Дата публикации: 01.09.2026
DOI: 10.24412/2588-0500-2026_10_03_10
УДК 616-001.8-092:612.821.6

Publication date: 01.09.2026
DOI: 10.24412/2588-0500-2026_10_03_10
UDC 616-001.8-092:612.821.6

ОЦЕНКА ОТСРОЧЕННЫХ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ КРЫСЯТ, ПОДВЕРГНУТЫХ ОСТРОЙ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ, В ТЕСТЕ «ОТКРЫТОЕ ПОЛЕ»

Е.В. Макарова-Горбачева[1], В.В. Леонов[2], О.Н. Павлова[2], О.Н. Гуленко[2]
[1]Частное учреждение образовательная организация высшего образования «Медицинский университет «Реавиз», г. Самара, Россия
[2]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Самара, Россия

Аннотация. ***Введение.*** Перинатальная гипоксия выступает ведущим этиологическим фактором долгосрочного неврологического дефицита и инвалидизации потомства. Цель – оценить отдаленное влияние перенесенной острой нормобарической гипоксии на динамику физического развития, исследовательскую активность и уровень тревожности крысят с использованием поведенческого теста «Открытое поле». ***Методы.*** Работа выполнена на потомстве первого поколения от крыс линии Wistar, которое было разделено на 2 группы: первая – контроль, вторая – моделировали состояние недоношенной беременности человека путем воздействия острой нормобарической гипоксии на вторые постнатальные сутки. На 30-е сутки жизни крысят проводили тест «Открытое поле». ***Результаты.*** Зафиксирована глубокая деформация этологического профиля у животных обоих полов, перенесших гипоксию и угнетение когнитивного компонента ориентировочного рефлекса на фоне формирования тревожно-компульсивного статуса. ***Заключение.*** Перенесенная гипоксия приводит к формированию ювенильного гипердинамического синдрома у крыс адолесцентного возраста. Глубина выявляемых психоэмоциональных и когнитивных девиаций жестко модулируется половым диморфизмом с максимальной манифестацией признаков дезадаптации у самок.
Ключевые слова: перинатальная гипоксия, крысы, острая нормобарическая гипоксия, открытое поле.

ASSESSMENT OF DELAYED BEHAVIORAL RESPONSES IN RAT PUPS SUBJECTED TO ACUTE NORMOBARIC HYPOXIA IN THE OPEN FIELD TEST

E.V. Makarova-Gorbacheva[1], V.V. Leonov[2], O.N. Pavlova[2], O.N. Gulenko[2]
[1]Reaviz Medical University, Samara, Russia
[2]Samara State Medical University, Samara, Russia

Abstract. ***Introduction.*** Perinatal hypoxia is a leading etiologic factor in long-term neurological deficit and disability in offspring. Objective: to evaluate the long-term impact of acute normobaric hypoxia on the dynamics of physical development, exploratory activity, and anxiety level in rat pups using the open field behavioral test. ***Methods.*** The study was performed on the first-generation offspring of Wistar rats, which were divided into 2 groups: Group 1 – control, Group 2 – simulated the state of human premature pregnancy by exposure to acute normobaric hypoxia on the second postnatal day. On the 30th day of life, the rat pups underwent the open field test. ***Results.*** Severe deformation of the ethological profile was recorded in animals of both sexes that had undergone hypoxia and suppression of the orienting reflex's cognitive component against the background of an anxious and compulsive state. ***Conclusions.*** Hypoxia leads to the development of juvenile hyperdynamic syndrome in adolescent rats. The severity of the psychoemotional and cognitive deviations is tightly modulated by sexual dimorphism, with the greatest manifestation of maladaptation signs in females.
Keywords: perinatal hypoxia, rats, acute normobaric hypoxia, open field.

Введение. Перинатальная гипоксия (ПГ), характеризующаяся системным дефицитом кислорода у плода в антенатальном периоде или у новорожденного в процессе родоразрешения, остается одной из центральных проблем современной педиатрии и неонатологии. Данное состояние сопряжено с высоким риском инвалидизации и

манифестацией отсроченных психоневрологических расстройств, обусловленных нарушением нормального созревания центральной нервной системы (ЦНС) [1, 2].

Несмотря на существенный прогресс в сфере реанимационной помощи, интенсивной терапии и неонатального ухода гипоксически-ишемическое поражение головного мозга в критические периоды раннего онтогенеза сохраняет статус ведущего этиологического фактора неврологического дефицита. Кислородное голодание запускает каскад патологических реакций, определяющих высокий уровень заболеваемости и ухудшение качества жизни пациентов в долгосрочной перспективе [3-5].

В основе патогенеза отдаленных последствий ПГ лежит комплекс глубоких метаболических, молекулярных и нейробиологических расстройств, в числе которых деструкция гематоэнцефалического барьера, глутаматергическая эксайтотоксичность, запуск процессов апоптоза и генерализованное нейровоспаление. Данные деструктивные процессы манифестируют в виде стойких морфофункциональных изменений архитектоники головного мозга, детерминирующих развитие сенсомоторных аномалий. В долгосрочном периоде это трансформируется в когнитивный дефицит, нарушения мнестических функций и процессов обучения, а также в поведенческую дезадаптацию и расстройства эмоционально-волевой сферы. Спектр выявляемых клинических и поведенческих фенотипов варьируется от субклинических форм и легких когнитивных дисфункций до инвалидизирующих неврологических патологий, требующих непрерывной патогенетической терапии и многолетней реабилитации [6-8].

В структуре церебральных повреждений, индуцированных ПГ, наибольшей уязвимостью обладают области, ответственные за координацию и регуляцию локомоторных функций, включая моторную кору, базальные ганглии, гиппокамп и мозжечок [9].

Клинические данные свидетельствуют, что перенесенное кислородное голодание ассоциировано со значительным уменьшением объема таламуса, ключевого ретранслятора сенсорной афферентации, а также стриатума, интегрирующего мотивационные стимулы и двигательные программы. Подобная топография повреждений указывает на системный характер нарушений процессов нейроонтогенеза [10].

Несмотря на видоспецифические хронологические различия в развитии головного мозга человека и грызунов в пренатальном и раннем постнатальном периодах между ними прослеживается фундаментальное сходство ключевых этапов нейро- и синаптогенеза [11]. На основе этих данных в настоящее время разработаны модели, в которых используются малые лабораторные животные, для изучения механизмов, лежащих в основе гипоксии у человека. Такие исследования позволяют понять механизмы патогенеза различных изменений в организме, вызванных гипоксией, и это может способствовать разработке эффективных стратегий лечения и реабилитации пациентов, перенесших ПГ [12].

Цель – исследовать отдаленное влияние перенесенной острой нормобарической гипоксии на динамику физического развития, исследовательскую активность и уровень тревожности крысят с использованием поведенческого теста «Открытое поле».

Методы и организация исследования. Эксперимент проведен на половозрелых крысах линии Wistar (30 самок, 10 самцов). Животные были разделены на две равные группы методом рандомизации. Животные содержались в виварии при стандартном доступе к воде и пище. Полученное потомство первого поколения (F1) находилось на совместном вскармливании с самками до 30-дневного возраста, после чего крысят сепарировали. Общий объем исследованной выборки потомства в контрольной группе составил 179 животных (93 самца, 86 самок), в опытной группе – 185 особей (103 самца, 82 самки).

Для воспроизведения патогенеза, характерного для недоношенной беременности у человека, в качестве повреждающего фактора использовали острую нормобарическую гипоксию (ОНГ) на вторые сутки постнатального онтогенеза крысят (P2) [13].

Экспериментальное воздействие и кондиционирование контрольной группы осуществляли в мультигазовом инкубаторе

New Brunswick Scientific «Innova CO-48 CO2» (США). Параметры газовой среды и экспозиции для воспроизведения гипоксии (8% кислорода, 92% азота, температура – 37 ºС, длительность – 2 часа) были подобраны на этапе предварительных исследований и верифицированы по данным литературы [13].

Днем рождения крысят считали нулевые сутки постнатального развития (Р0). На этапе Р2 проводили антропометрическое исследование (определение массы тела) с последующим разделением каждого помета на две эквивалентные по численности и половому диморфизму группы:

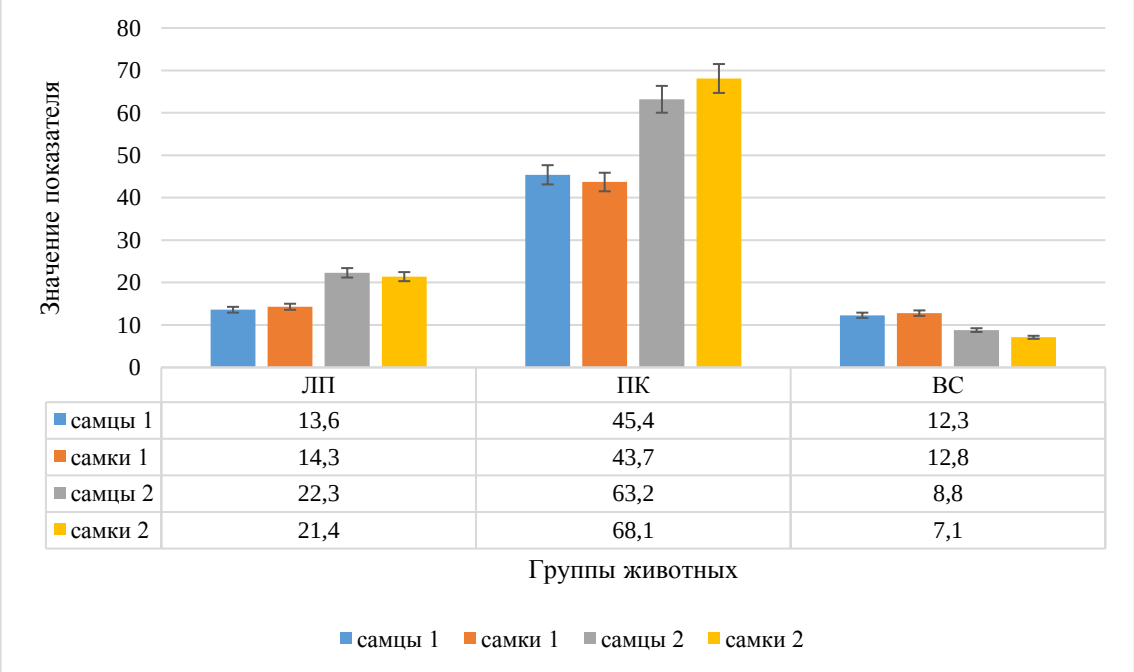
Группа 1 (контроль, n=164): 82 самца и 82 самки. Для нивелирования стрессогенного фактора, связанного с манипуляциями, животных помещали в инкубатор на 2 часа при температуре 37 ºС в условиях нормоксии (атмосферная концентрация кислорода).

Группа 2 (ОНГ, n=164): 82 самца и 82 самки. Животных подвергали сеансу острой нормобарической гипоксии путем двухчасовой экспозиции в инкубаторе со сниженным содержанием кислорода (8% O_2) при температуре 37 ºС.

Для комплексной оценки нейроповеденческого статуса, уровня тревожности и ориентировочно-исследовательской активности животных, перенесших ОНГ на этапе Р2, на 30-е сутки жизни (Р30) проведено тестирование в бесстрессорной модификации методики «Открытое поле».

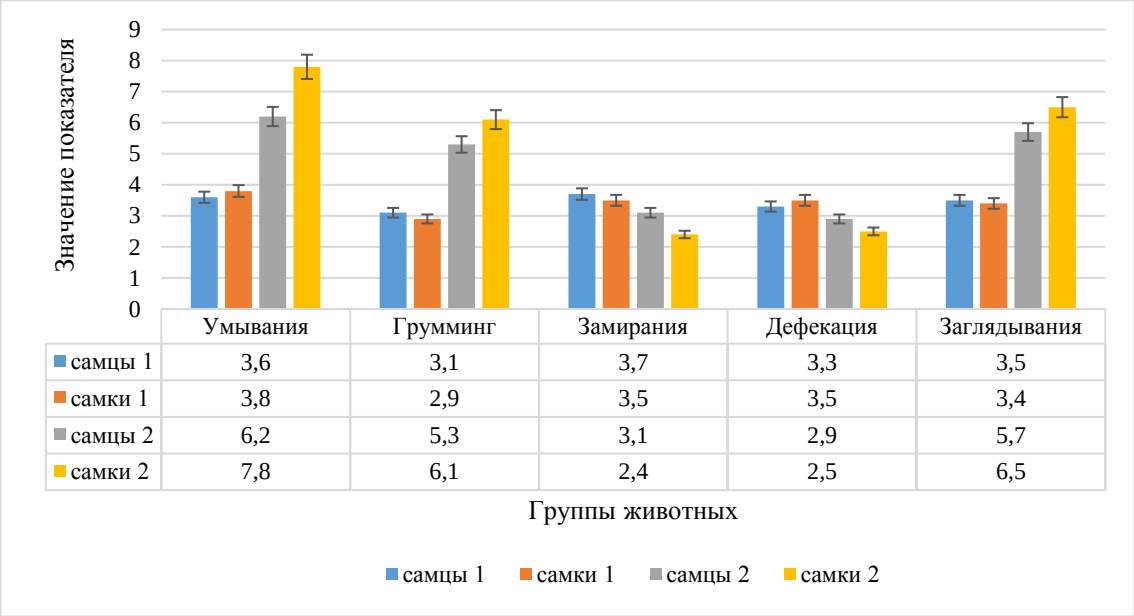
Статистическую обработку полученных массивов данных выполняли с использованием пакета программного обеспечения STATISTICA (версия 10.0.1011.0). Проверку характера распределения количественных признаков на соответствие закону нормальности осуществляли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Учитывая нормальный тип распределения исследуемых переменных, межгрупповые сравнения проводили методами одномерного и многомерного дисперсионного анализа (ANOVA/MANOVA). При обнаружении статистически значимых эффектов контролируемых факторов или их интерференции (взаимодействия) процедуру множественных сравнений реализовывали посредством пост-хок анализа с применением критерия наименьшей существенной разности Фишера (Fisher LSD test).

Результаты исследования и их обсуждение. Сравнительный анализ параметров ориентировочно-исследовательской активности крысят контрольной и опытной групп в тесте «Открытое поле» (Р30) представлен на рисунках 1-2.



	ЛП	ПК	ВС
самцы 1	13,6	45,4	12,3
самки 1	14,3	43,7	12,8
самцы 2	22,3	63,2	8,8
самки 2	21,4	68,1	7,1

Рис. 1. Дифференциация времени латентного периода (ЛП, с), числа пересеченных квадратов (ПК, кол-во раз) и вертикальных стоек (ВС, кол-во раз) у крыс контрольной и опытной групп



	Умывания	Грумминг	Замирания	Дефекация	Заглядывания
самцы 1	3,6	3,1	3,7	3,3	3,5
самки 1	3,8	2,9	3,5	3,5	3,4
самцы 2	6,2	5,3	3,1	2,9	5,7
самки 2	7,8	6,1	2,4	2,5	6,5

Рис. 2. Дифференциация времени умывания (с), груминга (с) и замирания (с), числа дефекаций (кол-во раз) и заглядываний в норки (кол-во раз) у крыс контрольной и опытной групп

Анализ пространственного поведения в тесте «Открытое поле» продемонстрировал выраженное угнетение исследовательской инициативы у животных, перенесших гипоксическое воздействие. Латентный период первого выхода в центральную зону арены у крыс обоих полов 2-й группы характеризовался значительным пролонгированием по сравнению с интактными животными: у самцов данный показатель увеличился на 64,0%, а у самок – на 49,7%.

С физиологической точки зрения увеличение времени задержки перед выходом на открытое, потенциально опасное пространство центральной зоны является классическим маркером высокого уровня тревожности, дефицита адаптационных механизмов и выраженного состояния страха (неофобии). Замедление локомоторной экспрессии в данном тесте отражает дисфункцию лимбико-ретикулярного комплекса. В частности, это указывает на повреждение нейрональных сетей гиппокампа, ответственного за пространственную ориентацию и когнитивную оценку новизны среды, а также на гиперактивацию миндалевидного тела (амигдалы) и гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, запускающих пассивно-оборонительную поведенческую стратегию в ответ на стресс-фактор.

Многофакторный анализ верифицировал системный характер данных нарушений. Применение двухфакторного дисперсионного анализа выявило высокозначимый изолированный эффект фактора перенесенной острой нормобарической гипоксии на продолжительность латентного периода ($F_{1,328}=17,4$; $p=0,024$). В то же время изолированное влияние фактора пола животных ($F_{1,328}=1,59$; $p=0,127$), а также интерференция факторов пола и гипоксического воздействия ($F_{1,328}=6,21$; ($p=0,374$) не достигли уровня статистической значимости. Отсутствие значимого межфакторного взаимодействия свидетельствует о том, что индуцированный ОНГ дефицит исследовательской активности на этапе Р30 формируется по унифицированному типу и в равной степени манифестирует у особей обоих полов, указывая на универсальность повреждающего действия ранней гипоксии на развивающийся мозг грызунов.

В отличие от латентного периода, динамика локомоторных показателей на периферии арены продемонстрировала инвертированный характер изменений. Общее число пересеченных квадратов (горизонтальная двигательная активность) у животных обоих полов 2-й группы было существенно выше по сравнению с интактным контролем: у самцов данный параметр возрос на 39,2%, а у самок – на 55,8%.

С точки зрения функциональной нейрофизиологии феномен сочетанного

увеличения латентного периода выхода в центр и одновременного роста горизонтальной локомоции на периферии («возле стенок») не указывает на истинное усиление исследовательского интереса. Напротив, подобный поведенческий паттерн отражает фенотип хаотической гиперактивности, паники и нецеленаправленного двигательного возбуждения в ответ на стрессогенный стимул. Данное состояние обусловлено выраженным дефицитом процессов центрального торможения и нарушением регуляторного контроля со стороны стриатума и префронтальной коры, которые в норме тормозят избыточную локомоцию и оптимизируют адаптивное поведение. Повреждение гиппокампа и стриатума, вызванное острой нормобарической гипоксией в критический период синаптогенеза (P2), приводит к нарушению интеграции сенсомоторных систем. В результате животные вместо целенаправленного обследования пространства реализуют стереотипную реакцию избегания (бегства), двигаясь вдоль физических барьеров арены (выраженный феномен тигмотаксиса).

Двухфакторный дисперсионный анализ подтвердил детерминированность обнаруженных сдвигов перенесенной патологией. Зафиксирован статистически значимый изолированный эффект фактора воздействия ОНГ на интенсивность локомоции животных ($F_{1,328}=7,58$; $p=0,001$). При этом изолированное влияние фактора пола крыс ($F_{1,328}=0,36$; $p=0,227$), равно как и межфакторная интерференция пола и гипоксии ($F_{1,328}=2,48$; $p=0,074$), не имели статистической значимости. Это указывает на гомогенный характер формирования постгипоксической хаотичной гиперактивности у неполовозрелых особей независимо от их половой принадлежности.

Вектор изменений вертикальной составляющей двигательной активности носил характер, противоположный периферической локомоции. Суммарное число вертикальных стоек у животных обоих полов 2-й группы продемонстрировало выраженное угнетение по сравнению с показателями интактного контроля: у самцов данный параметр снизился на 28,5%, а у самок – на 44,5%. При этом был зафиксирован интергрупповой половой диморфизм внутри опытной когорты – у самок, перенесших ОНГ, количество стоек оказалось на 19,3% меньше, чем у самцов.

С позиций интегративной физиологии ЦНС вертикальные стойки (в отличие от автоматизированного горизонтального бега вдоль стен) отражают когнитивный компонент ориентировочно-исследовательского поведения, направленный на оценку трехмерного пространства и сканирование верхнего яруса новой среды. Подавление этой формы активности служит прямым индикатором выраженного психоэмоционального угнетения, дефицита внимания и снижения исследовательского потенциала.

Нейробиологическим субстратом такого дефицита является глубокое повреждение глутаматергических и дофаминергических проекций гиппокампа и теменной коры, критически уязвимых к острой кислородной депривации в раннем постнатальном онтогенезе (P2). Развивающийся в этих структурах метаболический дистресс и апоптоз нейронов приводят к преобладанию пассивно-оборонительного торможения над ориентировочным рефлексом.

Двухфакторный дисперсионный анализ подтвердил сложную патогенетическую структуру выявленных изменений. Был верифицирован статистически значимый изолированный эффект фактора воздействия ОНГ ($F_{1,328}=22,58$; $p=0,002$) при отсутствии прямого изолированного влияния фактора пола ($F_{1,328}=2,67$; $p=0,281$). Также был обнаружен значимый эффект сочетания факторов пола и ОНГ ($F_{1,328}=4,69$; $p=0,0,029$). Это указывает на то, что глубина постгипоксического повреждения когнитивной сферы зависит от пола животного и свидетельствует о большей уязвимости созревающих систем головного мозга самок к деструктивному действию ОНГ.

Установлено, что число умываний у крыс обоих полов 2-й группы было значимо больше по сравнению с интактными животными: у самцов на 72,2%, а у самок – на 105,3%. При этом количество умываний у самок 2-й группы превышало аналогичный показатель у самцов на 25,8%.

С позиций этологии умывания в незнакомой обстановке представляют собой классическую форму компульсивного

поведения, и триггером гиперактивации этого паттерна служит резкое нарастание уровня психоэмоционального напряжения, страха и тревожности. Наблюдаемое поведение отражает состояние дезадаптации и избыточного вегетативного сопровождения стресса, обусловленное дисфункцией лимбической системы и гиперактивацией гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси (ГГАО) в ответ на сенсорную перегрузку. Двухфакторный дисперсионный анализ подтвердил сложную многофакторную природу зафиксированных сдвигов. Был верифицирован высокозначимый изолированный эффект фактора воздействия ОНГ ($F1,328=12,81$; $p=0,003$) при отсутствии прямого изолированного влияния фактора пола ($F1,328=0,44$; $p=0,439$). В то же время математический анализ выявил мощный синергетический эффект межфакторной интерференции пола и гипоксического воздействия ($F1,328=19,57$; $p=0,021$). Наличие высокозначимого взаимодействия факторов указывает на то, что постгипоксические нарушения эмоционально-волевой сферы и механизмов совладания со стрессом (копинг-стратегий) имеют гендерно-зависимый характер. Церебральные системы самок на этапе Р2 обладают более высокой ранимостью к кислородному голоданию, что в долгосрочной перспективе (Р30) приводит к критической дестабилизации ГГАО и проявляется максимальным ростом тревожно-компульсивных проявлений по сравнению с самцами.

В полном соответствии с увеличением частоты актов умывания временные параметры груминга также претерпели существенную деформацию. Длительность груминга у животных обоих полов 2-й группы лавинообразно увеличилась по сравнению с показателями интактных животных: у самцов данный временной интервал возрос на 89,3%, а у самок – на 110,3%. Патологический сдвиг внутри опытной когорты носил полоспецифический характер – суммарная продолжительность груминга у самок, подвергнутых ранней кислородной депривации, превышала аналогичный показатель у самцов на 15,1%. С позиций системной физиологии и этологии, изолированное увеличение времени груминга свидетельствует не просто о кратковременной реакции на стресс, а о глубокой перестройке так называемого «бюджета времени» животного в новых условиях. Пролонгирование этого паттерна указывает на незавершенность и затяжной характер реакций совладания (копинга) с психоэмоциональной нагрузкой. Животные 2 группы оказываются заблокированными в состоянии компульсивного стереотипного поведения, не способные эффективно переключиться на альтернативные формы активности – локомоцию или полноценное исследование среды.

Нейробиологическим триггером стойкого затягивания актов груминга выступает хронический дисбаланс между моноаминергическими системами мозга. Перинатальный гипоксический стресс на этапе Р2 нарушает траекторию развития дофаминергических и серотонинергических проекций из ядер шва и вентральной области покрышки в стриатум и миндалевидное тело. Развивающийся дефицит серотонинергического торможения на фоне дисфункции базальных ганглиев формирует устойчивое обсессивно-подобное состояние, проявлением которого и служит избыточное время груминга.

Двухфакторный дисперсионный анализ подтвердил высокую статистическую строгость обнаруженных закономерностей. Выявлен значимый изолированный эффект фактора перенесенной ОНГ на временные параметры груминга ($F1,328=8,96$; $p=0,001$) при отсутствии прямого изолированного влияния фактора пола ($F1,328=0,93$; $p=0,440$). Межфакторная интерференция пола и гипоксического воздействия продемонстрировала высочайший уровень значимости ($F1,328=13,59$; $p=0,025$). Наличие столь выраженного межфакторного взаимодействия математически доказывает, что временная архитектура поведенческого ответа на стресс после ОНГ детерминирована половым диморфизмом. Менее дифференцированный к моменту повреждения (Р2) мозг самок демонстрирует максимальную уязвимость метаболических систем, что на 30-е сутки жизни манифестирует в виде наиболее жесткой фиксации на пассивно-оборонительных и тревожно-компульсивных поведенческих программах.

Наряду с трансформацией локомоторных и компульсивных паттернов существенные изменения претерпели и характеристики защитного торможения. Суммарное время замирания (фризинга) у животных обоих полов 2-й группы было достоверно меньше по сравнению с интактным контролем: у самцов данный временной интервал сократился на 16,2%, а у самок – на 31,4%. Внутри экспериментальной когорты также прослеживался отчетливый половой диморфизм – продолжительность замирания у самок 2-й группы оказалась на 22,6% меньше, чем у аналогичных самцов.

С точки зрения функциональной нейробиологии, классическая реакция фризинга в незнакомой среде служит проявлением адаптивного пассивного страха, контролируемого центральным ядром миндалевидного тела и вентральным гиппокампом. Наблюдаемое в эксперименте парадоксальное снижение времени замирания у гипоксических животных не свидетельствует об отсутствии у них страха. Напротив, в сочетании с ранее зафиксированным ростом периферического бега (тигмотаксиса) и компульсивного груминга редукция фризинга отражает срыв механизмов упорядоченного оборонительного торможения.

Характерные сдвиги под влиянием перенесенного гипоксического дистресса были обнаружены и при анализе вегетативного сопровождения поведения. Суммарное число дефекаций у животных обоих полов 2-й группы было достоверно ниже по сравнению с показателями интактного контроля: у самцов данный маркер снизился на 17,1%, а у самок – на 28,6%. При этом внутри экспериментальной когорты прослеживался отчетливый половой диморфизм – выраженность вегетативных проявлений у самок 2-й группы была на 13,8% меньше, чем у самцов.

С позиций классической психофизиологии частота дефекаций в тесте «Открытое поле» традиционно рассматривается как прямой индикатор уровня эмоциональности и страха, регулируемый преимущественно за счет активации парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС). Однако зафиксированное в эксперименте парадоксальное снижение числа болюсов у гипоксических крыс на фоне резкого нарастания других признаков тревожности (пролонгирование латентного периода, рост компульсивного груминга и хаотичной локомоции) указывает не на отсутствие эмоционального напряжения, а на качественную перестройку вегетативного баланса. Данный феномен обусловлен критическим преобладанием тонуса симпатического отдела ВНС и гиперактивацией симпато-адреналовой системы в ответ на сенсорный триггер новизны. Экстремальный выброс катехоламинов (адреналина и норадреналина) мозговым веществом надпочечников приводит к выраженному торможению моторики желудочно-кишечного тракта и спазму сфинктеров, что клинически манифестирует задержкой дефекации во время тестирования. Выявлен значимый изолированный эффект фактора перенесенной ОНГ на количество дефекаций ($F_{1,328}=15,64$; $p=0,023$) при отсутствии прямого изолированного влияния фактора пола ($F_{1,328}=1,62$; $p=0,241$). Межфакторная интерференция пола и гипоксического воздействия продемонстрировала статистически значимый эффект ($F_{1,328}=21,78$; $p=0,032$).

В отличие от дефекации, другой показатель вегетативного статуса – частота актов уринации – продемонстрировал стабильность. Число уринаций у животных обоих полов 2-й группы согласно их гендерной принадлежности не имело статистически значимых различий с показателями крыс 1-й группы, что указывает на избирательный характер модуляции висцеральных функций симпато-адреналовой системой при данном типе патологии.

Напротив, выраженная деформация этологической структуры была зафиксирована при анализе целенаправленного обследования локальных объектов среды. Число заглядываний в норки у животных обоих полов 2-й группы лавинообразно возросло по сравнению с интактными животными: у самцов данный показатель увеличился на 62,9%, а у самок – на 91,2%. При этом внутри экспериментальной когорты выявлялся умеренный, но достоверный половой диморфизм – интенсивность ориентировочных актов у самок 2-й группы превышала аналогичный параметр у самцов на 14,1%.

С позиций поведенческой физиологии заглядывание в отверстия (норки) является базовым элементом тактильного и визуального исследовательского поведения грызунов. Однако в контексте ранее обнаруженной картины (хаотическая гиперактивность на периферии, падение числа вертикальных стоек и высокий уровень тревожности) резкий рост числа заглядываний не может интерпретироваться как репрезентация истинной познавательной мотивации. Подобный феномен отражает формирование дезадаптивной поведенческой стереотипии и навязчивого повторения действий. Нейробиологическим субстратом этой дисфункции выступает повреждение стриатума и созревающих глутаматергических проекций гиппокампа, индуцированное ОНГ на этапе Р2. Нарушение интегративной функции гиппокампа приводит к неспособности животных сформировать адекватную когнитивную карту пространства и зафиксировать факт безопасности среды. В результате крысы циклически возвращаются к одним и тем же отверстиям, реализуя автоматизированный фрагментарный паттерн «заглядывания» без последующей аналитической обработки информации.

Двухфакторный дисперсионный анализ подтвердил сложную многофакторную детерминацию когнитивно-поведенческого сдвига. Был верифицирован статистически значимый изолированный эффект фактора воздействия ОНГ ($F_{1,328}=12,73$; $p=0,001$) при отсутствии прямого изолированного влияния фактора пола ($F_{1,328}=1,39$; $p=0,137$). Установлен значимый эффект межфакторного взаимодействия пола животных и гипоксического повреждения ($F_{1,328}=27,55$; $p=0,031$).

Экспериментальный анализ отставленных эффектов ОНГ на этапе Р30 продемонстрировал, что перенесенный в раннем неонатальном онтогенезе (Р2) гипоксический дистресс индуцирует стойкую деформацию паттернов адаптивного ответа на стресс-фактор новизны. Согласно современным представлениям, отдаленные последствия неонатальной гипоксии у грызунов носят стадийный, двухфазный характер: транзиторная психомоторная гиперактивность в препубертатном и ювенильном периодах сменяется прогрессирующей гипоактивностью и выраженным когнитивно-мнестическим дефицитом у половозрелых и стареющих животных [14, 15].

Настоящее исследование, выполненное на 30-е сутки жизни крысят, подтверждает первую – гипердинамическую – фазу данного патологического каскада. Использование бесстрессорной модификации теста «Открытое поле» позволило дифференцировать баланс между пассивно-оборонительными реакциями и экспрессией ориентировочно-исследовательской мотивации. Этологический портрет животных, подвергнутых ОНГ, характеризуется следующими ключевыми фенотипами: сочетание пролонгированного латентного периода инициации движения с последующим резким нарастанием горизонтальной активности отражает феномен локомоторного растормаживания и панического бегства на фоне выраженной неофобии; угнетение когнитивного компонента и вегетативный сдвиг за счет падения числа вертикальных стоек и времени защитного замирания; редукция фризинга, как свидетельство срыва механизмов упорядоченного центрального торможения и падение числа дефекаций на фоне явного психоэмоционального дистресса как феномен экстремального симпатического овердрайва и этот симптомокомплекс жестко модулируется половым диморфизмом с максимальным угнетением показателей у женских особей; формирование тревожно-компульсивного статуса за счет роста частоты и длительности актов груминга, а также числа заглядываний в норки с селективно более критическим проявлением у самок.

Таким образом, регистрируемое в тесте «Открытое поле» нарастание горизонтальной двигательной активности у животных обоих полов, перенесших гипоксию, служит эквивалентом дезадаптивной хаотичной гиперактивности в новых условиях среды.

Формирование сочетанного дефицита центрального торможения и когнитивного контроля вовлекает комплекс сложноорганизованных макросистем головного мозга. В норме программирование и интеграция двигательного акта осуществляются при реципрокном взаимодействии префронтальной коры, дорсального

стриатума, гиппокампа и вентрального стриатума [16].

Перенесенный на этапе Р2 эпизод ОНГ приходится на критическое окно синаптогенеза и созревания интернейронов. Возникающий метаболический ишемический дистресс нарушает траекторию формирования ГАМК-ергических и моноаминергических (дофаминовых и серотониновых) проекций между данными структурами. Развивающийся в долгосрочной перспективе дисбаланс между активирующими (глутаматергическими) и ингибирующими (ГАМК-ергическими) влияниями в корково-стриато-паллидарных петлях лежит в основе растормаживания моторных программ и неспособности животных оптимизировать свое поведение в стрессогенной обстановке.

Обнаруженный в настоящей работе феномен постгипоксического локомоторного растормаживания демонстрирует высокую степень консистентности с результатами независимых исследований. В частности, зафиксированная нами хаотичная гиперактивность в тесте «Открытое поле» согласуется с данными авторов, индуцировавших неонатальную гипоксию у мышей [17], неонатальную аноксию у крыс [18], а также моделировавших гипоксически-ишемическое поражение головного мозга у грызунов [19]. В указанных работах также верифицировано долгосрочное нарастание горизонтальной локомоции, манифестирующее независимо от половой принадлежности животных.

Напротив, в ряде других экспериментальных дизайнов прослеживается вариативность этологического ответа. Так, при использовании односторонней фокальной модели (перевязка левой сонной артерии с последующей гипоксической экспозицией) рост горизонтальной двигательной активности регистрировался исключительно у самцов [16].

Более того, полученные нами результаты вступают в очевидное противоречие с моделью глобальной асфиксии при кесаревом сечении, авторы которой задокументировали тотальное угнетение как локомоторной, так и ориентировочно-исследовательской активности потомства [20].

Подобная гетерогенность поведенческих фенотипов в литературе имеет четкое патофизиологическое обоснование. Направленность и выраженность отставленных эффектов жестко детерминированы типом гипоксического воздействия (острая нормобарическая гипоксия, ишемия-гипоксия или глобальная асфиксия), его длительностью, а также степенью зрелости церебральных структур на момент повреждения. В отличие от тяжелой гипоксии-ишемии или тотальной асфиксии, индуцирующих массивный некроз нейронов коры со стойким угнетением функций ЦНС, изолированная острая нормобарическая гипоксия на этапе Р2 действует более селективно. Она запускает преимущественно синаптическую перестройку и апоптоз регуляторных ГАМК-ергических интернейронов, что фенотипически проявляется не параличом локомоции, а срывом тормозных процессов и развитием гипердинамического синдрома.

Важнейшим достоинством используемой нами модели является ее высокая трансляционная значимость. Выявленные паттерны поведения грызунов обнаруживают прямые патогенетические параллели с данными клинических исследований. В педиатрической практике доказано, что перенесенные интра- и неонатальные ишемические-гипоксические состояния (прежде всего, асфиксия новорожденных), респираторный дистресс-синдром и преэклампсия матери служат ведущими факторами риска формирования синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) у детей в возрасте от 5 до 11 лет [21].

Обнаруженная нами ювенильная гиперактивность, сопряженная с дефицитом внимания (падением числа вертикальных стоек) и стереотипиями (ростом заглядываний в норки), выступает эквивалентом клинического фенотипа СДВГ, формирующегося в детском возрасте вследствие перинатального дефицита кислорода.

Тесная корреляция между манифестацией кратковременных нейрофункциональных дефектов в раннем онтогенезе грызунов и развитием у них долгосрочных когнитивно-поведенческих расстройств подчеркивает валидность фундаментальных экспериментов. Детальный мониторинг этологического аспекта животных после

гипоксического стресса позволяет верифицировать скрытые молекулярно-клеточные механизмы патогенеза, экстраполяция которых способна пролить свет на природу аналогичных расстройств у человека. Продолжение изысканий в данном направлении критически важно для идентификации новых терапевтических мишеней, разработки прогностических маркеров ранней диагностики и создания персонализированных реабилитационных стратегий для детей, перенесших перинатальную гипоксию.

Заключение. Перенесенная на этапе раннего неонатального онтогенеза (P2) острая нормобарическая гипоксия выступает центральным триггером стойкой деформации поведенческих паттернов у крыс адолесцентного возраста (P30). В тесте «Открытое поле» у животных зафиксировано нарастание горизонтальной локомоции у животных обоих полов, что отражает не истинную исследовательскую мотивацию, а формирование ювенильного гипердинамического синдрома и развитие этой дезадаптивной реакции обусловлено ишемическим дистрессом в критическое окно синаптогенеза, что приводит к селективному апоптозу ГАМК-ергических интернейронов и нарушению нисходящего тормозного контроля со стороны префронтальной коры, дорсального стриатума и гиппокампа.

Индуцированный гипоксией дисбаланс между активирующими глутаматергическими и ингибирующими влияниями в корково-стриарных петлях приводит к сочетанному срыву защитного торможения (редукции фризинга), падению когнитивного поиска (снижению числа вертикальных стоек) и фиксации животных на тревожно-компульсивных программах (росту персеверативных заглядываний в норки и смещенного груминга). Параллельно зафиксированное падение числа дефекаций на фоне общей поведенческой паники верифицирует феномен экстремального симпатического овердрайва и катехоламинового блока перистальтики желудочно-кишечного тракта из-за дисфункции вегетативных центров гипоталамуса. При этом глубина психоэмоционального и когнитивного дефицита жестко модулируется фактором полового диморфизма: по данным двухфакторного дисперсионного анализа, созревающие регуляторные системы самок обладают селективно более низкой резистентностью к ОНГ, что проявляется максимальной манифестацией поведенческих девиаций по сравнению с самцами.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Исследование влияния перинатальной гипоксии на физическое и сенсомоторное развитие крысят / Н.Н. Федотова, О.Н. Павлова, О.Н. Гуленко [и др.] // Современные вопросы биомедицины. – 2025. – Т. 9. – № 1(31). DOI: 10.24412/2588-0500-2025_09_01_18.
2. Нарушения вследствие перинатальной гипоксии поведенческой и гормональной стресс-реакций крыс адолесцентного возраста и их коррекция новым производным ГАМК / Н.Э. Ордян, В.К. Акулова, С.Г. Пивина [и др.] // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 2019. – Т. 55. – № 1. – С. 59-64. DOI: 10.1134/S0044452919010091.
3. Piesova, M. Impact of perinatal hypoxia on the developing brain / M. Piesova, M. Mach // Physiological Research. – 2020. – Vol. 69(2). – P. 199-213. DOI: 10.33549/physiolres.934198.
4. Maternal separation prior to neonatal hypoxia-ischemia: Impact on emotional aspects of behavior and markers of synaptic plasticity in hippocampus / I. Markostamou, A. Ioannidis, E. Dandi [et al.] // International Journal of Developmental Neuroscience. – 2016. – Vol. 52. – P. 1-12. DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2016.04.002.
5. Rocha-Ferreira, E. Plasticity in the Neonatal Brain following Hypoxic-Ischaemic Injury / E. Rocha-Ferreira, M. Hristova // Neural Plasticity. – 2016. – No. 2016. – P. 4901014. DOI: 10.1155/2016/4901014.
6. Факторы риска развития постнатальной гипотрофии у маловесных новорожденных, подверженных перинатальной гипоксии / Н.Ф.К. Панахова, А.И.К. Адилова, Х.У.К. Дунямалыева, П.А.К. Оруджева // Forcipe. – 2022. – Т. 5. – № S2. – С. 392.
7. Абдулаева, Л.М. Влияние хронической гипоксии на формирование перинатальных поражений ЦНС у детей различного гестационного возраста / Л.М. Абдулаева // Актуальные проблемы педиатрии и детской хирургии : материалы V научно-практической конференции с международным участием, 07-08 июня 2019 г. – Махачкала, 2019. – С. 73-74.
8. Неврологические синдромы при нарушениях развития детей, перенесших перинатальную гипоксию / О.Н. Краснорукая, Д.Ю. Бугримов, Ю.А.

Котова, Н.В. Страхова // Российский педиатрический журнал. – 2020. – Т. 23. – № 5. – С. 299-303.
9. Субанова, А.И. Влияние гипоксии на перинатальный и постнатальный период (литературный обзор) / А.И. Субанова // Вестник Ошского государственного университета. – 2022. – № 4. – С. 29-39. DOI: 10.52754/16947452_2022_4_29.
10. Хохлов, Н.А. Влияние перинатальной гипоксии на нейрокогнитивное развитие детей и подростков / Н.А. Хохлов // Cognitive Neuroscience – 2021: материалы международного форума, 2-3 декабря 2021 г. – Екатеринбург: Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, 2022. – С. 32-35.
11. Timetables of neurogenesis in the human brain based on experimentally determined patterns in the rat / S.A. Bayer, J. Altman, R.J. Russo, X. Zhang // Neurotoxicology. – 1993. – Vol. 14(1). – P. 83-144.
12. Graaf-Peters, V.B. de Ontogeny of the human central nervous system: What is happening when? / V.B. de Graaf-Peters, M. Hadders-Algra // Early Human Development. – 2006. – Vol. 82. – P. 257-266. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2005.10.013.
13. Development of a postnatal 3-day-old rat model of mild hypoxic-ischemic brain injury / A. Stadlin, A. James, R. Fiscus [et al.] // Brain Research. – 2003. – Vol. 993(1-2). – P. 101-110. DOI: 10.1016/j.brainres.2003.08.058.
14. Perinatal asphyxia, hyperthermia and hyperferremia as factors inducing behavioural disturbances in adulthood: a rat model / M. Caputa, J. Rogalska, K. Wentowska, A. Nowakowska // Behavioural Brain Research. – 2005. – Vol. 163(2). – P. 246-256. DOI: 10.1016/j.bbr.2005.05.015.
15. Stress-induced behaviour in juvenile rats: effects of neonatal asphyxia, body temperature and chelation of iron / J. Rogalska, M. Caputa, K. Wentowska, A. Nowakowska // Behavioural Brain Research. – 2004. – Vol. 154(2). – P. 321-329. DOI: 10.1016/j.bbr.2004.02.020.
16. Lateralized and sex-dependent behavioral and morphological effects of unilateral neonatal cerebral hypoxia-ischemia in the rat / N.S. Arteni, L.O. Pereira, A.L. Rodrigues [et al.] // Behavioural Brain Research. – 2010. – Vol. 210(1). – P. 92-98. DOI: 10.1016/j.bbr.2010.02.015.
17. Changes of inflammatory cytokines and neurotrophins emphasized their roles in hypoxic-ischemic brain damage / Y. Wang, M. Cao, A. Liu [et al.] // International Journal of Neuroscience. – 2013. – Vol. 123(3). – P. 191-195. DOI: 10.3109/00207454.2012.744755.
18. Neonatal anoxia induces transitory hyperactivity, permanent spatial memory deficits and CA1 cell density reduction in developing rats / M.E. Dell'Anna, S. Calzolari, M. Molinari [et al.] // Behavioural Brain Research. – 1991. – Vol. 45(2). – P. 125-134. DOI: 10.1016/s0166-4328(05)80078-6.
19. Neurological reflexes and early motor behavior in rats subjected to neonatal hypoxic-ischemic injury / A. Lubics, D. Reglodi, A. Tamás [et al.] // Behavioural Brain Research. – 2005. – Vol. 157(1). – P. 157-165. DOI: 10.1016/j.bbr.2004.06.019.
20. Long-lasting effects of perinatal asphyxia on exploration, memory and incentive downshift / P. Galeano, E. Blanco Calvo, D. Madureira de Oliveira [et al.] // International Journal of Neuroscience. – 2011. – Vol. 29(6). – P. 609-619. DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2011.05.002.
21. In utero exposure to ischemic-hypoxic conditions and attention-deficit/hyperactivity disorder / D. Getahun, G.G. Rhoads, K. Demissie [et al.] // Pediatrics. – 2013. – Vol. 131(1). – P. e53-e61. DOI: 10.1542/peds.2012-1298.

REFERENCES

1. Fedotova N.N., Pavlova O.N., Gulenko O.N. et al. Effect of perinatal hypoxia on physical and sensorimotor development of rats. *Modern Issues of Biomedicine*, 2025, vol. 9, no. 1(31). DOI: 10.24412/2588-0500-2025_09_01_18. (in Russ.)
2. Ordyan N.E., Akulova V.K., Pivina S.G. et al. Perinatal hypoxia-induced impairments of behavioral and hormonal stress responses in rats and their correction by a novel GABA derivative. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*, 2019, vol. 55, no. 1, pp. 64-70. (in Russ.)
3. Piesova M., Mach M. Impact of perinatal hypoxia on the developing brain. *Physiol. Res*., 2020, vol. 69(2), pp. 199-213. DOI: 10.33549/physiolres.934198.
4. Markostamou I., Ioannidis A., Dandi E. et al. Maternal separation prior to neonatal hypoxia-ischemia: Impact on emotional aspects of behavior and markers of synaptic plasticity in hippocampus. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 2016, vol. 52, pp. 1-12. DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2016.04.002.
5. Rocha-Ferreira E., Hristova M. Plasticity in the Neonatal Brain following Hypoxic-Ischaemic Injury. *Neural Plasticity*, 2016, no. 2016, p. 4901014. DOI: 10.1155/2016/4901014.
6. Panakhova N.F.K., Adilova A.I.K., Dunyamalyeva H.U.K., Orujeva P.A.K. Risk factors for postnatal hypotrophy in low-weight newborns exposed to perinatal hypoxia. *Forcipe*, 2022, vol. 5, no. S2, p. 392. (in Russ.)
7. Abdulayeva L.M. The effect of chronic hypoxia on the formation of perinatal CNS lesions in children of different gestational age. Current problems of pediatrics and pediatric surgery. Materials of the V scientific and practical conference with international participation. Makhachkala, 2019. pp. 73-74. (in Russ.)
8. Krasnorutskaya O.N., Bugrimov D.Yu., Kotova Yu.A., Strakhova N.V. Neurological syndromes in developmental disorders of children who have suffered from perinatal hypoxia. *Russian Pediatric Journal*, 2020, vol. 23, no. 5, pp. 299-303. (in Russ.)
9. Subanova A.I. Influence of hypoxia on the perinatal and post-natal period (literature review). *Bulletin of Osh State University*, 2022, no. 4, pp. 29-39. DOI: 10.52754/16947452_2022_4_29. (in Russ.)

10. Khokhlov N.A. The influence of perinatal hypoxia on the neurocognitive development of children and adolescents. Cognitive Neuroscience – 2021. Materials of the international forum. Ekaterinburg: Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin, 2022. pp. 32-35. (in Russ.)
11. Bayer S.A., Altman J., Russo R.J., Zhang X. Timetables of neurogenesis in the human brain based on experimentally determined patterns in the rat. *Neurotoxicology*, 1993, vol. 14(1), pp. 83-144.
12. Graaf-Peters V.B., de Hadders-Algra M. Ontogeny of the human central nervous system: What is happening when? *Early Hum. Dev*, 2006, vol. 82(4), pp. 257-266. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2005.10.013.
13. Stadlin A., James A., Fiscus R. et al. Development of a postnatal 3-day-old rat model of mild hypoxic-ischemic brain injury. *Brain Res*, 2003, vol. 993(1-2), pp. 101-110. DOI: 10.1016/j.brainres.2003.08.058.
14. Caputa M., Rogalska J., Wentowska K., Nowakowska A. Perinatal asphyxia, hyperthermia and hyperferremia as factors inducing behavioural disturbances in adulthood: A rat model. *Behav. Brain Res*, 2005, vol. 163(2), pp. 246-256. DOI: 10.1016/j.bbr.2005.05.015.
15. Rogalska J., Caputa M., Wentowska K., Nowakowska A. Stress-induced behaviour in juvenile rats: Effects of neonatal asphyxia, body temperature and chelation of iron. *Behav. Brain Res*, 2004, vol. 154(2), pp. 321-329. DOI: 10.1016/j.bbr.2004.02.020.
16. Arteni N.S., Pereira L.O., Rodrigues A.L. et al. Lateralized and sex-dependent behavioral and morphological effects of unilateral neonatal cerebral hypoxia-ischemia in the rat. *Behav. Brain Res*, 2010, vol. 210(1), pp. 92-98. DOI: 10.1016/j.bbr.2010.02.015.
17. Wang Y., Cao M., Liu A. et al. Changes of inflammatory cytokines and neurotrophins emphasized their roles in hypoxic-ischemic brain damage. *Int. J. Neurosci*, 2013, vol. 123(3), pp. 191-195. DOI: 10.3109/00207454.2012.744755.
18. Dell'Anna M.E., Calzolari S., Molinari M., Iuvone L., Calimici R. Neonatal anoxia induces transitory hyperactivity, permanent spatial memory deficits and CA1 cell density reduction in developing rats. *Behav. Brain Res*, 1991, vol. 45(2), pp. 125-134. DOI: 10.1016/s0166-4328(05)80078-6.
19. Lubics A., Reglodi D., Tamás A. et al. Neurological reflexes and early motor behavior in rats subjected to neonatal hypoxic-ischemic injury. *Behav. Brain Res*, 2005, vol. 157(1), pp. 157-165. DOI: 10.1016/j.bbr.2004.06.019.
20. Galeano P., Blanco Calvo E., Madureira de Oliveira D. Long-lasting effects of perinatal asphyxia on exploration, memory and incentive downshift. *Int. J. Dev. Neurosci*, 2011, vol. 29(6), pp. 609-619. DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2011.05.002.
21. Getahun D., Rhoads G.G., Demissie K. et al. In utero exposure to ischemic-hypoxic conditions and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*, 2013, vol. 131(1), pp. e53-61. DOI: 10.1542/peds.2012-1298.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:
Екатерина Валерьевна Макарова-Горбачева – преподаватель кафедры медико-биологических дисциплин Медицинского университета «Реавиз», Самара, ORCID: 0009-0009-8107-1188.
Ольга Николаевна Павлова – доктор биологических наук, доцент, заведующий кафедрой физиологии, Самарский государственный медицинский университет, Самара, e-mail: casiopeya13@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8055-1958.
Виктор Валериевич Леонов – кандидат медицинских наук, доцент кафедры физиологии, Самарский государственный медицинский университет, Самара, e-mail: v.v.leonov@samsmu.ru, ORCID: 0000-0003-0813-9552.
Ольга Николаевна Гуленко – кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры физиологии, Самарский государственный медицинский университет, Самара, e-mail: gulenko_ol@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6338-7095.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Ekaterina V. Makarova-Gorbacheva – Lecturer of the Department of Medical and Biological Disciplines, Reaviz Medical University, Samara, ORCID: 0009-0009-8107-1188.
Olga N. Pavlova – Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Physiology, Samara State Medical University, Samara, e-mail: casiopeya13@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8055-1958.
Viktor V. Leonov – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Physiology, Samara State Medical University, Samara, e-mail: v.v.leonov@samsmu.ru, ORCID: 0000-0003-0813-9552.
Olga N. Gulenko – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Physiology, Samara State Medical University, Samara, e-mail: gulenko_ol@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6338-7095.

Для цитирования: Оценка отсроченных поведенческих реакций крысят, подвергнутых острой нормобарической гипоксии, в тесте «Открытое поле» / Е.В. Макарова-Горбачева, В.В. Леонов, О.Н. Павлова, О.Н. Гуленко // Современные вопросы биомедицины. – 2026. – Т. 10. – № 3(38). DOI: 10.24412/2588-0500-2026_10_03_10

For citation: Makarova-Gorbacheva E.V., Leonov V.V., Pavlova O.N., Gulenko O.N. Assessment of delayed behavioral responses in rat pups subjected to acute normobaric hypoxia in the open field test. *Modern Issues of Biomedicine*, 2026, vol. 10, no. 3(38). DOI: 10.24412/2588-0500-2026_10_03_10