Дата публикации: 01.06.2023
DOI: 10.24412/2588-0500-2023_07_02_5
УДК 612.821

Publication date: 01.06.2023
DOI: 10.24412/2588-0500-2023_07_02_5
UDC 612.821

# ОСОБЕННОСТИ СОЗРЕВАНИЯ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОЙ СФЕРЫ ЖИВОТНЫХ, ПОДВЕРГАВШИХСЯ СОЦИАЛЬНОЙ ИЗОЛЯЦИИ В РАННЕМ ПОСТНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ: РЕЗУЛЬТАТЫ МОДЕЛЬНЫХ БИОМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

**Д.С. Громова[1], В.И. Беляков[1,2], С.И. Павленко[1,2], Н.Р. Попова[3]**
[1]ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара, Россия
[2]ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королёва», г. Самара, Россия
[3]Институт теоретической и экспериментальной биофизики Российской Академии Наук, г. Пущино, Россия

**Аннотация.** На основании проведённых исследований в статье рассматриваются основные вопросы, связанные со спецификой некоторых психофизиологических функций после социальной изоляции в раннем постнатальном онтогенезе. Обсуждаются возможные механизмы, лежащие в основе некоторых патологий и нарушений адаптационного потенциала, вызванные изоляцией. Цель настоящего обзора – изучить в модельном эксперименте особенности формирования психоэмоциональной сферы и динамику поведенческих реакций животных, подвергавшихся социальной изоляции в раннем постнатальном онтогенезе.
**Ключевые слова:** социальная изоляция, стресс раннего периода жизни, психоэмоциональная сфера, двигательная активность, онтогенез, целостное поведение.

# FEATURES OF THE PSYCHOEMOTIONAL MATURATION OF ANIMALS EXPOSED TO SOCIAL ISOLATION IN EARLY POSTNATAL ONTOGENY: MODEL BIOMEDICAL RESEARCH RESULTS

**D.S. Gromova[1], V.I. Belyakov[1,2], S.I. Pavlenko[1,2], N.R. Popova[3]**
[1]Samara State Medical University, Samara, Russia
[2]Samara University, Samara, Russia
[3]Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of the Russian Academy of Sciences, Pushchino, Russia

**Annotation.** On the basis of the conducted research, the article deals with the main issues related to the specifics of some psychophysiological functions after social isolation in early postnatal ontogeny. The authors have discussed possible mechanisms underlying some pathologies and disorders of adaptive capacity caused by isolation. The purpose of this review is to study in a model experiment the features of the psychoemotional formation and the dynamics of behavioral reactions in animals subjected to social isolation in early postnatal ontogeny.
**Keywords:** social isolation, early life stress, psychoemotional field, motor activity, ontogeny, holistic behavior.

**Введение.** Патопсихологические состояния зачастую являются результатом неправильного развития нервной системы, вызванного эпигенетическими нарушениями в раннем онтогенезе под влиянием аверсивных событий разного характера [1]. Одним из наиболее значимых травмирующих факторов, запускающих развитие психоэмоционального стресса, является социальная изоляция. Отсутствие социального общения на разных этапах жизни ведет к нарушению нормального онтогенеза, что приводит к абнормальному поведению – агрессивности, тревожно-депрессивным расстройствам, фобиям и пр. [2-4]. Эпигенетические нарушения уже в раннем периоде проявляются целым рядом изменений, в первую очередь касающихся

дисфункции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, а также затрагивающих поведенческую сферу, что ведёт к нарушениям эмоционально-мотивационной сферы [5].

Одной из наиболее удобных моделей, использующей лабораторных животных для изучения влияния социальной изоляции на развитие нервной системы и психофизиологические функции, является модель отлучения новорожденных животных от матери в первые дни жизни. Однако большинство исследований в данной области касаются изучения отсроченных эффектов депривации на взрослый организм и практически не рассматривают возрастные особенности становления психических функций и динамику изменения поведения у молодых животных.

Цель нашего исследования: изучить в модельном эксперименте особенности формирования психоэмоциональной сферы и динамику поведенческих реакций животных, подвергавшихся социальной изоляции в раннем постнатальном онтогенезе.

**Методы и организация исследования.** Исследование проводилось на нелинейных новорожденных крысах обоего пола. Формировали две группы животных: первая – контрольная (n=6), которая на протяжении всего исследования оставалась интактной, вторая – экспериментальная (n=9) – подвергалась стрессу раннего периода жизни. Для моделирования стресса раннего периода жизни использовали стандартный протокол отлучения потомства от матери [6-7]. Животные экспериментальной группы отлучались от матери ежедневно на три часа в одно и то же время со 2 по 12 день постнатального периода. Выборка для каждой группы формировалась из потомства грызунов от двух родительских пар, т.к. подобрать новорожденных животных по фенотипу не представляется возможным.

На 10-й день жизни животных обеих групп тестировали по методике «Выход из круга» для оценки степени сформированности двигательных навыков. Крысёнка помещали в центр круга диаметром 15 см, а затем отмечали время, за которое он всеми четырьмя лапами пересечёт границу круга.

На 26-ой день жизни всех животных тестировали в чёрно-белой камере по стандартной методике для оценки психоэмоционального состояния и уровня тревожности [8].

На 40-е сутки после рождения использовали тест «Потребление сахарозы» для оценки эмоционального состояния грызунов [8-9].

Полученные данные обрабатывали с помощью статистической программы SigmaPlot12.0. Различия считались достоверными при $p \leq 0,05$.

На протяжении всего исследования животные содержались в стандартных условиях вивария, при неограниченном доступе к воде и пище. Все исследования выполнены с учётом правил лабораторной практики в РФ (РФ ГОСТ Р53434-2009, принципы надлежащей лабораторной практики, 2010) и директив Европейской Конвенции по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986).

**Результаты исследования и их обсуждение.** Перед началом исследования все новорожденные животные были осмотрены и взвешены.

Изучение двигательных навыков в тесте «Выход из круга» показало, что в контрольной группе наблюдалось более быстрое морфофункциональное созревание нервных центров, ответственных за реализацию движения на всех уровнях центральной нервной системы. Так, животные из группы контроля затрачивали достоверно меньше времени (66,89±30,89; $p \leq 0,028$) на пересечение границ круга по сравнению с животными экспериментальной группы (113,33±4,22). Вероятно, такие особенности можно объяснить изменением активности дофаминергической системы у животных-изолянтов. Данные литературы в отношении влияния ранней социальной изоляции на уровень дофамина в нервной системе весьма противоречивы. Ряд авторов заявляют о повышении уровня внеклеточного дофамина при социальной изоляции, другие

приводят данные об отсутствии каких-либо изменений в синтезе данного моноамина, правда у взрослых животных. Однако стоит заметить, что в открытых источниках практически не встречаются данные о процессах созревания и становления дофаминергической системы в условиях социальной изоляции, в то время как полученные нами данные дают все основания полагать, что депривация от матери новорожденных животных может способствовать смещению нормальных сроков развития дофаминергической и других нейромедиаторных систем мозга. Результаты тестирования животных обеих групп представлены в таблице 1.

Таблица 1

Результаты тестирования животных на 10-е сутки жизни с использованием методики «Выход из круга»

| Группа | Время выхода за пределы круга всеми четырьмя лапами, с |
|---|---|
| Контрольная | 66,89±30,89 |
| Экспериментальная | 113,33±4,22 |

Изучение поведения животных в чёрно-белой камере также выявило значительные отличия между двумя группами. Животные контрольной группы достоверно больше времени проводили в светлом отсеке камеры (76,83±20,56; $p \leq 0,004$). В то же время животные, подвергавшиеся социальной изоляции, предпочитали нахождение в тёмной части тестовой площадки и практически не выходили в светлый рукав (8,60±3,97). Кроме того, в условиях тестовой площадки отмечался крайне низкий уровень двигательной активности у животных-изолянтов (0,8±0,37; $p \leq 0,004$) по сравнению с интактными грызунами (10,67±3,42), что было продемонстрировано в количестве подъёмов на задние лапы в светлом отсеке поля. У животных контрольной группы отмечалось меньшее число оценок «риска» (4,83±0,91; $p \leq 0,04$) и большее число переходов между отсеками (9,50±1,84; $p \leq 0,031$) в сравнении с экспериментальными животными (6,40±1,63 и 3,80±1,02 соответственно). Данная стратегия поведения свидетельствует о высоком уровне тревожности у животных экспериментальной группы и вероятно указывает на дисфункциональное развитие серотонинергической системы мозга. Установлено, что социальная изоляция уменьшает транскрипцию генов всех постсинаптических 5HT-рецепторов в гипоталамусе и среднем мозге и уровень серотонина в гиппокампе. Также тенденция к уменьшению серотонина наблюдается во фронтальной коре. Можно предположить, что повышенный уровень тревожности может быть связан с повышением активности гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, что приводит к общему развитию тревоги и избеганию новых стимулов. Результаты тестирования животных обеих групп представлены в таблице 2.

Таблица 2

Результаты тестирования животных на 26-е сутки жизни с использованием методики «Чёрно-белая камера»

| Группа | Заходы в тёмный отсёк, шт | Время в светлом отсеке, с | Стойки в светлом отсеке, шт | Оценка «рисков», шт | Количество переходов между отсеками, шт |
|---|---|---|---|---|---|
| Контрольная | 5,33±0,99 | 76,83±20,56 | 10,67±3,42 | 4,83±0,91 | 9,50±1,84 |
| Экспериментальная | 2,40±0,51 | 8,60±3,97 | 0,8±0,37 | 6,4±1,63 | 3,80±1,02 |

Весьма неожиданные результаты были получены в тесте «Потребление сахарозы». Несмотря на явно выраженные нарушения в психоэмоциональном состоянии животных, подвергавшихся социальной изоляции, ими не были продемонстрированы признаки депрессивноподобных состояний. Количество потреблённого в тесте раствора сахарозы было весьма незначительным (0,5±0,35; $p \leq 0,022$) и достоверно ниже объёма, выпитого контрольной группой (2,67±0,57). Полученные данные указывают о неоднозначности изменений в функционировании моноаминергических систем, вызванных социальной изоляцией. Дисфункция как дофаминергической, так и серотонинергической и норадренергической систем у животных экспериментальной группы не вызывает сомнений, однако нельзя говорить об однозначном снижении биосинтеза моноаминов в мозге. Вероятно, нарушения психоэмоционального статуса животных вызваны скорее не тотальным снижением уровня моноаминов, особенно серотонина (как это бывает при развитии депрессии), а нарушением общего баланса нейротрансмиттеров в мозге. Результаты тестирования животных обеих групп представлены в таблице 3.

Таблица 3

Результаты тестирования животных на 40-е сутки жизни с использованием методики «Потребление сахарозы»

| Группа | Объём выпитого раствора, мл |
|---|---|
| Контрольная | 2,67±0,57 |
| Экспериментальная | 0,5±0,35 |

Предполагается, что ключевые изменения в ответ на социальную изоляцию касаются нарушения формирования нервных связей в раннем онтогенезе, обеспечивающих контроль над эмоциональными и моторными реакциями со стороны лимбической системы и висцеральной коры, включающей инфралимбические и прелимбические отделы медиальной префронтальной коры, а также кору островка [4]. Кроме того, в раннем онтогенезе социальная изоляция способна вызвать куда более значимые изменения в работе гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что проявляется в повышении кортикостерона, который модулирует эмоциональные и поведенческие паттерны посредством связывания с собственными мозговыми рецепторами.

**Заключение.** В настоящее время вопросы, связанные с изучением отдельных компонентов и целостного сложного поведения после стресса раннего периода жизни, вызванного социальной изоляцией, являются одними из приоритетных. Рост клинических патологий, связанных с нарушением психоэмоциональной сферы, механизмами адаптации и саморегуляции, делает данные исследования одними из наиболее приоритетных. Требуется доскональное изучение психофизиологических и нейрофизиологических механизмов, лежащих в основе психопатологий, вызванных социальной изоляцией. Важными являются изучение нейрогенеза на всех возрастных этапах и установление наиболее чувствительных к повреждающим факторам процессов.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Крупина, Н. А. Ранняя социальная изоляция увеличивает агрессивность и нарушает кратковременное привыкание у крыс / Н. А. Крупина, Н. Н. Хлебникова, И. Н. Орлова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2015. – № 4. – С. 4-15.

2. Григорьян, Г. А. Влияние социальной изоляции на развитие тревожного и депрессивноподобного поведения в модельных экспериментах на животных / Г. А. Григорьян, И. В. Павлова, М. И. Зайченко // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 2021. – № 6. – С. 769-793.

3. Harro, J. Animal models of depression: pros and cons / J. Harro // Cell Tissue Res. – 2019. – № 377 (1). – pp. 5-20. DOI: 10.1007/s00441-018-2973-0.
4. Kosel, F. Behavioural and psychological symptoms of dementia in mouse models of Alzheimer's disease-related pathology / F. Kosel, J. M. S. Pelley, T.B. Franklin // Neurosci Biobehav Rev. – 2020. – № 112. – pp. 634-647. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2020.02.012.
5. Kumar, A. Neuropathic pain models caused by damage to central or peripheral nervous system / A. Kumar, H. Kaur, A. Singh // Pharmacological Reports. – 2018. – Vol. 70. – pp. 206-216. DOI: 10.1016/j.pharep.2017.09.009.
6. Громова, Д. С. Влияние стресса раннего периода жизни на поведенческие реакции крыс в тесте «открытое поле» / Д. С. Громова, В. И. Беляков, С. И. Павленко // В книге: Естественнонаучные основы медико-биологических знаний. Материалы III Всероссийской конференции студентов и молодых ученых с международным участием. Редколлегия: Т. Г. Авачева [и др.]. Рязань, 2021. – С. 50-51.
7. Стресс раннего периода жизни: последствия для развития головного мозга / Малиновская Н. А., Моргун А. В., Лопатина О. Л. [и др.] // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 2016. – №6. – С. 643-668.
8. Современные методы изучения поведения грызунов в модельных биомедицинских исследованиях (обзор проблемы) / В. И. Беляков, Д. С. Громова, Н. Р. Попова, Ю. В. Мякишева // Современные вопросы биомедицины. – 2022. – № 4. – С. 13-22.
9. Лабораторные крысы: содержание, разведение и биоэтические аспекты использования в экспериментах по физиологии поведения: учебное пособие / Беляков В. И., Инюшкина Е. М., Громова Д. С. [и др.]. – Самара: Издательство Самарского университета, 2021. – 96 с.

**REFERENCES**

1. Krupina N.A., Khlebnikova N.N., Orlova I.N. Early social isolation increases aggression and impairs a short-term habituation in acoustic startle reflex in rats. *Pathological physiology and experimental therapy*, 2015, no. 4. pp. 4-15. (in Russ.)
2. Grigor'yan G.A., Pavlova I.V., Zajchenko M.I. Influence of social isolation on development of anxious and depressive-like behavior in experimental animal models. *I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity*, 2021, no. 6, pp. 769-793. (in Russ.)
3. Harro J. Animal models of depression: pros and cons. *Cell Tissue Res*, 2019, no. 377 (1), pp. 5-20. DOI: 10.1007/s00441-018-2973-0.
4. Kosel F., Pelley J.M.S., Franklin T.B. Behavioural and psychological symptoms of dementia in mouse models of Alzheimer's disease-related pathology. *Neurosci Biobehav Rev*, 2020, no. 112, pp. 634-647. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2020.02.012.
5. Kumar A., Kaur H., Singh A. Neuropathic pain models caused by damage to central or peripheral nervous system. *Pharmacological Reports*, 2018, vol. 70, pp. 206-216. DOI: 10.1016/j.pharep. 2017.09.009.
6. Gromova D.S., Belyakov V.I., Pavlenko S.I. Influence of early life stress of behavioral responses in rats in the open field test. From the book: Natural Science Foundations of Biomedical Knowledge. Materials of the III All-Russian Conference of Students and Young Scientists with International Participation. Editorial Board: T.G. Avacheva et al. Ryazan, 2021. pp. 50-51. (in Russ.)
7. Malinovskaya N.A., Morgun A.V., Lopatina O.L., Panina Yu.A., Volkova V.V., Gasymly E.D., Taranushenko T.E., Salmina A.B. Early life stress: implications for brain development. *I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity*, 2016, no. 6, pp. 643-668. (in Russ.)
8. Belyakov V.I., Gromova D.S., Popova N.R., Myakisheva Yu.V. Modern methods for studying rodent behavior in model biomedical studies (problem review). *Modern Issues of Biomedicine*, 2022, vol. 6, no. 4. DOI: 10.51871/2588-0500.2022. 06.04.1. (in Russ.)
9. Belyakov V.I., Inyushkina E.M., Gromova D.S., Inyushkin A.N. Laboratory rats: management, breeding and bioethical aspects to use in experiments on the behavior physiology: a textbook: Samara University Publishing House, 2021. 93 p. (in Russ.)

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Дарья Сергеевна Громова** – старший преподаватель кафедры общей и молекулярной биологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, e-mail: d.s.gromova@samsmu.ru.

**Владимир Иванович Беляков** – кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры физиологии с курсом безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф ФГБОУ ВО «Самарский

государственный медицинский университет» Минздрава России; доцент кафедры физиологии человека и животных ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королёва», Самара, e-mail: vladbelakov@mail.ru.
**Снежанна Ивановна Павленко** – кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии с курсом безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; доцент кафедры физиологии человека и животных ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королёва», Самара, e-mail: pavlenko.snezhanna@mail.ru.
**Нелли Рустамовна Попова** – кандидат биологических наук, заведующий лабораторией изотопных исследований, Институт теоретической и экспериментальной биофизики Российской Академии Наук, Пущино, e-mail: nellipopovaran@gmail.com.

**INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:**
**Daria Sergeevna Gromova** – Senior Lecturer of the Department of General and Molecular Biology, Samara State Medical University, Samara, e-mail: d.s.gromova@samsmu.ru.
**Vladimir Ivanovich Belyakov** – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Physiology with the Life Safety and Emergency Medicine Course, Samara State Medical University; Associate Professor of the Department of Human and Animal Physiology, Samara University, e-mail: vladbelakov@mail.ru.
**Snezhanna Ivanovna Pavlenko** – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Physiology with the Life Safety and Emergency Medicine Course, Samara State Medical University; Associate Professor of the Department of Human and Animal Physiology, Samara University, e-mail: pavlenko.snezhanna@mail.ru.
**Nelli Rustamovna Popova** – Candidate of Biological Sciences, Head of the Isotope Study Laboratory, Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of the Russian Academy of Sciences, Pushchino, e-mail: nellipopovaran@gmail.com.

**Для цитирования:** Особенности созревания психоэмоциональной сферы животных, подвергавшихся социальной изоляции в раннем постнатальном онтогенезе: результаты модельных биомедицинских исследований / Д. С. Громова, В. И. Беляков, С. И. Павленко, Н. Р. Попова // Современные вопросы биомедицины. – 2023. – Т. 7. – № 2. DOI: 10.24412/2588-0500-2023_07_02_5

**For citation**: Gromova D.S., Belyakov V.I., Pavlenko S.I., Popova N.R. Features of the psychoemotional maturation of animals exposed to social isolation in early postnatal ontogeny: model biomedical research results.*Modern Issues of Biomedicine*, 2023, vol. 7, no. 2. DOI: 10.24412/2588-0500-2023_07_02_5