

## ИЗМЕНЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ ДОФАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ В КРОВИ КРЫС ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА

Валеева Е.В.<sup>1,2</sup>, Валеева И.Х.<sup>2</sup>, Семина И.И.<sup>2</sup>, Никитин Д.О.<sup>2</sup>, Мухамеджанова А.Г.<sup>1,3</sup>,  
Мухаметшина Р.Д.<sup>1</sup>, Мухаметшина А.Д.<sup>1</sup>, Кравцова О.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Казанский (Приволжский) федеральный университет, Россия, Казань, 420008, ул. Кремлевская 18  
<sup>2</sup> Казанский государственный медицинский университет, Россия, Казань, 420012, ул. Бутлерова, 49 <sup>3</sup> ФГБНУ  
Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности ВНИВИ, Казань, 420075,  
Научный городок-2, Россия  
E-mail: [vevaleeva@ya.ru](mailto:vevaleeva@ya.ru)

### Резюме

Известно, что стресс формируется в ответ на неблагоприятные условия средовых факторов в результате взаимодействия разных нейроэндокринных систем, ключевой из которых является дофаминергическая. Для выполнения нейротрансмиттерной функции дофамина необходимо его связывание со специфическими рецепторами, экспрессия которых варьирует в разных тканях, органах и структурах мозга. К тому же особый интерес представляет исследование экспрессии генов дофаминовых рецепторов именно в периферической крови, как потенциального маркера оценки выраженности хронического стресса. В данной работе на вивальной модели крыс линии Вистар проведена оценка изменения уровня относительной экспрессии генов дофаминовых рецепторов *Drd1*, *Drd2* и *Drd3* в периферической крови в течение 6-ти месячного индуцированного хронического стресса разных типов, таких как интенсивная физическая нагрузка (принудительное плавание), иммобилизационный стресс, а также их сочетания (плавание с иммобилизацией). Экспрессия генов дофаминовых рецепторов типа D2 и D3 в крови не выявлена. Значительное увеличение экспрессии гена *Drd1* показано во всех исследованных группах на 3-й месяц эксперимента, тогда как после шести месяцев нагрузки в группе крыс с иммобилизацией, относительный уровень экспрессии значимо снижился, что доказывает негативное влияние хронического стресса на выработку дофаминовых рецепторов типа D1. Таким образом, уровень активности гена *Drd1* в крови может являться маркером для оценки степени выраженности хронического стресса у крыс.

**Ключевые слова:** рецепторы дофамина, хронический стресс, физическая активность, экспрессия генов.

**Цитирование:** Валеева Е.В., Валеева И.Х., Семина И.И., Никитин Д.О., Мухамеджанова А.Г., Мухаметшина Р.Д., Мухаметшина А.Д., Кравцова О.А. Изменение экспрессии генов дофаминовых рецепторов в крови крыс под воздействием хронического стресса // Биомика. 2021. Т.13(1). С. 1-7. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2021-1

© Авторы

### DOPAMINE RECEPTORS GENES ACTIVITY UNDER CHRONIC STRESS IN RATS

Valeeva E.V.<sup>1,2</sup>, Valeeva I.Kh.<sup>2</sup>, Semina I.I.<sup>2</sup>, Nikitin D.O.<sup>2</sup>, Mukhamedzhanova A.G.<sup>1,3</sup>,  
Mukhametshina R.D.<sup>1</sup>, Mukhametshina A.D.<sup>1</sup>, Kravtsova O.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kazan (Volga Region) Federal University, 18 Kremlevskaya str., Kazan, 420008, Russia

<sup>2</sup> Kazan State Medical University, 49 Butlerova str., Kazan, 420012, Russia

<sup>3</sup> Federal Center for Toxicological, Radiation and Biological Safety, FCTRB,  
Nauchny gorodok-2, Kazan, 420075, Russia

E-mail: [vevaleeva@ya.ru](mailto:vevaleeva@ya.ru)

### Resume

Stress response is a multifactorial condition which is formed under extreme environmental exposure due to various neuroendocrine systems interactions. Dopaminergic system plays a key role in stress response through the dopamine which effect is realized after binding with special dopamine receptors types D1-D5. Expression of these receptors varies in different tissues, organs and specific brain structures but there is a special interest in their genes expression level in peripheral blood that can be served as additional marker to evaluate the chronic stress degree. Herein we determine the influence of various types induced chronic stress exposure during 6 months (such as exhausting physical activity (forced swimming), immobilization stress, and their combinations (swimming with immobilization)) on *Drd1*, *Drd2* and *Drd3* genes expression level in Wistar rats' peripheral blood. According to our results, no activity for *Drd2* and *Drd3* genes is shown; however significant overexpression of *Drd1* gene was detected in all studied groups after 3 months exposure compared to the data before experiment beginning, whereas after 6 months the relative expression level significantly decreased in the group with immobilization stress, which proves the negative effect of this type of chronic stress on the production of dopamine receptors of the D1 type. Thus, *Drd1* gene activity in the blood can serve as a marker for assessing the severity of chronic stress in rats.

**Keywords:** dopamine receptors, chronic stress, physical activity, gene expression.

**Citation:** Valeeva E.V., Valeeva I.Kh., Semina I. I., Nikitin D.O., Mukhamedzhanova A.G., Mukhametshina R.D., Mukhametshina A.D., Kravtsova O.A. Dopamine receptors genes activity under chronic stress in rats. *Biomics*. 2021. V.13(1). P. 1-7. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2021-1

© The Authors

### Введение

Современное общество находится в состоянии постоянного хронического стресса, обусловленного необходимостью нахождения быстрого решения в многозадачной ситуации и обработкой избыточного объема информации, что, несомненно, оказывает влияние на психическое и ментальное здоровье человека [Karabushchenko et al., 2019]. Одним из способов борьбы со стрессом является физическая активность, однако и она также может являться своеобразным стрессом, причем не только краткосрочным, но и хроническим, например, в профессиональном спорте в ходе интенсивных тренировок или перед соревнованиями [Schultchen et al., 2019; Stults-Kolehmainen, Sinha, 2014]. Вместе с тем реакция на стресс зависит от индивидуальных особенностей стрессоустойчивости и невротических реакций [Украинцева и др. (Ukrainitseva et al.), 2006; Мамылина и др. (Mamylyna et al.), 2010], которые во многом обусловлены активностью нейромедиаторных систем [Григорьян, Гуляева (Grigor'jan, Gulayeva), 2015].

Поскольку в формирование хронического стресса вовлечена, в первую очередь, дофаминергическая система, действие которой обусловлено эффективностью рецепторного аппарата, целью данного исследования являлось изучение динамики экспрессии генов рецепторов дофамина *Drd1*, *Drd2* и *Drd3* в периферической крови крыс, подвергшихся на протяжении 6 месяцев воздействию разных типов стрессовых факторов.

### Материалы и методы

Для моделирования воздействия различных типов хронического стресса сформировано 4 группы крыс линии Вистар (30 самцов, 10 самок) в возрасте 6 месяцев, подвергавшихся разным видам стрессорного воздействия на протяжении 6 месяцев.

Первая группа («Контроль», n=9) содержалась в обычных условиях вивария без воздействия какой-либо нагрузки. Животные второй группы («Плавание», n=12) испытывали стресс в виде интенсивной физической нагрузки (7 минут с грузом 8% от массы тела) в водном лабиринте Морриса (Open Science, Россия). У животных третьей группы («Иммобилизационный стресс», «ИС», n=9) хронический стресс вызывался ежедневной 90-минутной иммобилизацией в специальном пенал-фиксаторе (Open Science, Россия) в течение 14 дней. Четвертая группа («Плавание+ИС», n=10) включала комплексную комбинацию стрессовой нагрузки путем теста вынужденного плавания и иммобилизации.

Относительный уровень экспрессии генов определяли на 3-й и 6-й месяц эксперимента в образцах РНК, выделенных из венозной крови из хвостовой вены. Выделение РНК проводили с использованием реагента ExtractRNA (Евроген, Россия) согласно инструкции фирмы-производителя; качество и количество образцов оценивали спектрофотометрически на приборе NanoDrop Lite (ThermoFisher, США). Для синтеза кДНК использовали вырожденные праймеры с

использованием MMLV RT kit (Евроген, Россия). Относительный уровень экспрессии генов оценивали методом  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  [Livak, Schmittgen, 2001] на основании результатов, полученных в ходе ПЦР в реальном времени с использованием TaqMan зондов (Applied Biosystems, США). Достоверность различий определялась с использованием непараметрического статистического критерия t-тест, различия считались достоверными при  $p < 0.05$ .

### Результаты и обсуждение

Дофаминергическая система является одной из ключевых систем в регуляции психофизиологического состояния, запуске и переключении различных поведенческих реакций у человека и животных [Hansenne, Anseau, 1998; Колотилова и др. (Kolotilova et al.), 2014]. Для выполнения нейротрансмиттерной функции дофамина необходимо его связывание со специфическими рецепторами, которое запускает механизм образования вторичного посредника – циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), опосредующего биологическое действие нейромедиаторов и гормонов [Яковлева и др. (Jakovleva et al.), 2009].

Известно 5 типов рецепторов дофамина, которые подразделяют на семейство D1 (D1 и D5) и D2 (D2, D3 и D4), участвующих во всех физиологических процессах [Meneses, 2014]. У человека рецепторы D1 и D2, кодируемые генами *DRD1* и *DRD2*, экспрессируются в префронтальной коре головного мозга и отвечают за такие процессы, как формирование рабочей памяти, обучение, развитие мелкой моторики и мотивации, а также вовлечены в развитие патологических состояний, например, при опиоидной зависимости [Nerenz, 2018]. Рецептор D3 активен в лимбической системе и участвует в формировании когнитивной функции [Guma et al., 2019; Nakajima et al., 2013].

Поведенческие фенотипы человека, такие как стремление к новизне и риску, а также синдром дефицита внимания и гиперактивности, ассоциированы с рецептором D4 [Muda et al., 2018]. Рецептор D5 экспрессируется в лимбической системе мозга человека и участвует в регуляции двигательных процессов, а также в развитии внимания, обучении, настроении и в других физиологических реакциях [Carr et al., 2017; Megat et al., 2018]. Таким образом, транскрипционная активность генов дофаминовых рецепторов может выступать в качестве маркеров при оценке степени воздействия хронического стресса.

Экспрессия генов дофаминовых рецепторов в основном изучается в различных структурах мозга при психических заболеваниях [Huang et al., 2016], однако особый интерес представляет исследование экспрессии этих генов не только в отдельных структурах мозга и тканях, но в клетках периферической крови как потенциальных маркеров оценки степени и длительности воздействия стрессовых факторов [Ostadali et al., 2004].

В данном исследовании показано отсутствие экспрессии генов *Drd2* и *Drd3* в периферической крови крыс, что согласуется с данными проекта ENCODE (<https://www.encodeproject.org>), тогда как для гена *Drd1* показаны статистически значимые изменения относительного уровня его активности. Так, через 3 месяца воздействия различных стрессовых факторов, уровень экспрессии гена *Drd1* значимо повышался во всех экспериментальных группах (интенсивная физическая нагрузка («Плавание»), иммобилизация («ИС») и смешанного типа («Плавание+ИС»), в том числе и в группе контроля, тогда как через 6 месяцев выявлено значительное снижение уровня экспрессии по сравнению с начальными значениями (таблица 1).

Таблица 1.

Изменение относительного уровня экспрессии гена *Drd1* (RQ) в периферической крови крыс в течение 6-ти месячного воздействия стрессовых факторов по сравнению с началом эксперимента

Table 1 - Relative gene expression level (RQ) change for *Drd1* gene during 6-month stress factors exposure

Группа / Group	Относительный уровень экспрессии, RQ (95% ДИ) Relative gene expression level, RQ (95% CI)			
	Через 3 месяца After 3 months	<i>p</i>	Через 6 месяцев After 6 months	<i>p</i>
Контроль / Control (n=9)	2,47 (0,43-0,52)	$1,0 * 10^{-5}$	1,33 (0,35-0,47)	0,10
Плавание / Swimming (n=12)	3,35 (0,48-0,57)	$4,5 * 10^{-13}$	1,57 (0,21-0,25)	0,0002
ИС / IS (n=9)	2,13 (0,52-0,69)	$3,0 * 10^{-5}$	0,32 (0,06-0,08)	0,7
Плавание+ИС Swimming+IS (n=10)	1,82 (0,31-0,38)	$5,7 * 10^{-5}$	1,63 (0,62-0,99)	0,03

Примечание: RQ – relative quantity, 95%; ДИ – доверительный интервал для значений RQ

Note: RQ, relative quantity, 95%; CI – confidence interval for RQ

Наибольшее увеличение уровня относительной экспрессии гена *Drd1* наблюдалось в группе крыс «Плавание» на 3-й месяц эксперимента, при этом экспрессия гена в группах «Контроль» и «ИС» незначительно снижена по сравнению с группой крыс, подвергавшейся интенсивной физической нагрузке. У крыс, которые подвергались смешанному типу воздействия стрессовых факторов, относительный уровень экспрессии гена *Drd1* на 3-й месяц эксперимента был наименьшим (рисунок 1).

На 6-й месяц эксперимента практически во всех группах, за исключением группы «ИС», наблюдалось снижение активности данного гена по сравнению с уровнем экспрессии после 3-х месяцев эксперимента, однако активность экспрессии данного гена по сравнению с началом эксперимента, оставалась повышенной. И только у крыс, подвергшихся 6-месячному воздействию хронического стресса, вызываемого иммобилизацией, уровень экспрессии значительно снижался (почти в 3 раза) по сравнению с начальной точкой (рисунок 1).

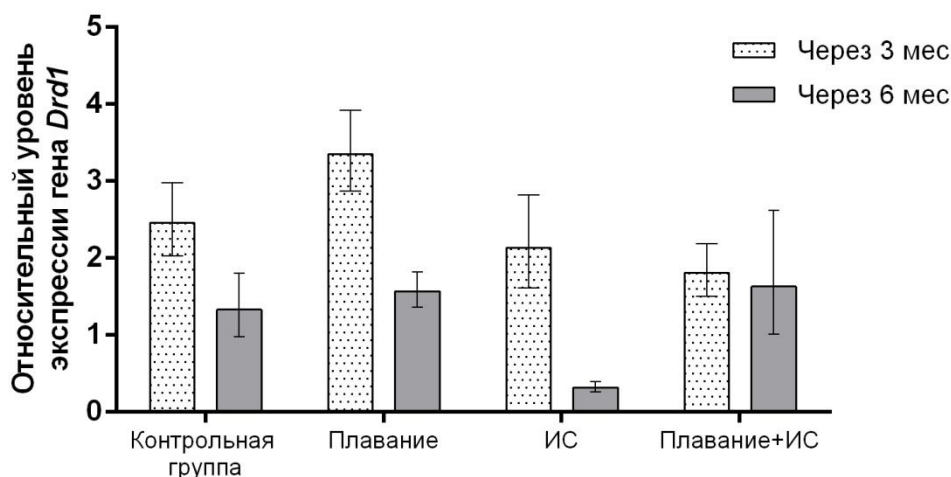


Рисунок 1. Относительный уровень экспрессии гена *Drd1* в периферической крови в группах крыс через 3 и 6 месяцев после воздействия стрессовых факторов.

Figure 1. Relative level of *Drd1* gene expression in peripheral blood in rats after 3 and 6 months of stress factors exposure.

Полученные результаты соответствуют гипотезе, согласно которой, при столкновении со стрессовыми факторами, организм начинает усиленно повышать выработку дофаминовых рецепторов типа D1 [Belda, Armario, 2009]. Однако, разные типы стрессового воздействия (краткосрочный и долгосрочный) по-разному формируют ответ организма на стрессоры.

В данном исследовании показано, что интенсивная физическая активность увеличивает экспрессию гена дофаминовых рецепторов D1 в короткий промежуток времени воздействия, тогда как при длительном воздействии активный стресс приводит к снижению активности гена *Drd1*. Это может быть обусловлено активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси в ответ на сильный стрессор и высвобождением глюкокортикоидов при долгосрочном стрессе, которое приводит к супрессивному эффекту ответа дофаминергической системы в структурах мозга

[Belda, Armario, 2009], что подтверждается исследованиями разных авторов.

Так, например, при изучении воздействия хронического стресса на дофаминергическую систему мышей, на основе полнотранскриптомного анализа RNA-seq показано подавление экспрессии гена *Drd1* в полосатом теле базального ядра мозга [Kovalenko et al., 2016]. В ряде других исследований, на мышах с социальной моделью хронического стресса, под воздействием многодневного стресса показано снижение уровня трансляции белка *Drd1* в мозге, которое приводило к депрессии и нарушению производительности памяти [Huang et al., 2016]. При этом, у мышей при изучении ответа дофаминергической системы на ранний постнатальный стресс, *postmortem* выявлено значимое повышение уровня экспрессии *Drd1* в префронтальной коре, в то время как, в гиппокампе, моторной коре и мозжечке изменений не наблюдалось [Wearick-Silva et al., 2019].

### Заключение

В данном исследовании показано, что у крыс, в ходе воздействия 3-месячного хронического стресса, уровень экспрессии гена *Drd1* в крови значимо повышается при интенсивной физической нагрузке, при иммобилизации и при воздействии комбинации факторов, моделирующих стрессовое воздействие. При продолжительном воздействии стрессовых факторов (после 6-ти месяцев) уровень экспрессии снижается, в то же время наиболее выраженное снижение относительного уровня экспрессии *Drd1* наблюдается только у животных группы иммобилизационного стресса. Возможно, данное явление обусловлено аллостатическим состоянием дофаминергической системы, что предполагает компенсаторное влияние физической нагрузки у животных с комбинативным воздействием.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований №19-34-90171.

### Литература

1. Бочарова О.А., Бочаров Е.В., Кучеряну В.Г., Карпова Р.В. Дофаминергическая система: стресс, депрессия, рак (часть 1) // *Российский биотерапевтический журнал*. 2019. Т. 18. №. 3. DOI:10.17650/1726-9784-2019-18-3-6-14
2. Григорьян Г.А., Гуляева Н.В. Стресс-реактивность и стресс-устойчивость в патогенезе депрессивных расстройств: роль эпигенетических механизмов // *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2015. Т. 65. №1. С. 19-19. DOI:10.7868/S0044467715010037
3. Колотилова О.И., Коренюк И.И., Хусаинов Д.Р., Черетаев И.В. Дофаминергическая система мозга // *Вестник Брянского государственного университета*. 2014. №. 4. С. 97-106.
4. Мамылина Н.В., Буцык С.В., Камскова Ю.Г. Психофизиологические особенности реакции организма человека на эмоциональное напряжение во время экзамена. Челябинск. Челябинская гос. акад. культуры и искусств, 2010. 207 с.
5. Украинцева Ю.В., Берлов Д.Н., Русалова М.Н. Индивидуальные поведенческие и вегетативные проявления эмоционального стресса у человека // *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2006. Т. 56. №. 2.С. 183-192.
6. Яковлева О.В., Яковлев А.В., Ситдикова Г.Ф. Аденилатциклазная и гуанилатциклазная системы внутриклеточных вторичных посредников // Учебное пособие. Казанский государственный университет. 2009.
7. Belda, X., Armario, A. Dopamine D1 and D2 dopamine receptors regulate immobilization stress-induced activation of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis // *Psychopharmacology*. 2009. V. 206(3). P. 355. doi:10.1007/s00213-009-1613-5
8. Carr G.V., Maltese F., Sibley D.R., Weinberger D.R., Papaleo F. The dopamine D5 receptor is involved in working memory // *Frontiers in Pharmacology*. 2017. V. 8. P. 666. doi:10.3389/fphar.2017.00666
9. Guma E., Rocchetti J., Devenyi G.A., Tanti A., Mathieu A.P., Lerch J.P., Elgbeili G., Courcot B., Mechawar N., Chakravarty M.M., Giros B. Role of D3 dopamine receptors in modulating neuroanatomical changes in response to antipsychotic administration // *Scientific Reports*. 2019. V. 9(1). P. 1-9. doi:10.1038/s41598-019-43955-4
10. Hansenne M., Ansseau M. Catecholaminergic function and temperament in major depressive disorder: a negative report // *Psychoneuroendocrinology*. 1998. V. 23(5). P. 477-483. doi:10.1016/S0306-4530(98)00021-3
11. Huang G.B., Zhao T., Gao X.L., Zhang H.X., Xu Y.M., Li H., Lv L.X. Effect of chronic social defeat stress on behaviors and dopamine receptor in adult mice // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2016. V. 66. P. 73-79. doi:10.1016/j.pnpbp.2015.12.002
12. Karabushchenko N., Pilishvili T., Sungurova N. Features of stress resistant personality of dispatchers, air traffic controllers and registration agents in the airport system. II International Scientific-Practical Conference "Psychology of Extreme Professions" (ISPCPEP 2019). Atlantis Press. 2019.
13. Kovalenko I.L., Smagin D.A., Galyamina A.G., Orlov Y.L., Kudryavtseva N.N. Changes in the expression of dopaminergic genes in brain structures of male mice exposed to chronic social defeat Stress: An RNA-seq study // *Mol. Biol*. 2016. V. 50. P. 161–163. doi:10.1134/S0026893316010088
14. Livak K.J., Schmittgen T.D. Analysis of Relative Gene Expression Data Using Real-Time Quantitative PCR and the  $2^{-\Delta\Delta C_T}$  Method // *Methods*. 2001. V. 25(4). P. 402-408. doi:10.1006/meth.2001.1262
15. Megat S., Shiers S., Moy J.K., Barragan-Iglesias P., Pradhan G., Seal R.P., Dussor G., Price T.J. A critical role for dopamine D5 receptors in pain chronicity in male mice // *Journal of Neuroscience*. 2018. V. 38(2). P. 379-397. doi:10.1523/jneurosci.2110-17.2017
16. Meneses A. Neurotransmitters and memory: cholinergic, glutamatergic, gabaergic, dopaminergic, serotonergic, signaling, and memory // *Identification of Neural Markers Accompanying Memory*. 2014. P. 5-45. doi:10.1016/b978-0-12-408139-0.00002-x
17. Muda R., Kicia M., Michalak-Wojnowska M., Ginszt M., Filip A., Gawda P., Majcher P. The dopamine receptor D4 gene (*DRD4*) and financial risk-taking: Stimulating and instrumental risk-taking propensity and motivation to engage in investment activity // *Frontiers in*

*behavioral neuroscience*. 2018. V. 12. P. 34. doi:10.3389/fnbeh.2018.00034

18. Nakajima S., Gerretsen P., Takeuchi H., Caravaggio F., Chow T., Le Foll B., Mulsantbei B., Pollock B., Graff-Guerrer A. The potential role of dopamine D3 receptor neurotransmission in cognition // *European Neuropsychopharmacology*. 2013. V. 23(8). P. 799-813. doi:10.1016/j.euroneuro.2013.05.006

19. Nerenz R.D. Pharmacogenomics and personalized medicine in the treatment of human diseases // *Molecular Pathology*. 2018. P. 731-743. doi:10.1016/b978-0-12-802761-5.00032-8

20. Ostadali M.R., Ahangari G., Eslami M.B., Razavi A., Zarrindast M.R., Ahmadkhaniha H.R., Boulhari J. The Detection of Dopamine Gene Receptors (DRD1-DRD5) Expression on Human Peripheral Blood Lymphocytes by Real Time PCR // *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*. 2004. V. 3(4). P. 169-174.

21. Schultchen D., Reichenberger J., Mittl T., Weh T.R., Smyth J. M., Blechert J., Pollatos O. Bidirectional relationship of stress and affect with physical activity and healthy eating // *British Journal of Health Psychology*. 2019. V. 24(2). P. 315-333. doi: 10.1111/bjhp.12355

22. Stults-Kolehmainen M.A., Sinha R. The effects of stress on physical activity and exercise // *Sports Medicine*. 2014. V. 44(1). P. 81-121. doi: 10.1007/s40279-013-0090-5

23. Wearick-Silva L.E., Orso R., Martins L.A., Creutzberg K.C., Centeno-Silva A., Xavier L. L., Grassi-Oliveira R., Mestriner R.G. Dual influences of early life stress induced by limited bedding on walking adaptability and *Bdnf/TrkB* and *Drd1/Drd2* gene expression in different mouse brain regions // *Behavioural Brain Research*. 2019. V. 359. P. 66-72. doi:10.1016/j.bbr.2018.10.025

### References

1. Belda X., Armario A. Dopamine D1 and D2 dopamine receptors regulate immobilization stress-induced activation of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Psychopharmacology*. 2009. V. 206(3). P. 355. doi:10.1007/s00213-009-1613-5

2. Bocharova O.A., Bocharov E.V., Kucheryanu V.G., Karpova R.V. Dofaminergicheskayasistema: stress, depressiya, rak (chast' 1). *Rossiyskiy bioterapevticheskij zhurnal*. 2019. V. 18. №. 3. [The dopaminergic system: stress, depression, cancer (part 1)]. (In Russian). DOI:10.17650/1726-9784-2019-18-3-6-14

3. Carr G.V., Maltese F., Sibley D.R., Weinberger D.R., Papaleo F. The dopamine D5 receptor is involved in working memory. *Frontiers in Pharmacology*. 2017. V. 8. P. 666. doi:10.3389/fphar.2017.00666

4. Grigor'yan G.A., Gulyaeva N.V. Stress-reaktivnost' i stress-ustojchivost' v patogeneze depressivnyh rasstrojstv: rol' epigeneticheskikh

mekhanizmov». *Zhurnal vysshej nervnoj deyatel'nosti im. I.P. Pavlova*. 2015. V. 65. №. 1. P. 19-19. [The stress reactivity and stress resistance in pathogenesis of depressive disorder: role of epigenetic mechanisms]. (In Russian). DOI:10.7868/S0044467715010037

5. Guma E., Rocchetti J., Devenyi G.A., Tanti A., Mathieu A.P., Lerch J.P., Elgbeili G., Courcot B., Mechawar N., Chakravarty M.M., Giros B. Role of D3 dopamine receptors in modulating neuroanatomical changes in response to antipsychotic administration. *Scientific Reports*. 2019. V. 9(1). P. 1-9. doi:10.1038/s41598-019-43955-4

6. Hansenne M., Ansseau M. Catecholaminergic function and temperament in major depressive disorder: a negative report. *Psychoneuroendocrinology*. 1998. V. 23(5). P. 477-483. doi:10.1016/S0306-4530(98)00021-3

7. Huang G.B., Zhao T., Gao X.L., Zhang H.X., Xu Y.M., Li H., Lv L.X. Effect of chronic social defeat stress on behaviors and dopamine receptor in adult mice. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2016. V. 66. P. 73-79. doi:10.1016/j.pnpbp.2015.12.002

8. Karabushchenko N., Pilishvili T., Sungurova N. Features of stress resistant personality of dispatchers, air traffic controllers and registration agents in the airport system. II International Scientific-Practical Conference "Psychology of Extreme Professions" (ISPCPEP 2019). Atlantis Press. 2019.

9. Kolotilova O.I., Korenyuk I.I., Husainov D.R., Chereetaev I.V. Dofaminergicheskaya sistema mozga. *Vestnik Bryanskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2014. №. 4. P. 97-106. [The dopaminergic system of brain]. (In Russian).

10. Kovalenko I.L., Smagin D.A., Galyamina A.G., Orlov Y.L., Kudryavtseva N.N. Changes in the expression of dopaminergic genes in brain structures of male mice exposed to chronic social defeat Stress: An RNA-seq study. *Mol. Biol.* 2016. V. 50. P. 161-163. doi:10.1134/S0026893316010088

11. Livak K.J., Schmittgen T.D. Analysis of Relative Gene Expression Data Using Real-Time Quantitative PCR and the  $2^{-\Delta\Delta C_T}$  Method. *Methods*. 2001. V. 25(4). P. 402-408. doi:10.1006/meth.2001.1262

12. Mamylnina N.V., Bucyk S.V., Kamskova YU.G. Psihofiziologicheskie osobennosti reakcii organizma cheloveka na emocional'noe napryazhenie vo vremya ekzamina. 2014. [Psychophysiological features of the organisms of human reaction to emotional stress during the exam]. (In Russian).

13. Megat S., Shiers S., Moy J.K., Barragan-Iglesias P., Pradhan G., Seal R.P., Dussor G., Price T.J. A critical role for dopamine D5 receptors in pain chronicity in male mice. *Journal of Neuroscience*. 2018. V. 38(2). P. 379-397. doi:10.1523/jneurosci.2110-17.2017

14. Meneses A. Neurotransmitters and memory: cholinergic, glutamatergic, gabaergic, dopaminergic, serotonergic, signaling, and memory. *Identification of Neural Markers Accompanying Memory*. 2014. P. 5-45. doi:10.1016/b978-0-12-408139-0.00002-x
15. Muda R., Kicia M., Michalak-Wojnowska M., Ginszt M., Filip A., Gawda P., Majcher P. The dopamine receptor D4 gene (DRD4) and financial risk-taking: Stimulating and instrumental risk-taking propensity and motivation to engage in investment activity. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2018. V. 12. P. 34. doi:10.3389/fnbeh.2018.00034
16. Nakajima S., Gerretsen P., Takeuchi H., Caravaggio F., Chow T., Le Foll B., Mulsantbc i B., Pollock B., Graff-Guerrer, A. The potential role of dopamine D3 receptor neurotransmission in cognition. *European Neuropsychopharmacology*. 2013. V. 23(8). P. 799-813. doi:10.1016/j.euroneuro.2013.05.006
17. Nerenz R.D. Pharmacogenomics and personalized medicine in the treatment of human diseases. *Molecular Pathology*. 2018. P. 731-743. doi:10.1016/b978-0-12-802761-5.00032-8
18. Ostadali M.R., Ahangari G., Eslami M.B., Razavi A., Zarrindast M.R., Ahmadkhaniha H.R., Boulhari J. The Detection of Dopamine Gene Receptors (DRD1-DRD5) Expression on Human Peripheral Blood Lymphocytes by Real Time PCR. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*. 2004. V. 3(4). P. 169-174.
19. Schultchen D., Reichenberger J., Mittl T., Weh T.R., Smyth J. M., Blechert J., Pollatos O. Bidirectional relationship of stress and affect with physical activity and healthy eating. *British Journal of Health Psychology*. 2019. V. 24(2). P. 315-333. doi: 10.1111/bjhp.12355
20. Stults-Kolehmainen M.A., Sinha R. The effects of stress on physical activity and exercise. *Sports Medicine*. 2014. V. 44(1). P. 81-121. doi: 10.1007/s40279-013-0090-5
21. Ukraintseva Yu.V., Berlov D.N., Rusalova M.N. Individual'nyepovedencheskieivegetativnyeproyavleniyae mocional'nogostressa u cheloveka. *Zhurnal vysshej nervnoj deyatel'nosti im. I.P. Pavlova*. 2006. V. 56. №. 2. P. 183-192. [The individual behavior and vegetative manifestation of emotional stress in human]. (In Russian).
22. Wearick-Silva L.E., Orso R., Martins L.A., Creutzberg K.C., Centeno-Silva A., Xavier L. L., Grassi-Oliveira R., Mestriner R.G. Dual influences of early life stress induced by limited bedding on walking adaptability and *Bdnf/TrkB* and *Drd1/Drd2* gene expression in different mouse brain regions. *Behavioural Brain Research*. 2019. V. 359. P. 66-72. doi:10.1016/j.bbr.2018.10.025
23. Yakovleva O.V., Yakovlev A.V., Sitdikova G.F. Adenilatciklaznaya i guanilatciklaznaya sistemy vnutrikletochnyh vtorichnyh posrednikov. *Uchebnoeposobie. Kazanskij gosudarstvennyj universitet*. 2009. [Adenylate cyclase and guanylate cyclase systems of intracellular secondary messengers]. (In Russian).