazei-Robison M.S., Breedlove S.M., Jordan C.L. Sex differences in the traumatic stress response: PTSD symptoms in women recapitulated in female rats. *Biol. Sex Differ.*, 2018, vol. 9, no. 1, art. 31, pp. 1–11. doi: 10.1186/s13293-018-0191-9.
36. Compan V., Zhou M., Grailhe R., Gazzara R.A., Martin R., Gingrich J., Dumuis A., Brunner D., Bockaert J., Hen R. Attenuated response to stress and novelty and hypersensitivity to seizures in 5-HT₄ receptor knock-out mice. *J. Neurosci.*, 2004, vol. 24, no. 2, pp. 412–419. doi: 10.1523/jneurosci.2806-03.2004.
37. Segu L., Lecomte M.J., Wolff M., Santamaria J., Hen R., Dumuis A., Berrard S., Bockaert J., Buhot M.C., Compan V. Hyperfunction of muscarinic receptor maintains long-term memory in 5-HT₄ receptor knock-out mice. *PLoS One*, 2010, vol. 5, no. 3, art. e9529, pp. 1–8. doi: 10.1371/journal.pone.0009529.
38. Murphy S.E., De Cates A.N., Gillespie A.L., Godlewska B.R., Scaife J.C., Wright L.C., Cowen P.J., Harmer C.J. Translating the promise of 5HT₄ receptor agonists for the treatment of depression. *Psychol. Med.*, 2021, vol. 51, no. 7, pp. 1111–1120. doi: 10.1017/S0033291720000604.
39. Yang G.B., Qiu C.L., Zhao H., Liu Q., Shao Y. Expression of mRNA for multiple serotonin (5-HT) receptor types/subtypes by the peripheral blood mononuclear cells of rhesus macaques. *J. Neuroimmunol.*, 2006, vol. 178, nos. 1–2, pp. 24–29. doi: 10.1016/j.jneuroim.2006.05.016.
40. Cadegiani F.A., Kater C.E. Basal hormones and biochemical markers as predictors of overtraining syndrome in male athletes: The EROS-BASAL study. *J. Athletic Train.*, 2019, vol. 54, no. 8, pp. 906–914. doi: 10.4085/1062-6050-148-18.
41. Perfalk E., da Cunha-Bang S., Holst K.K., Keller S., Svarer C., Knudsen G.M., Frokjaer V.G. Testosterone levels in healthy men correlate negatively with serotonin 4 receptor binding. *Psychoneuroendocrinology*, 2017, vol. 81, pp. 22–28. doi: 10.1016/j.psyneuen.2017.03.018.
42. Karege F., Schwald M., Cisse M. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. *Neurosci. Lett.*, 2002, vol. 328, no. 3, pp. 261–264. doi: 10.1016/s0304-3940(02)00529-3.
43. Elhwuegi A.S. Central monoamines and their role in major depression. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 2004, vol. 28, no. 3, pp. 435–451. doi: 10.1016/j.pnpbp.2003.11.018.

44. Peng S., Li W., Lv L., Zhang Z., Zhan X. BDNF as a biomarker in diagnosis and evaluation of treatment for schizophrenia and depression. *Discovery Med.*, 2018, vol. 26, no. 143, pp. 127–136.
45. Nieto R.R., Carrasco A., Corral S., Castillo R., Gaspar P.A., Bustamante M.L., Silva H. BDNF as a biomarker of cognition in schizophrenia/psychosis: An updated review. *Front. Psychiatry*, 2021, vol. 12, art. 662407, pp. 1–9. doi: 10.3389/fpsy.2021.662407.
46. Sweeten B.L.W., Sutton A.M., Wellman L.L., Sanford L.D. Predicting stress resilience and vulnerability: Brain-derived neurotrophic factor and rapid eye movement sleep as potential biomarkers of individual stress responses. *Sleep*, 2020, vol. 43, no. 1, art. zsz199, pp. 1–12. doi: 10.1093/sleep/zsz199.
47. Nakagawa Y., To M., Saruta J., Yamamoto Y., Yamamoto T., Shimizu T., Kamata Y., Matsuo M., Tsukinoki K. Effect of social isolation stress on saliva BDNF in rat. *J. Oral Sci.*, 2019, vol. 61, no. 4, pp. 516–520. doi: 10.2334/josnusd.18-0409.
48. Nooshinfar E., Akbarzadeh-Baghban A., Meisami E. Effects of increasing durations of immobilization stress on plasma corticosterone level, learning and memory and hippocampal BDNF gene expression in rats. *Neurosci. Lett.*, 2011, vol. 500, no. 1, pp. 63–66. doi: 10.1016/j.neulet.2011.05.243.

Для цитирования: Валеева Е.В., Семина И.И., Галеева А.Г., Кравцова О.А. Динамика изменения экспрессии генов *Sert*, *Htr4a* и *Bdnf* в крови крыс при хроническом стрессе // Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки. – 2022. – Т. 164, кн. 2. – С. 196–211. – doi: 10.26907/2542-064X.2022.2.196-211.

For citation: Valeeva E.V., Semina I.I., Galeeva A.G., Kravtsova O.A. The dynamics of *Sert*, *Htr4a*, and *Bdnf* genes expression in the blood of rats under chronic stress exposure. *Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta. Seriya Estestvennyye Nauki*, 2022, vol. 164, no. 2, pp. 196–211. doi: 10.26907/2542-064X.2022.2.196-211. (In Russian)