

*На правах рукописи*



**ВОЛКОВА АННА ВАЛЕРЬЕВНА**

**ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТОВ ПСИХОТРОПНЫХ ВЕЩЕСТВ С РАЗЛИЧНЫМ  
МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЯХ  
ОБСЕССИВНО-КОМПУЛЬСИВНОГО РАССТРОЙСТВА**

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук

Москва – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»

**Научный руководитель:**

**Кудряшов Никита Викторович** – кандидат биологических наук, доцент, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», ведущий научный сотрудник лаборатории фармакологии психических заболеваний

**Официальные оппоненты:**

**Яснечев Виктор Владимирович** – доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное научное учреждение науки Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем Российской академии наук, заведующий лабораторией экспериментальной и клинической фармакологии

**Хлебникова Надежда Николаевна** – доктор биологических наук, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», ведущий научный сотрудник лаборатории физико-химической и экологической патофизиологии

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «23» декабря 2025 года в 11.00 часов на заседании диссертационного совета 24.1.183.02 на базе федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» Министерства образования и науки Российской Федерации (125315, Москва, Балтийская ул. д.8).

Отзывы на автореферат направлять по адресу: 125315, Москва, Балтийская ул. д.8, ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий».

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» по адресу: 125315, Москва, Балтийская ул. д.8 и на сайте [www.academpharm.ru](http://www.academpharm.ru).

Автореферат разослан «\_\_» 2025 г.

**Ученый секретарь  
диссертационного совета 24.1.183.02**

кандидат биологических наук

**Васильева Екатерина Валерьевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность.** Обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР) – психическое заболевание, характеризующееся повторяющимися навязчивыми мыслями (обсессиями), вызывающими выраженное беспокойство или дистресс, а также повторяющимися идеаторными или поведенческими феноменами (компульсиями), сопровождающимися ощущением необходимости их выполнить либо в соответствии с обсессиями, либо согласно определенным правилам, которые необходимо соблюсти для достижения чувства «завершённости действия» («Обсессивно-компульсивное расстройство» // Рубрикатор клинических рекомендаций. URL: [https://cr.menzdrav.gov.ru/schema/650\\_1#doc\\_g](https://cr.menzdrav.gov.ru/schema/650_1#doc_g), дата обращения: 04.09.2023).

ОКР – одно из наиболее распространенных психических расстройств (Fontenelle L.F. et al. // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2008. Vol. 32, № 1. P. 1-15), которое поражает молодую и трудоспособную часть населения, обладает высокой коморбидностью с другими психическими заболеваниями, приводит к нарушению социальной адаптации, ухудшению качества жизни и инвалидизации (Stein D.J. et al. // Nat. Rev. Dis. Primers. 2019. Vol. 5, № 1. P. 52).

Для лекарственной терапии ОКР применяют антидепрессанты, селективно ингибирующие обратный захват серотонина (СИОЗС) (Hirschtritt M.E. et al. // JAMA. 2017. Vol. 317, № 13. P. 1358-1367), которые при неэффективности комбинируют с антипсихотическими, антиглутаматергическими или другими средствами вспомогательной терапии (Kayser R.R. // J. Clin. Psychiatry. 2020. Vol. 81, № 5. P. 19ac13182; Thamby A. and Jaisoorya T.S. // Indian J. Psychiatry. 2019. № 61. P. S51-S57), либо заменяют неизбирательными ингибиторами обратного захватаmonoаминов (Skapinakis P. et al. // Lancet Psychiatry. 2016. Vol. 3, № 8. P. 730-739). Тем не менее, 40% больных ОКР не отвечают на терапию СИОЗС, а применение вспомогательных средств / препаратов второй линии не всегда приводит к полному подавлению симптомов заболевания (Stein D.J. et al. // Nat. Rev. Dis. Primers. 2019. Vol. 5, № 1. P. 52). Кроме того, неизбирательные ингибиторы обратного захвата monoаминов и антипсихотические средства обладают более выраженным и частым побочными эффектами по сравнению с СИОЗС (Li X. et al. // J. Clin. Psychiatry. 2005. № 66. P. 736–743; Skapinakis P. et al. // Lancet Psychiatry. 2016. Vol. 3, № 8. P. 730-739; Stahl, S.M. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. Cambridge : Cambridge University Press, 2021. 624 pp.).

Трудность поиска новых веществ, обладающих антиобсессивно-компульсивной активностью, обусловлена тем, что ОКР – клинически гетерогенное и этиологически сложное заболевание, патогенетическая основа которого не до конца изучена. В патогенезе ОКР основную роль отводят нарушениям в серотонинергической, дофаминергической и глутаматергической нейромедиаторных системах кортико-стриато-таламо-кортикальной

системы головного мозга (Stein D.J. et al. // Nat. Rev. Dis. Primers. 2019. Vol. 5, № 1. P. 52), что обусловлено клинической эффективностью ингибиторов обратного захвата серотонина (Hirschtritt M.E. et al. // JAMA. 2017. Vol. 317, № 13. P. 1358-1367), блокаторов дофаминовых рецепторов (Thamby A. and Jaisoorya T.S. // Indian J. Psychiatry. 2019. № 61. P. S51-S57) и антиглутаматергических средств (Kayser R.R. // J. Clin. Psychiatry. 2020. Vol. 81, № 5. P. 19ac13182), а также данными о нейрохимических нарушениях у больных ОКР (Stein D.J. et al. // Nat. Rev. Dis. Primers. 2019. Vol. 5, № 1. P. 52).

В то же время результаты экспериментальных и клинических исследований позволяют предположить вовлеченность ГАМКергической системы, эндогенных нейроактивных стероидов и нейротрофинов в патогенез ОКР. Полиморфизм гена ГАМК-рецептора связан с предрасположенностью к ОКР (Zai G. et al. // Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet. 2005. Vol. 134B, № 1. P. 25-29.), а уровень ГАМК снижен в плазме крови и медиальной префронтальной коре больных ОКР (Russell A.J. and Pietsch S.C. // Biomark. Insights. 2013. № 8. P. 107-114; Simpson H.B. et al. // Neuropsychopharmacology. 2012. Vol. 37, № 12. P. 2684-2692). Установлено, что уровни мозгового нейротрофического фактора (BDNF) снижены в сыворотке и плазме крови у пациентов с ОКР (Dos Santos I.M. et al. // CNS Spectr. 2011. Vol. 16, № 9. P. 179-189; Fontenelle L.F. et al. // Psychiatry Res. 2012. Vol. 199, № 3. P. 195-200; Maina G. et al. // J. Affect. Disord. 2010. Vol. 122, № 1-2. P. 174-178; Wang Y. et al. // J. Affect. Disord. 2011. Vol. 133, № 1-2. P. 305-310.), а полиморфизм генов BDNF и его рецепторов (NTRK2) ассоциированы с генетической предрасположенностью к данному заболеванию (Alonso P. et al. // Biol. Psychiatry. 2008. Vol. 63, № 6. P. 619-628.).

Большая частота встречаемости ОКР у женщин (Stein D.J. et al. // Nat. Rev. Dis. Primers. 2019. Vol. 5, № 1. P. 52), а также зависимость симптомов заболевания от фазы менструального цикла, указывает на возможную модулирующую роль гормонов яичников в патогенезе ОКР (Abramowitz J.S. et al. // J. Anxiety Disord. 2003. Vol. 17, № 4. P. 461-478; Labad J. // J. Clin. Psychiatry. 2005. Vol. 66, № 4. P. 428-435; Maina G. et al. // Psychiatry Res. 1999. Vol. 89, № 1. P. 49-58; Uguz F. et al. // Compr. Psychiatry. 2007. Vol. 48, № 6. P. 558-561). В то же время повышение уровней дигидроэпиандростерона и кортизола в плазме крови, а также увеличение связывающего потенциала митохондриального транслокационного белка 18 кДа (TSPO) могут указывать на дезрегуляцию в системе эндогенных нейроактивных стероидов (Attwells S. et al. // JAMA Psychiatry. 2017. Vol. 74, № 8. P. 833-840; Erbay L.G. et al. // Psychiatry Investig. 2015. Vol. 12, № 4. P. 538-544; Rupprecht R. // Front. Cell Neurosci. 2014. № 8. P. 268).

Вышеизложенное обуславливает актуальность поиска новых средств фармакотерапии ОКР среди миметиков BDNF, лигандов ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов, антиглутаматергических средств и лигандов TSPO.

**Степень разработанности проблемы.** В ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В.

Закусова» под руководством академика РАН Середенина С.Б. и член-корреспондента РАН Гудашевой Т.А. на основе структуры четвертой петли BDNF сконструирован и синтезирован низкомолекулярный миметик – ГСБ-106. Установлено, что ГСБ-106 оказывает антидепрессивное действие в различных экспериментальных моделях депрессивноподобного состояния (Середенин, С.Б. и др. // Acta Naturae. 2013. Т. 5, № 4. С. 116-120), стимулирует синаптогенез в гиппокампе мышей (Поварнина П.Ю. и др. // Вопросы биол., мед. и фарм. хим. 2020. Т. 23, № 1. С. 16-23), а также обладает прокогнитивным эффектом (там же). В работе Luo et al. (Luo Y. et al. // Front. Mol. Neurosci. 2022. № 15. Р. 926572.) было установлено, что BDNF после однократного введения в желудочки головного мозга ослабляет компульсивноподобное поведение мышей.

Синтезированное в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» соединение ГИЖ-290 (2,6-диметиламилид (2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил) уксусной кислоты) обладает противосудорожным и прокогнитивным эффектами (Воронина Т.А. и др. // Фармакокинетика и фармакодинамика. 2020. № 4. С. 14-18; Воронина Т.А. и др. // Фармакокинетика и фармакодинамика. 2021. № 1. С. 38-44), которые могут быть обусловлены взаимодействием с ГАМК<sub>B</sub>- (Ковалёв И.Г. и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2017. – Т. 80, № 6. – С. 13-18) и метаботропными глутаматными рецепторами (mGluR) II группы (Сухорукова Н.А. и др. // Нейрохимия. 2023. Т. 40, № 2. С. 172-178). Известно, что агонист ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов баклофен (Egashira N. et al. // Psychopharmacology (Berl). 2013. Vol. 226, № 2. P. 295-305) и блокатор mGluR2/3 LY-341495 (Bespalov A.Y. et al. // Eur. J. Pharmacol. 2008. Vol. 592, № 1-3. P. 96-102) ослабляют компульсивноподобное поведение мышей, а антиглутаматергические средства, такие как мемантин, N-ацетилцистеин, рилузол и кетамин рассматривают в качестве средств адьюvantной терапии ОКР (Modarresi A. et al. // Pharmacopsychiatry. 2018. Vol. 51, № 6. P. 263-269; Oliver G. et al. // J. Clin. Psychopharmacol. Neurosci. 2015. Vol. 13, № 1. P. 12-24; Rodriguez C.I. et al. // Neuropsychopharmacology. 2013. Vol. 38, № 12. P. 2475-2483).

В ряду синтезированных в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» производных пирроло[1,2 – а]пиразина, лигандов TSPO, были выявлены соединения ГМЛ-1 и ГМЛ-3, обладающие анксиолитическим, антидепрессивным и прокогнитивным эффектами. Установлено, что анксиолитический эффект ГМЛ-1 и ГМЛ-3 полностью устраняется при совместном применении с финастериидом и трилостаном – ингибиторами ключевых этапов биосинтеза эндогенных нейроактивных стероидов (Яркова М.А. и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2017. Т. 80, № 4. С. 3-7).

**Цель исследования** – изучение антиобсессивно-компульсивной активности психотропных веществ с различным механизмом действия – ГСБ-106, баклофена, ГИЖ-290, ГМЛ-1 и ГМЛ-3.

### **Задачи исследования:**

1. Валидация экспериментальной модели обсессивно-компульсивного расстройства, основанной на нарушении спонтанного чередования после введения 8-OH-DPAT.
2. Изучение эффектов дипептидного миметика BDNF ГСБ-106 в тесте «Закапывание шариков» и на модели нарушения спонтанного чередования, вызванного введением 8-OH-DPAT, при различных режимах введения.
3. Изучение эффектов агониста ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов баклофена в тесте «Закапывание шариков» и на модели нарушения спонтанного чередования, вызванного введением 8-OH-DPAT, при различных режимах введения.
4. Изучение эффектов производного 4-фенилпирролидона ГИЖ-290 в тесте «Закапывание шариков» и на модели нарушения спонтанного чередования, вызванного введением 8-OH-DPAT, при различных режимах введения.
5. Изучение эффектов лигандов TSPO ГМЛ-1 и ГМЛ-3 в тесте «Закапывание шариков» и на модели нарушения спонтанного чередования, вызванного введением 8-OH-DPAT, при различных режимах введения.

**Научная новизна.** При сравнении двух модификаций модели нарушения спонтанного чередования, вызванного введением 8-OH-DPAT, впервые установлено, что только модификация с предварительным ознакомлением и пищевым подкреплением соответствует критериям компульсивноподобного поведения и может быть рассмотрена в качестве экспериментальной модели ОКР. Впервые установлено, что дипептидный миметик BDNF ГСБ-106 ослабляет компульсивноподобное поведение мышей. Впервые выявлена антиобсессивно-компульсивная активность производного 4-фенилпирролидона – ГИЖ-290. Впервые установлено, что агонист ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов баклофен в малых дозах ослабляет компульсивноподобное поведение мышей без влияния на их двигательную активность.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Впервые выявленная антиобсессивно-компульсивная активность дипептидного миметика BDNF ГСБ-106 и производного 4-фенилпирролидона ГИЖ-290 обусловливает актуальность дальнейшего доклинического изучения фармакологических свойств этих соединений на экспериментальных моделях ОКР с целью разработки новых средств для лекарственной терапии этого заболевания. Ослабление компульсивноподобного поведения мышей после применения баклофена в малых дозах позволило впервые разделить поведенческих эффекты и миорелаксирующее действие препарата, а также обуславливает целесообразность разработки и доклинического изучения лигандов ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов в качестве средств фармакологической коррекции обсессивно-компульсивного и родственных расстройств. Валидированная модификация модели нарушения спонтанного

чредования, вызванного введением 8-OH-DPAT, может быть использована для поиска новых веществ, обладающих антиобсессивно-компульсивной активностью.

**Методология и методы исследования.** В работе были применены методы фармакологического анализа (использование фармакологических анализаторов и препаратов сравнения) и поведенческого анализа. В соответствии с особенностями проявлений ОКР и используемыми в мировой практике подходами к моделированию этого заболевания все модели являются поведенческими и основаны на усилении стереотипного поведения грызунов условиями эксперимента или введением фармакологических веществ. Для оценки стереотипного (компульсивноподобного поведения) были использованы тесты «Закапывание шариков» и «Y-лабиринт».

**Связь темы диссертации с научными планами института.** Диссертационная работа выполнена в рамках НИР ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова» по темам № 0521-2019-0002 «Разработка новых средств и методов фармакотерапии тревожных расстройств и депрессивных состояний» и НИР ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» № FGFG-2022-0001 «Создание методологии лечения тревожно-депрессивных и нейродегенеративных заболеваний на основе фармакологической регуляции системных механизмов нейропротекции».

#### **Положения, выносимые на защиту.**

1. Агонист 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторов 8-OH-DPAT (1-4 мг/кг) вызывает компульсивноподобное поведение у мышей в Y-лабиринте только после предварительного ознакомления и пищевой депривации, которое ослабляется после хронического, но не однократного введения флуоксетина (10 мг/кг).

2. Дипептидный миметик BDNF ГСБ-106 (1-10 мг/кг) ослабляет компульсивноподобное поведение мышей после однократного и хронического введения.

3. Агонист ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов баклофен (0,1-1 мг/кг) ослабляет компульсивноподобное поведение мышей после однократного введения и хронического введения, не влияя на двигательную активность животных.

4. Производное 4-фенилпирролидона ГИЖ-290 (0,01-1 мг/кг) ослабляет компульсивноподобное поведение мышей после однократного и хронического введения.

5. Лиганды TSPO ГМЛ-1 и ГМЛ-3 не оказывают влияния на компульсивноподобное поведение мышей.

**Степень достоверности.** Достоверность полученных результатов подтверждается выбором общепризнанных методов оценки компульсивноподобного поведения грызунов, использованием препаратов сравнения, достаточного объема выборок и современных методов статистического анализа.

**Апробация материалов диссертации.** Основные результаты настоящего

исследования были представлены на VI съезде фармакологов России (Московская обл., 2023 г.).

**Личный вклад автора** заключается в участии в проведении экспериментов с лабораторными животными, обработке и интерпретации полученных результатов, написании текстов статей и тезисов, представлении результатов настоящей работы на научных конференциях и съездах.

**Публикации.** По материалам докторской диссертации опубликовано 4 статьи в научных изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, а также 3 тезисов материалов научных съездов и конференций.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 111 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов, обсуждения результатов и выводов. Работа содержит 3 таблицы и 25 рисунков. Список используемой литературы включает 173 источника, в том числе 17 отечественных и 156 зарубежных источников.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

**Животные.** Исследования проведены на 1133 самцах ICR мышей массой 22-30 г (филиал «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России). Животных содержали в стандартных условиях вивария со световым режимом 12/12, свободным доступом к воде и корму, за исключением животных, у которых проводилась пищевая депривация продолжительностью 24 ч (4 раза в течение эксперимента). Эти животные получали доступ к корму в течение 1 ч в период пищевой депривации (4 раза в течение эксперимента). Перед экспериментом животных выдерживали в экспериментальной комнате в «домашних» клетках в течение 24 часов. При проведении экспериментов соблюдены национальные и международные рекомендации по уходу и использованию экспериментальных животных.

**Изученные вещества.** В работе были использованы: ( $\pm$ )-8-гидрокси-2-(дипропиламино) тетралина гидробромид (8-OH-DPAT; 1; 2 и 4 мг/кг; Sigma Aldrich), который растворяли в 0,9% растворе натрия хлорида и вводили в/б за 15 мин до поведенческих тестов; флуоксетин (10 мг/кг; Sigma Aldrich), который растворяли в 0,9% растворе натрия хлорида с добавлением Tween-80 или в дистиллированной воде и вводили в/б или в/ж за 30-60 мин до поведенческих тестов, а также в течение 28 дней; гексаметилендиамид бис(N-моносукцинил-L-серил-L-лизина) (ГСБ-106; 1; 5 и 10 мг/кг; ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»), который растворяли в дистиллированной воде и вводили в/ж за 60 мин до поведенческих тестов, а также в течение 28 дней; баклофен (0,1; 1 и 5 мг/кг; Sigma Aldrich), который растворяли в 0,9% растворе натрия хлорида с добавлением Tween-80 и вводили в/б за 30 мин до поведенческих тестов, а также в течение 28 дней; 2,6-диметиланилид (2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил) уксусной

кислоты (ГИЖ-290; 0,01; 0,1; 1; 5 и 10 мг/кг; ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»); N-бутил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-а]пиразин-3-карбоксамид (ГМЛ-3; 0,1; 1 и 20 мг/кг; «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»), который растворяли в 0,9% растворе натрия хлорида с добавлением Tween-80 и вводили в/б за 30 мин до поведенческих тестов; N-бензил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-а]пиразин-3-карбоксамид (ГМЛ-1; 0,1; 1 и 10 мг/кг; «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»), который растворяли в 0,9% растворе натрия хлорида с добавлением Tween-80 и вводили в/б за 30 мин до поведенческих тестов (рисунок 1).

Выбор доз флуоксетина и баклофена осуществляли в соответствии с данными литературы (Alonso P. et al. // Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2015. № 11. Р. 1939-1955; Egashira N. et al. // Psychopharmacology (Berl). 2013. Vol. 226, № 2. Р. 295-305), а остальных соединений – в соответствии с результатами ранее проведенных исследований.

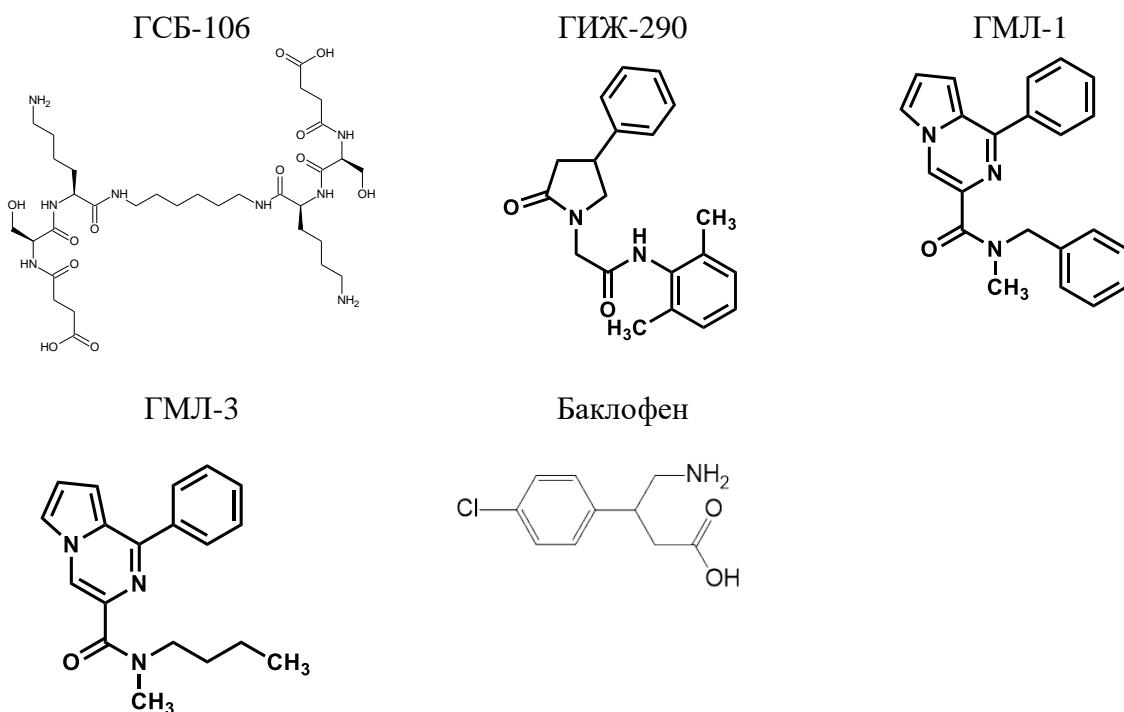


Рисунок 1 - Структурные формулы изученных веществ

**Нарушение спонтанного чередования, вызванное введением 8-OH-DPAT.**  
Персеверативное поведение моделировали введением 8-OH-DPAT и оценивали в Y-лабиринте для мышей (ООО «НПК Открытая Наука», Россия).

В модификации *без предварительного ознакомления и пищевого подкрепления* животное помещали в стартовый рукав и позволяли свободно исследовать лабиринт. В течение 8 мин регистрировали последовательность и общее количество исследованных рукавов лабиринта (Odland A.U. et al. // ACS Chem. Neurosci. 2019. Vol. 10, № 7. Р. 3094-3100). Общий процент чередования определяли по формуле (1):

$$\% \text{ чередования} = \frac{\text{общее количество спонтанных чередований}}{(\text{количество посещенных рукавов} - 2)} \times 100\% \quad (1)$$

После каждого животного лабиринт очищали с помощью 70% этилового спирта и бумажного полотенца.

*Модификация с предварительным ознакомлением и пищевым подкреплением.* В первый день животное на 10 мин помещали в Y-лабиринт с возможностью свободно исследовать все рукава (все дверцы были открыты). Во второй день, после 24 ч пищевой депривации, животное помещали в стартовый рукав лабиринта; в одном целевом рукаве размещали несколько гранул корма, второй – был закрыт дверцей. Животное в течение 5 мин имело возможность найти и съесть корм, затем процедуру повторяли с другим целевым рукавом, после чего животных возвращали в домашние клетки и в течение 1 ч предоставляли свободный доступ к корму. На третий день (тренировочный сеанс) животное, после пищевой депривации, помещали в стартовый рукав лабиринта и открывали доступ к двум целевым рукавам с кормом, предоставляя возможность выбрать любой из них. После успешного выбора животное возвращали в стартовый рукав, не прибегая к хендлингу, стартовый рукав закрывали дверцей на 10 с, восполняли запас гранул в рукавах, после чего животное снова могло выбрать один из двух целевых рукавов. Данную процедуру повторяли 7 раз, фиксируя выбор целевых рукавов. На каждую попытку отводили не более 90 с. По окончанию тренировочного сеанса животных возвращали в домашние клетки и в течение 1 ч предоставляли свободный доступ к корму. В общей сложности тренировочные сеансы повторяли в течение 3 дней, в ходе которых фиксировали количество повторных выборов. Животных, которые после третьего тренировочного сеанса совершили более 2 повторных выборов или не покидали стартовый рукав в течение двух попыток, исключали из эксперимента. Перед тестовым сеансом животные подвергались 24 ч пищевой депривации, затем процедуру, описанную для тренировочного сеанса, повторяли, однако за 15 мин до посадки в лабиринт животным в/б вводили 8-OH-DPAT или растворитель. В ходе тестовой процедуры также фиксировали количество повторных выборов. После каждого животного лабиринт очищали с помощью 70% этилового спирта и бумажного полотенца.

**Тест «Вращающийся стержень».** Двигательную координацию мышей оценивали на установке рота-род для мышей (Ugo Basile, Италия). Начальная скорость вращения барабана составляла 4 оборота/мин, максимальная – 40 оборотов/мин, скорость вращения увеличивалась на 1 оборот каждые 8 с. Регистрировали время удерживания животного на барабане установки (Jakkamsetti V. et al. // Sci. Rep. 2021. Vol. 11, № 1. P. 14405).

**Тест «Закапывание шариков».** В качестве экспериментальной установки использовали индивидуальные поликарбонатные боксы для грызунов (400 x 230 x 150 мм) с крышкой, которые на 5 см заполняли плотно угрембованым кукурузным подстилом. Предварительно животных помещали в боксы с подстилом на 30 мин с целью ознакомления. После предварительной посадки подстил угрембовывали и помещали на

него 20 стеклянных шариков диаметром 16 мм. Мышей помещали в боксы с шариками на 30 мин, по истечению которых подсчитывали количество зарытых шариков (зарытыми считались шарики, погруженные в подстил на 2/3) (Angoa-Pérez M. et al. // J. Vis. Exp. 2013. № 82. Р. 50978.). В экспериментальной комнате поддерживали минимальный уровень шума и освещение в 100 лк.

**Схема эксперимента.** Предварительно была проведена валидация используемых моделей ОКР для их верификации и адаптации, а также выбора оптимальной модификации модели нарушения спонтанного чередования, вызванного введением 8-OH-DPAT у мышей (рисунок 2).

На первом этапе были изучены эффекты психотропных веществ с различным механизмом действия на экспериментальных моделях ОКР после однократного введения. В тесте «Закапывание шариков» животные были разделены на следующие группы: (1) контрольная группа (далее обозначена как «Растворитель»), животным которой вводили растворитель (эквивалентный объем 0,9% раствора натрия хлорида или дистиллированной воды с добавлением Tween-80 или без него); (2) группа, животным которой вводили препарат сравнения – флуоксетин; (3) несколько групп, животным которых вводили изучаемое вещество в различных дозах. На модели нарушения спонтанного чередования, вызванного введением 8-OH-DPAT, формировали следующие группы: (1) контрольная группа (далее «Растворитель»), животным которой вводили растворитель (эквивалентный объем 0,9% раствора натрия хлорида или дистиллированной воды с добавлением Tween-80 или без него); (2) группа, животным которой вводили растворитель и 8-OH-DPAT; (3) группа, животным которой вводили флуоксетин и 8-OH-DPAT; (4) группы, животным которых вводили изучаемое вещество в различных дозах, а затем 8-OH-DPAT.

В случае, если на одной из моделей ОКР выявляли антиобсессивно-компульсивную активность у изучаемого вещества, то на втором этапе оценивали его эффекты на этих же моделях ОКР после хронического введения. Принцип разделения животных на экспериментальные группы был аналогичен тому, который применяли на первом этапе. Общая продолжительность введения изучаемых веществ составляла 28 дней: после 21-дневного введения оценивали компульсивноподобное поведение животных и влияние на него изучаемых веществ в teste «Закапывание шариков», а после 28-дневного – на модели нарушения спонтанного чередования, вызванного введением 8-OH-DPAT.

**Статистический анализ.** Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программного обеспечения GraphPad Prism 8.0 (GraphPad Software, Inc. USA). Проверка результатов на нормальность распределения осуществляли с помощью обобщенного теста Д'Агостино-Пирсона, после чего данные были представлены в виде  $M \pm SEM$ , либо  $Me$  ( $Q1; Q3$ ) в случае, если распределение отклонялось от нормального. Отличия между группами определяли по методу однофакторного дисперсионного анализа

(ANOVA) с последующим множественным сравнением по критерию Тьюки, либо по критерию Краскела-Уоллиса с последующим множественным по критерию Данна. Результаты считали значимыми при  $p < 0,05$ .

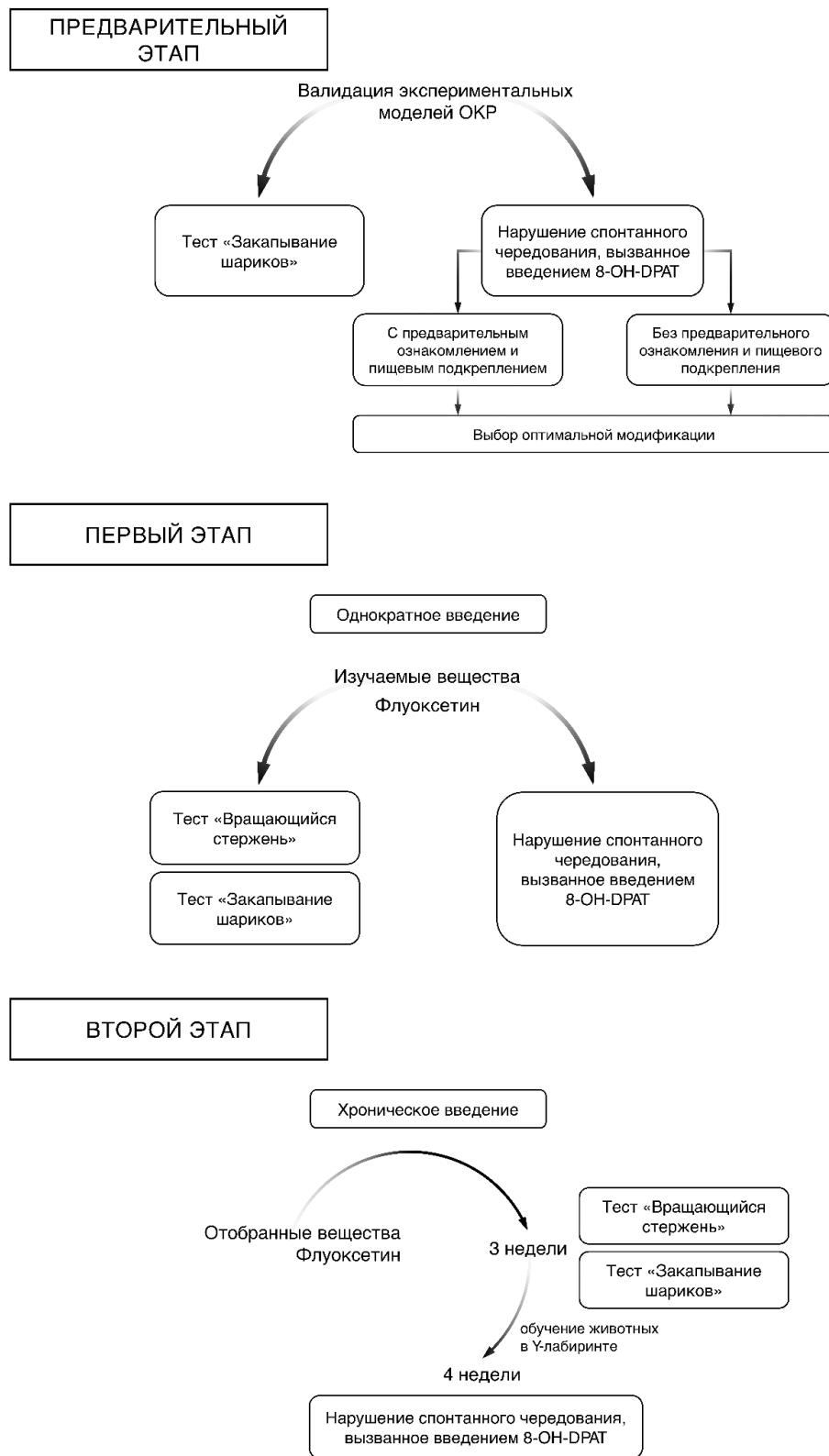


Рисунок 2 - Схема эксперимента

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### **Выбор оптимальной модификации модели нарушения спонтанного чередования, вызванного введением 8-OH-DPAT**

Целью данного этапа исследования являлся выбор оптимальной модификации модели нарушения спонтанного чередования, вызванного введением 8-OH-DPAT, для дальнейшего изучения эффектов исследуемых веществ.

В эксперименте без предварительного ознакомления и пищевого подкрепления 8-OH-DPAT нарушал спонтанное чередование у мышей в Y-лабиринте во всех исследуемых дозах (таблица 1), однако в дозах 2 и 4 мг/кг 8-OH-DPAT также подавлял двигательную активность мышей – уменьшал количество посещений рукавов лабиринта, что не соответствует критериям компульсивноподобного поведения.

Таблица 1 - Влияние 8-OH-DPAT на спонтанное чередование и количество заходов в рукава Y-лабиринта у мышей.

Вещество	Чередования, %	Посещено рукавов
Растворитель	61,4 (47,8; 64,9)	29,0 (22,3; 33,3)
8-OH-DPAT	1 мг/кг	10,0 (0; 51,7) *
	2 мг/кг	0 (0; 0) ***
	4 мг/кг	0 (0; 16,7) ***

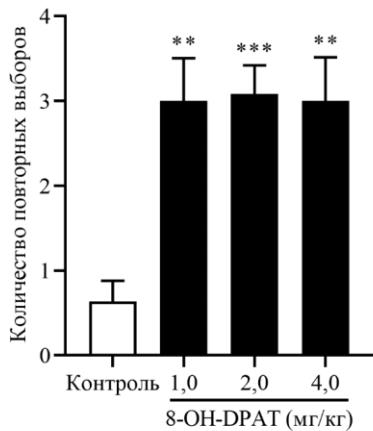
Примечание - \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  по сравнению с растворителем (контролем). Данные представлены как Me (Q1; Q3), n = 12.

В эксперименте с предварительным ознакомлением и пищевым подкреплением 8-OH-DPAT (1, 2, 4 мг/кг, в/б) также нарушал спонтанное чередование у мышей в Y-лабиринте – увеличивал количество повторных выборов целевых рукавов (рисунок 3), однако не было отмечено влияния изучаемого вещества на двигательную активность животных, что в полной мере соответствует компульсивноподобному поведению.

Таким образом, только в модификации с предварительным ознакомлением и пищевым подкреплением 8-OH-DPAT нарушал спонтанное чередование у мышей, не нарушая их двигательную активность, что соответствует компульсивноподобному поведению и обуславливает использование этой модификации для дальнейших исследований.

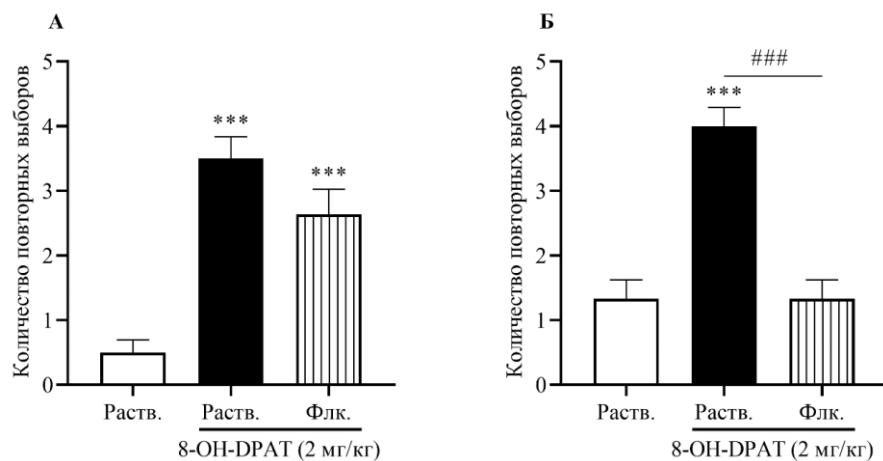
Для подтверждения валидности выбранной модификации были изучены эффекты флуоксетина после однократного и хронического введения. Установлено, что флуоксетин (10 мг/кг, в/ж) ослаблял вызванное 8-OH-DPAT (2 мг/кг, в/б) нарушение спонтанного чередования у мышей в Y-лабиринте после хронического, но не однократного введения (рисунок 4). Полученные результаты согласуются с данными литературы и подтверждают

валидность выбранной модификации нарушения спонтанного чередования, вызванного введением 8-OH-DPAT.



Примечание - \*\* –  $p <0,01$ ; \*\*\* –  $p <0,001$  по сравнению с контролем. Данные представлены как  $M \pm SEM$ ,  $n=10-12$ .

Рисунок 3 - Влияние 8-OH-DPAT на количество повторных выборов целевых рукавов в Y-лабиринте у мышей



Примечание - Раств. – растворитель (контроль), Флк. – флуоксетин в дозе 10 мг/кг. \*\*\* –  $p <0,001$  по сравнению с растворителем (контролем), ### –  $p <0,001$  по сравнению с 8-OH-DPAT. Данные представлены как  $M \pm SEM$ ,  $n=10$ .

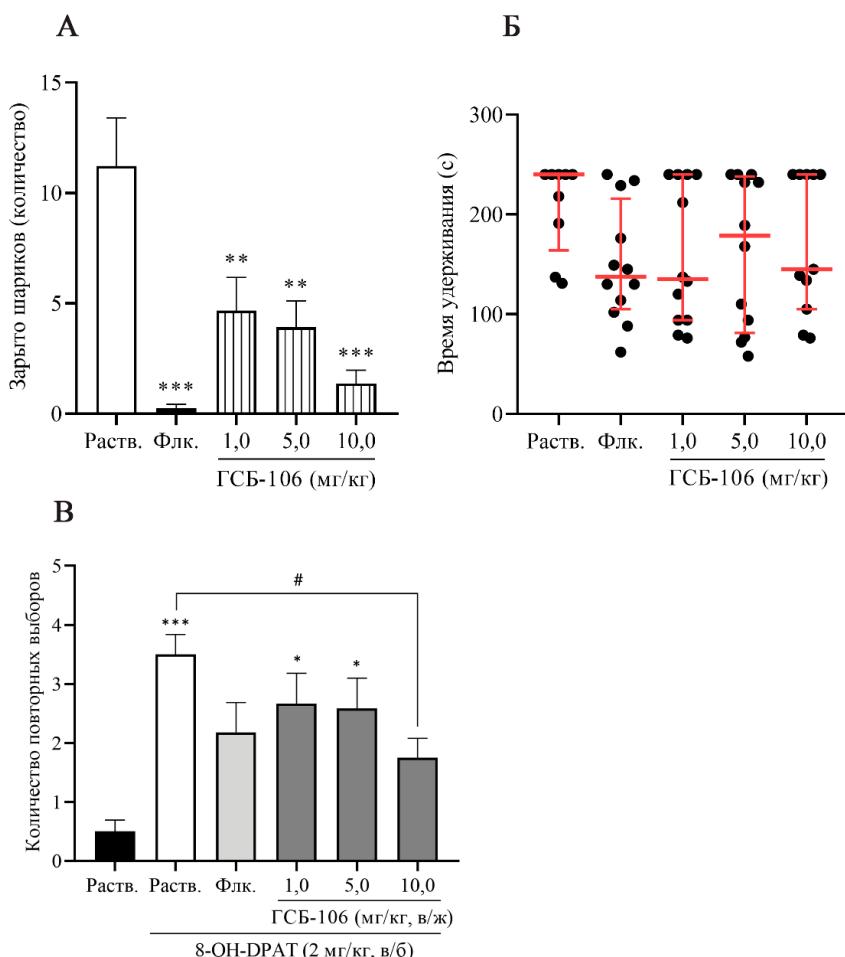
Рисунок 4 - Влияние флуоксетина (10 мг/кг, в/ж) после однократного (А) и хронического (Б) введения на нарушение спонтанного чередования, вызванного введением 8-OH-DPAT

#### Эффекты изучаемых веществ на экспериментальных моделях обсессивно-компульсивного расстройства после однократного введения

**Дипептидный миметик BDNF ГСБ-106.** Предварительно оценивали влияние изучаемых веществ на двигательную координацию в тесте «Вращающийся стержень». Установлено, что ни флуоксетин, ни ГСБ-106 не изменяли данный параметр (рисунок 5Б).

В тесте «Закапывание шариков» флуоксетин (10 мг/кг, в/ж) и ГСБ-106 (1; 5; 10 мг/кг, в/ж) после однократного введения уменьшали количество зарытых шариков по сравнению с контролем, что соответствовало ослаблению компульсивноподобного поведения мышей.

В Y-лабиринте 8-OH-DPAT (2 мг/кг, в/б) после однократного введения нарушал спонтанное чередование у мышей – увеличивал количество повторных выборов целевых рукавов. Данный эффект 8-OH-DPAT ослаблялся после совместного в/ж введения с ГСБ-106 только в дозе 10 мг/кг (рисунок 5В).



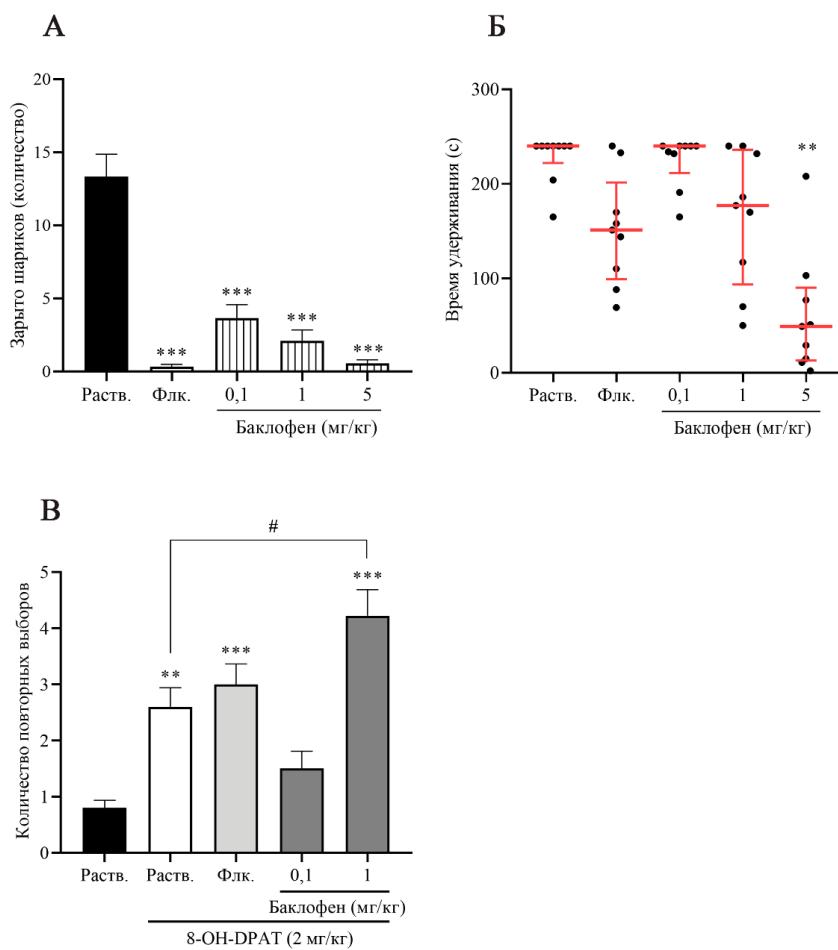
Примечание - Раств. – растворитель (контроль), Флк. – флуоксетин в дозе 10 мг/кг.  
 $* - p < 0,05$ ;  $** - p < 0,01$ ;  $*** - p < 0,001$  по сравнению с растворителем (контролем);  $\# - p < 0,05$  по сравнению с 8-OH-DPAT. Данные представлены как  $M \pm SEM$  (А), медиана и межквартильный размах (Б),  $n=9-12$ .

Рисунок 5 - Эффекты ГСБ-106 и флуоксетина после однократного введения в тестах «Закапывание шариков» (А), «Вращающийся стержень» (Б) и на модели нарушения спонтанного чередования, вызванного введением 8-OH-DPAT (В)

Таким образом, ГСБ-106 ослаблял компульсивноподобное поведение мышей после однократного введения в тесте «Закапывание шариков» во всех исследуемых дозах, а на модели вызванного 8-OH-DPAT нарушения спонтанного чередования только в дозе 10 мг/кг.

**Агонист ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов баклофен.** В тесте «Закапывание шариков» баклофен (0,1; 1 и 5 мг/кг, в/б) как и препарат сравнения флуоксетин (10 мг/кг, в/б) после однократного введения ослаблял компульсивноподобное поведение мышей – уменьшал количество зарытых шариков по сравнению с контролем (рисунок 6А). В то же время баклофен в дозе 5 мг/кг нарушал двигательную координацию мышей в teste «Вращающийся стержень» (рисунок 6Б), что, по-видимому, обусловлено миорелаксирующим действием препарата и послужило основанием для исключения этой дозы из дальнейших исследований.

На модели нарушения спонтанного чередования, вызванного введением 8-OH-DPAT, баклофен после однократного введения не только не ослаблял вызванные 8-OH-DPAT (2 мг/кг, в/б) нарушения, но и усиливала их в дозе 1 мг/кг (рисунок 6В).



Примечание - Раств. – растворитель (контроль), Флк. – флуоксетин в дозе 10 мг/кг. \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  по сравнению с растворителем (контролем); # –  $p < 0,05$  по сравнению с 8-OH-DPAT. Данные представлены как  $M \pm SEM$  (А и В), медиана и межквартильный размах (Б),  $n=9-10$ .

Рисунок 6 - Влияние баклофена и флуоксетина после однократного введения в тестах «Закапывание шариков» (А), «Вращающийся стержень» (Б) и на модели нарушения спонтанного чередования, вызванного введением 8-OH-DPAT (В)

Таким образом, баклофен (0,1 и 1 мг/кг, в/б) после однократного введения ослаблял компульсивноподобное поведение мышей только в тесте «Закапывание шариков».

**Производное 4-фенилпирролидона ГИЖ-290.** Изучаемые вещества не оказывали значимого влияния на двигательную координацию мышей в teste «Вращающийся стержень» (рисунок 7Б). В teste «Закапывание шариков» флуоксетин (10 мг/кг, в/б) и ГИЖ-290 (1 мг/кг, в/б) после однократного введения уменьшали количество зарытых шариков по сравнению с контролем (рисунок 7А) – ослабляли компульсивноподобное поведение мышей.

Поскольку антиобсессивно-компульсивный эффект ГИЖ-290 был выявлен только в наименьшей дозе – 1 мг/кг, то также были изучены эффекты ГИЖ-290 в дозах 0,01 и 0,1 мг/кг. После однократного введения во всех исследуемых дозах ГИЖ-290 не оказывал влияния на двигательную координацию мышей в teste «Вращающийся стержень» (рисунок 7Г). В teste «Закапывание шариков» ГИЖ-290 (0,01; 0,1 и 1 мг/кг, в/б) и препарат сравнения флуоксетин (10 мг/кг, в/б) после однократного введения ослабляли компульсивноподобное поведение мышей – уменьшали количество зарытых шариков по сравнению с контролем (рисунок 7В).

На модели нарушения спонтанного чередования ни ГИЖ-290 (0,01; 0,1 и 1 мг/кг, в/б), ни препарат сравнения флуоксетин (10 мг/кг, в/б) после однократного введения не ослабляли нарушения, вызванные 8-OH-DPAT (2 мг/кг, в/б) (рисунок 7Д).

Таким образом, производное 4-фенилпирролидона ГИЖ-290 (0,01; 0,1 и 1 мг/кг, в/б) ослабляло компульсивноподобное поведение мышей только после однократного введения в teste «Закапывание шариков».

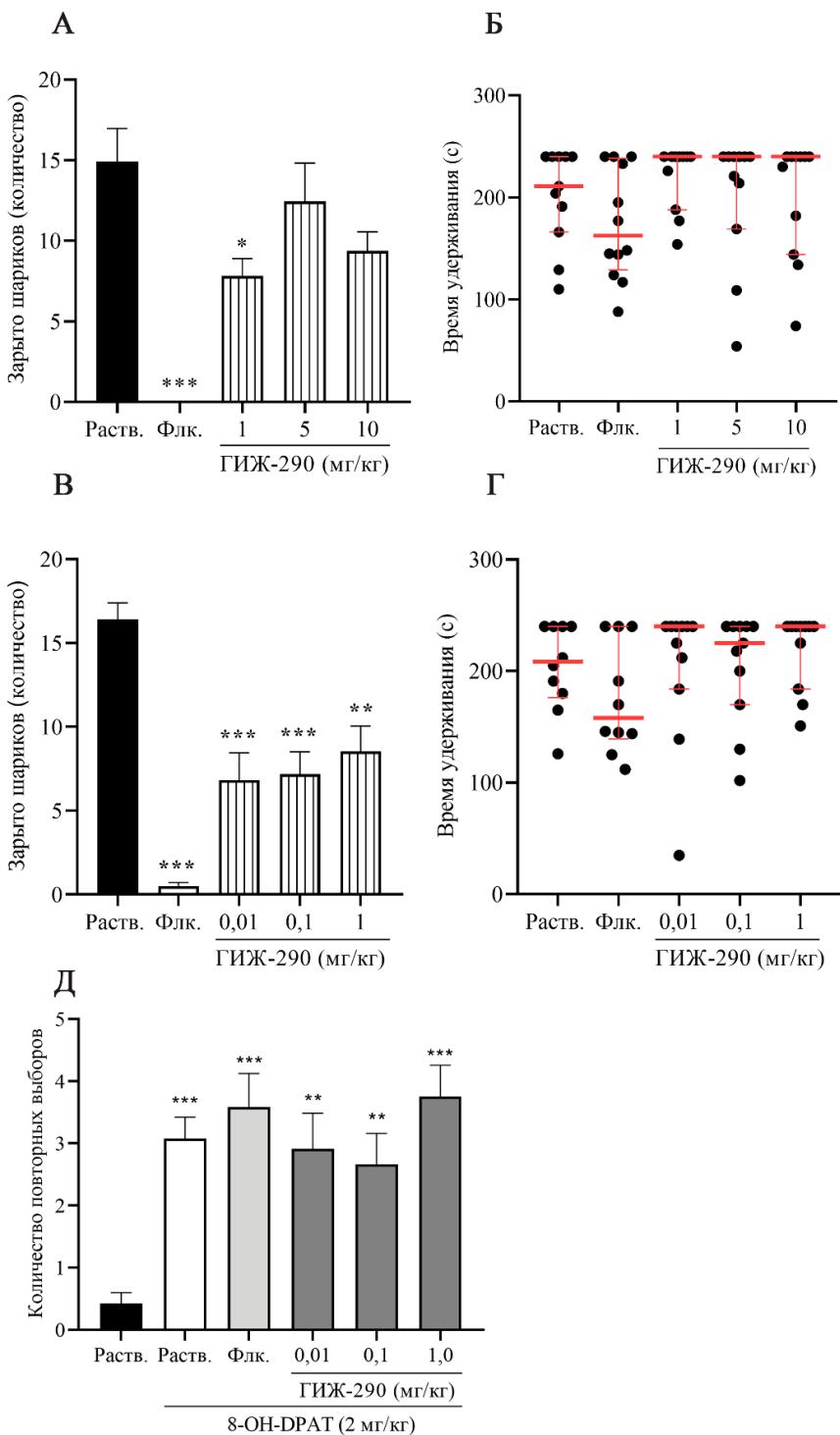
**Лиганды TSPO ГМЛ-1 и ГМЛ-3.** Установлено, что соединения ГМЛ-1 (0,1; 1; 10 мг/кг, в/б) и ГМЛ-3 (0,1; 1; 20 мг/кг, в/б) после однократного введения не оказывали значимого влияния на двигательную координацию животных в teste «Вдающийся стержень», количество зарытых шариков в teste «Закапывание шариков», а также на нарушение спонтанного чередования у мышей в Y-лабиринте, вызванное введением 8-OH-DPAT.

Таким образом, установлено, что лиганды TSPO ГМЛ-1 и ГМЛ-3 после однократного введения не оказывали значимого влияния на компульсивноподобное поведение мышей.

### **Эффекты отобранных веществ на экспериментальных моделях обсессивно-компульсивного расстройства после хронического введения**

Полученные на предыдущем этапе исследования результаты обусловливают необходимость изучения эффектов отобранных веществ на экспериментальных моделях ОКР после хронического введения, поскольку, согласно данным литературы, препарат

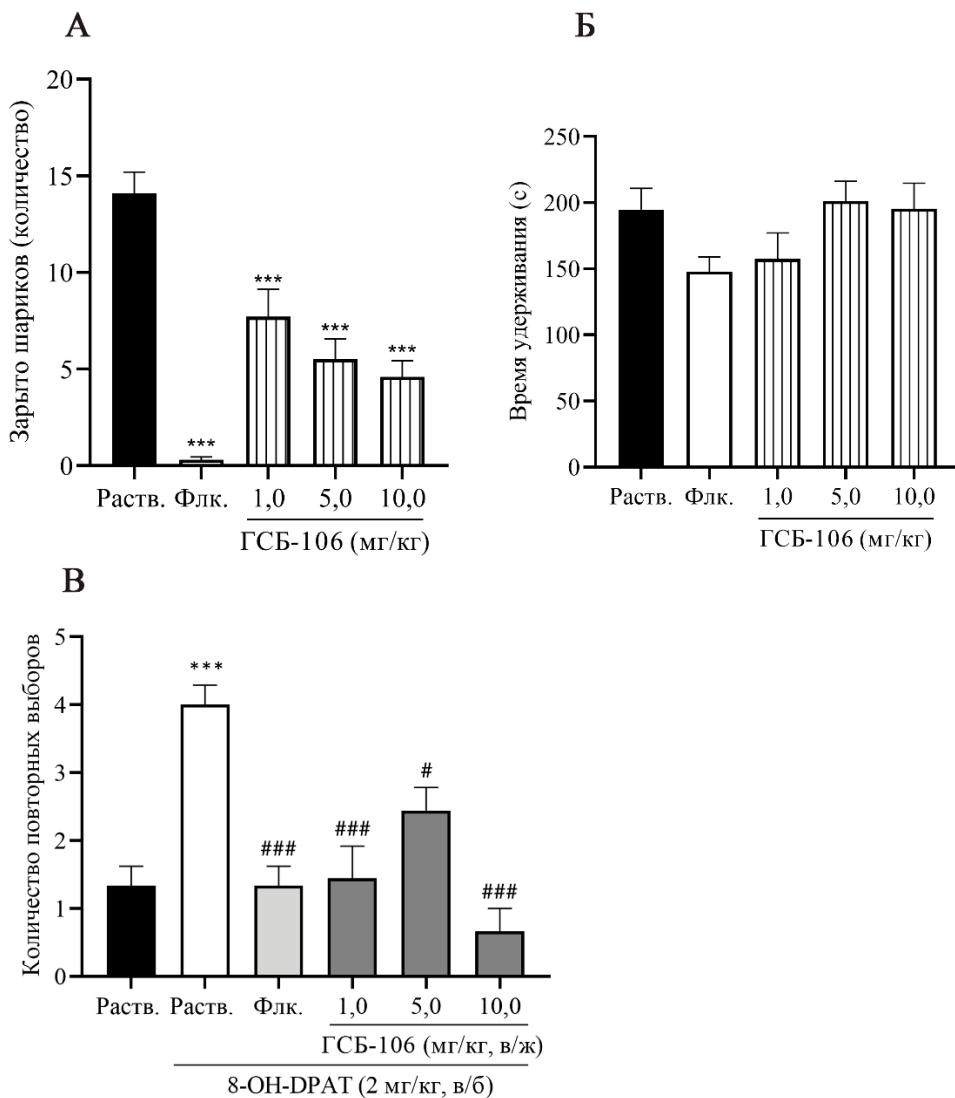
сравнения флуоксетин ослабляет нарушение спонтанного чередования, вызванное 8-OH-DPAT, только после 21-дневного введения.



Примечание - Раств. – растворитель (контроль), Флк. – флуоксетин в дозе 10 мг/кг.  
 $* - p < 0,05$ ;  $** - p < 0,01$ ;  $*** - p < 0,001$  по сравнению с растворителем (контролем). Данные представлены как  $M \pm SEM$  (А, В, Д), медиана и межквартильный размах (Б, Г),  $n=10-14$ .

Рисунок 7 - Влияние ГИЖ-290 (1-10 мг/кг, в/б) и флуоксетина (10 мг/кг, в/б) после однократного введения на компульсивноподобное поведение (А, В), двигательную координацию (Б, Г) мышей и нарушение спонтанного чередования, вызванное введением 8-OH-DPAT (2 мг/кг) (Д).

**Дипептидный миметик BNDF ГСБ-106.** Изучаемые вещества не влияли на двигательную координацию мышей в teste «Вращающийся стержень» (рисунок 8Б). В teste «Закапывание шариков» ГСБ-106 (1; 5 и 10 мг/кг, в/ж) и препарат сравнения флуоксетин (10 мг/кг, в/ж) после 21-дневного введения ослабляли компульсивноподобное поведение мышей – уменьшали количество зарытых шариков по сравнению с контролем (рисунок 8А).



Примечание - Раств. – растворитель (контроль), Флк. – флуоксетин в дозе 10 мг/кг. \*\*\* –  $p < 0,001$  по сравнению с растворителем (контролем); # –  $p < 0,05$ ; ### –  $p < 0,001$  по сравнению с 8-OH-DPAT. Данные представлены как  $M \pm SEM$ ,  $n=9-10$ .

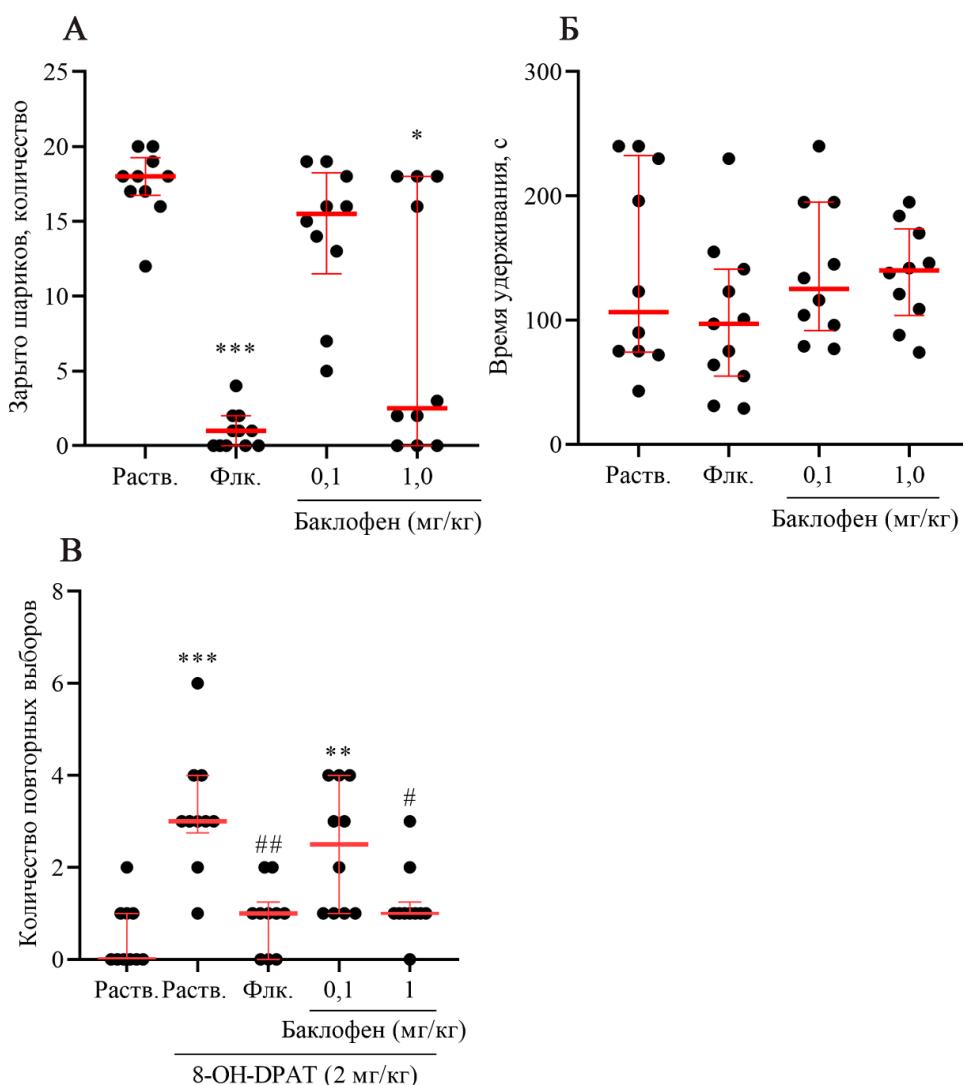
Рисунок 8 - Влияние ГСБ-106 (1-10 мг/кг, в/ж) и флуоксетина (10 мг/кг, в/ж) после хронического введения на компульсивноподобное поведение (А), двигательную координацию (Б) мышей и нарушение спонтанного чередования, вызванное введением 8-OH-DPAT (2 мг/кг, в/б) (Б)

На модели нарушения спонтанного чередования ГСБ-106 (1; 5; 10 мг/кг, в/ж) и флуоксетин (10 мг/кг, в/ж) после 28-дневного введения ослабляли нарушения, вызванные

однократным введением 8-OH-DPAT (2 мг/кг, в/б) (рисунок 8В).

Таким образом, ГСБ-106 после хронического введения во всех исследуемых дозах ослаблял компульсивноподобное поведение мышей как в teste «Закапывание шариков», так и на модели нарушения спонтанного чередования, вызванного введением 8-OH-DPAT. Полученные результаты свидетельствуют не только о сохранении антиобессивно-компульсивного эффекта ГСБ-106, но и его усилении после хронического введения.

**Агонист ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов баклофен.** Изучаемые вещества после хронического введения не оказывали влияния на двигательную координацию мышей в teste «Вращающийся стержень» (рисунок 9Б).



Примечание - Раств. – растворитель (контроль), Флк. – флуоксетин в дозе 10 мг/кг.  
 $* - p < 0,05$ ;  $*** - p < 0,001$  по сравнению с растворителем (контролем);  $\# - p < 0,05$ ;  $\#\# - p < 0,01$  по сравнению с 8-OH-DPAT. Данные представлены как медиана и межквартильный размах,  $n=10-11$ .

Рисунок 9 - Влияние баклофена (0,1 и 1 мг/кг, в/б) и флуоксетина (10 мг/кг, в/б) после хронического введения на компульсивноподобное поведение (А), двигательную координацию (Б) мышей и нарушение спонтанного чередования, вызванное введением 8-OH-DPAT (2 мг/кг, в/б) (В)

В тесте «Закапывание шариков» баклофен (1 мг/кг, в/б) и флуоксетин (10 мг/кг, в/б) после 21-дневного введения уменьшали количество зарытых шариков по сравнению с контролем (рисунок 9А) – ослабляли компульсивноподобное поведение мышей.

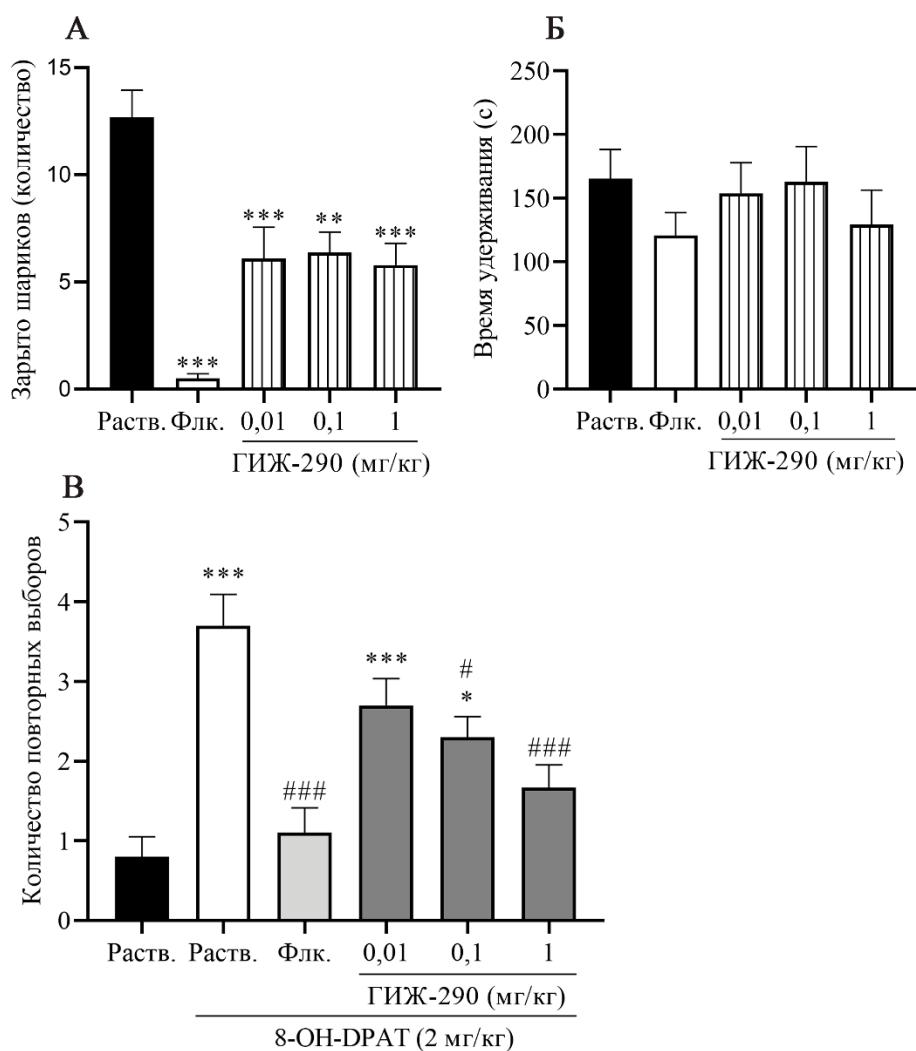
На модели вызванного введением 8-OH-DPAT нарушения спонтанного чередования у мышей баклофен после 28-дневного введения ослаблял эффект 8-OH-DPAT (2 мг/кг, в/б) только в дозе 1 мг/кг (рисунок 9В).

Установлено, что антиобсессивно-компульсивный эффект баклофена в teste «Закапывание шариков» после хронического введения сохранялся только в дозе 1 мг/кг, а на модели вызванного 8-OH-DPAT нарушения спонтанного чередования искомая активность была обнаружена только в дозе 1 мг/кг.

**Производное 4-фенилпирролидона ГИЖ-290.** Исследуемые вещества после 21-дневного введения не оказывали влияния на двигательную координацию мышей в teste «Вращающийся стержень» (рисунок 10Б). В то же время ГИЖ-290 (0,01; 0,1; 1 мг/кг, в/б) и флуоксетин (10 мг/кг, в/б) после 21-дневного введения уменьшали количество зарытых шариков в teste «Закапывание шариков» (рисунок 10А).

На модели нарушения спонтанного чередования ГИЖ-290 ослаблял вызванные 8-OH-DPAT (2 мг/кг, в/б) нарушения после 28-дневного введения только в дозах 0,1 и 1 мг/кг (рисунок 10В).

Таким образом, производное 4-фенилпирролидона ГИЖ-290 ослабляло компульсивноподобное поведение мышей после хронического введения во всех исследуемых дозах в teste «Закапывание шариков», а на модели нарушения спонтанного чередования, вызванного введением 8-OH-DPAT – только в дозах 0,1 и 1 мг/кг. Полученные результаты свидетельствуют о том, что антиобсессивно-компульсивная активность ГИЖ-290 не только сохранялась, но и усиливалась после хронического введения.



Примечание - Раств. – растворитель (контроль), Флк. – флуоксетин в дозе 10 мг/кг.  
 $* - p < 0,05$ ;  $** - p < 0,01$ ;  $*** - p < 0,001$  по сравнению с растворителем (контролем);  $\# - p < 0,05$ ;  
 $### - p < 0,001$  по сравнению с 8-OH-DPAT. Данные представлены как  $M \pm SEM$ ,  $n=8-10$ .

Рисунок 10 - Влияние ГИЖ-290 (0,01-1 мг/кг, в/б) и флуоксетина (10 мг/кг, в/б) после хронического введения на компульсивноподобное поведение (А), двигательную координацию (Б) мышей и нарушение спонтанного чередования, вызванное введением 8-OH-DPAT (2 мг/кг, в/б) (В)

## **ВЫВОДЫ**

1. Нарушение спонтанного чередования у мышей в Y-лабиринте, вызванное введением агониста 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторов 8-OH-DPAT, соответствует критериям компульсивноподобного поведения только в модификации с предварительным ознакомлением и пищевым подкреплением.
2. Дипептидный миметик BDNF ГСБ-106 ослабляет компульсивноподобное поведение мышей в teste «Закапывание шариков» после однократного и хронического введения в дозах 1-10 мг/кг, на модели нарушения спонтанного чередования, вызванного введением 8-OH-DPAT – в дозе 10 мг/кг после однократного и во всех исследуемых дозах после хронического введения.
3. Агонист ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов баклофен после однократного введения в дозах 0,1-5 мг/кг ослабляет компульсивноподобное поведение мышей только в teste «Закапывание шариков», после хронического – в teste «Закапывание шариков» и на модели нарушения спонтанного чередования, вызванного введением 8-OH-DPAT, только в дозе 1 мг/кг.
4. Производное 4-фенилпирролидона ГИЖ-290 ослабляет компульсивноподобное поведение мышей в teste «Закапывание шариков» после однократного и хронического введения в диапазоне доз 0,01-1 мг/кг, на модели нарушения спонтанного чередования, вызванного введением 8-OH-DPAT – только после хронического введения в дозах 0,1 и 1 мг/кг.
5. Лиганды TSPO ГМЛ-1 и ГМЛ-3 не оказывают влияния на компульсивноподобное поведение мышей в teste «Закапывание шариков» и на модели нарушения спонтанного чередования, вызванного введением 8-OH-DPAT.

## **НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

При доклиническом изучении антиобсессивно-компульсивной активности веществ на модели вызванного 8-OH-DPAT нарушения спонтанного чередования у мышей предпочтение следует отдавать модификации с предварительным ознакомлением животных с экспериментальной установкой и использованием пищевого подкрепления.

Рекомендуется дальнейшее расширенное изучение эффектов и молекулярных механизмов дипептидного миметика BDNF ГСБ-106 и производного 4-фенилпирролидона ГИЖ-290 на других экспериментальных моделях ОКР. При дальнейшем поиске новых веществ с антиобсессивно-компульсивной активностью следует рассматривать соединения, действующие на TrkB-, ГАМК<sub>B</sub>- и глутаматные рецепторы, а также с ранее выявленной антидепрессивной или противосудорожной активностью.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Статьи

1. Кудряшов, Н.В. Особенности моделирования персеверативного поведения у мышей, вызванного введением 8-OH-DPAT [Текст] / Н.В. Кудряшов, **А.В. Волкова**, А.А. Шимширт [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2023. – Т. 175, № 1. – С. 50-54.
2. Кудряшов, Н.В. Влияние производного 4-фенилпирролидона ГИЖ-290 на компульсивноподобное поведение мышей [Текст] / Н.В. Кудряшов, **А.В. Волкова**, П.Л. Наплёкова [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2023. – Т. 86, № 11. – С. 3-7.
3. Кудряшов, Н.В. Баклофен и производное 4-фенилпирролидона ГИЖ-290 ослабляют компульсивноподобное поведение мышей [Текст] / Н.В. Кудряшов, **А.В. Волкова**, Я.С. Козин [и др.] // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2023. – Т. 109, № 12. – С. 1908-1919.
4. Кудряшов, Н.В. Изучение эффектов баклофена на экспериментальных моделях обсессивно-компульсивного расстройства [Текст] / Н.В. Кудряшов, **А.В. Волкова**, С.О. Котельникова [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2024. – Т. 87, № 7. – С. 3-8.

### Тезисы

1. **Волкова А.В.** Изучение антикомпульсивной активности производного 4-фенилпирролидона ГИЖ-290 и баклофена [Текст] / **А.В. Волкова**, Н.В. Кудряшов, А.А. Шимширт [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2023. – Т. 86, № 11S. – С. 30а.
2. Кудряшов Н.В. Антикомпульсивная активность дипептидного миметика BDNF ГСБ-106 [Текст] / Н.В. Кудряшов, **А.В. Волкова**, А.А. Шимширт [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2023. – Т. 86, № 11S. – С. 89.
3. Наплёкова П.Л. Валидация модели компульсивноподобного поведения, вызванного 8-OH-DPAT у мышей [Текст] / П.Л. Наплёкова, Н.В. Кудряшов, **А.В. Волкова**, А.А. Шимширт // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2023. – Т. 86, № 11S. – С. 112а.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

в/б – внутрибрюшинное введение

в/ж – внутрижелудочное введение

ОКР – обсессивно-компульсивное расстройство

СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

8-OH-DPAT – ( $\pm$ )-8-гидрокси-2-(дипропиламино) тетралина гидробромид

BDNF – мозговой нейротрофический фактор

mGluR – метаботропные глутаматные рецепторы

NTRK2 – ген тирозинкиназного рецептора В

TSPO – митохондриальный транслокационный белок 18 кДа